

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gotenfia 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 0,5 ml užpildytame švirkšte yra 50 mg golimumabo (*golimumabum*)*.

* Žmogaus IgG1κ monokloninis antikūnas, pagamintas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (angl. *Chinese Hamster Ovary, CHO*) ląstelių linijoje rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename ml yra 0,2 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte (injekcija).

Skaidrus arba šiek tiek opalinis ir bespalvis ar gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas (RA)

Gotenfia ir metotreksato (MTX) derinys skiriamas:

- vidutinio sunkumo ir sunkaus aktyvaus reumatoidinio artrito gydymui suaugusiems, kai gydymas ligą modifikuojančiais vaistiniais preparatais nuo reumato (LMVNR), įskaitant MTX, buvo nepakankamas;
- sunkaus, aktyvaus ir progresuojančio reumatoidinio artrito gydymui suaugusiems, anksčiau negydytiems MTX.

Įrodyta, kad golimumabo ir MTX derinys sumažina sąnarių pažeidimo progresavimo greitį (matuojant rentgenologiniu tyrimu) bei pagerino fizinę funkciją.

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Daugiasąnarinis jaunatvinis idiopatinis artritas (dJIA)

Gotenfia ir MTX derinys yra skirtas daugiasąnariu jaunatviniu idiopatinio artritu sergančių 2 metų ir vyresnių vaikų gydymui, kai atsakas į prieš tai taikytą gydymą MTX buvo nepakankamas.

Psoriazinis artritas (PsA)

Gotenfia monoterapija ar derinys su MTX skiriamas aktyvaus ir progresuojančio psoriazinio artrito gydymui suaugusiems, kai ankstesnis gydymas LMVNR buvo nepakankamas. Įrodyta, kad golimumabas simetrinio poliartrito potipiu sergantiems pacientams sumažina periferinių sąnarių

pažeidimo progresavimo greitį, matuojant rentgenologiniu tyrimu (žr. 5.1 skyrių) ir pagerina fizinę funkciją.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas (AS)

Gotenfia skiriamas sunkaus, aktyvaus ankilozinio spondilito gydymui suaugusiesiems, kurių atsakas į įprastinį gydymą buvo nepakankamas.

Neradiografinis ašinis spondiloartritas (nr-ašinis SpA)

Gotenfia skiriamas sunkaus, aktyvaus neradiografinio ašinio spondiloartrito su objektyviais uždegimo požymiais, kuriuos nurodo padidėjusi C reaktyvaus baltymo (CRB) koncentracija ir (arba) magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) duomenys, gydymui suaugusiesiems, kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVNU) yra nepakankamas arba jie šių vaistinių preparatų netoleruoja.

Opinis kolitas (OK)

Gotenfia skiriamas vidutinio sunkumo ar sunkaus opinio kolito gydymui suaugusiems pacientams, kuriems skirtas įprastas gydymas, įskaitant gydymą kortikosteroidais ir 6-merkaptopurinu (6-MP) arba azatioprinu (AZA), buvo nepakankamai veiksmingas, arba kurie šio gydymo netoleruoja ar yra šio gydymo kontraindikacijų.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti tik kvalifikuotas gydytojas, turintis reumatoidinio artrito, daugiasąnarinio jaunatvinio idiopatinio artrito, psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito, neradiografinio ašinio spondiloartrito ar opinio kolito diagnozavimo bei gydymo patirties. Pacientams, gydomiems Gotenfia, turi būti išduodama Paciento kortelė.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Gotenfia 50 mg skiriamas vieną kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną. Gotenfia turi būti skiriamas kartu su MTX.

Psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas ar neradiografinis ašinis spondiloartritas

Gotenfia 50 mg skiriamas vieną kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.

Turimi duomenys rodo, kad visoms aukščiau paminėtoms indikacijoms klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 12–14 gydymo savaitių (po 3-4 dozių). Gydymo tęsimas turi būti iš naujo apvarstomas tiems pacientams, kuriems per šį laikotarpį nebuvo terapinės naudos.

Pacientams, kurių kūno svoris yra didesnis nei 100 kg

Visoms aukščiau paminėtoms indikacijoms, RA, PsA, AS ar nr-ašiniu SpA sergantiems pacientams, kurių kūno svoris yra didesnis nei 100 kg ir kuriems po 3 ar 4 dozių nepasireiškia pakankamas klinikinis atsakas, galima apvarstyti golimumabo dozės padidinimą iki 100 mg vieną kartą per mėnesį, atsižvelgiant į padidėjusią tam tikrų sunkių nepageidaujamų reakcijų riziką vartojant 100 mg dozę, palyginti su 50 mg doze (žr. 4.8 skyrių). Gydymo tęsimas turi būti iš naujo apvarstomas tiems pacientams, kuriems po 3-4 papildomų 100 mg dozių terapinės naudos nepasireiškia.

Opinis kolitas

Mažiau nei 80 kg sveriantys pacientai

Skiriama pradinė 200 mg Gotenfia dozė, po kurios 2 savaitę skiriama 100 mg dozė. Jeigu pasireiškia pakankamas atsakas, pacientams skiriama 50 mg dozė 6 savaitę ir po to kas 4 savaites. Jeigu reikiamo atsako nepasireiškia, gali būti naudinga toliau skirti pacientams 100 mg dozę 6 savaitę ir po to kas 4 savaites (žr. 5.1 skyrių).

80 kg ir daugiau sveriantys pacientai

Skiriama pradinė 200 mg Gotenfia dozė, po kurios 2 savaitę skiriama 100 mg dozė, po to kas 4 savaites skiriama 100 mg dozė (žr. 5.1 skyrių).

Palaikomojo gydymo metu, vadovaujantis klinikinės praktikos gairėmis, kortikosteroidų dozę galima palaipsniui mažinti.

Turimi duomenys rodo, kad įprastai klinikinis atsakas yra pasiekiamas per 12-14 gydymo savaitių (po 4 dozių). Reikia iš naujo apsvarstyti, ar toliau tęsti gydymą pacientams, kuriems per šį laikotarpį terapinės naudos nepasireiškia.

Praleista dozė

Jei pacientas pamiršta susileisti Gotenfia planuotą dieną, pamirštą dozę reikia susileisti tuoj pat, kai pacientas prisimena. Pacientams reikia paaiškinti, kad negalima leisti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Kita dozė turi būti paskiriama remiantis šiais nurodymais:

- jei dozė buvo pamiršta susileisti trumpiau nei 2 savaites, pacientas turi susileisti užmirštą dozę ir toliau vaistinę preparatą vartoti laikydamasis įprasto grafiko;
- jei dozė buvo pamiršta susileisti ilgiau nei 2 savaites, pacientas turi susileisti užmirštą dozę ir nuo tos injekcijos datos turi būti sudaromas naujas vartojimo grafikas.

Ypatingos populiacijos

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

Senyviems pacientams dozės keisti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Golimumabas su šiomis pacientų grupėmis netirtas. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Golimumabo saugumas ir veiksmingumas skiriant jį kitoms nei dJIA indikacijoms jaunesniems kaip 18 metų pacientams neištirti.

Daugiasąnarinis jaunatvinis idiopatinis artritas

Gotenfia 50 mg skiriamas vieną kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną, ne mažiau kaip 40 kg sveriantiems vaikams.

Nėra Gotenfia dozavimo formos, kuri leistų skirti 45 mg/0,45 ml dozę daugiasąnarinio jaunatvinio idiopatinio artritu sergantiems vaikams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg. Todėl Gotenfia negalima skirti pacientams, kuriems reikalinga 45 mg/0,45 ml dozė. Jei reikalinga 45 mg/0,45 ml dozė, reikia vartoti kitą golimumabo vaistinę preparatą.

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis atsakas įprastai pasireiškia per 12-14 gydymo savaitių (po 3-4 dozių). Reikia iš naujo apsvarstyti, ar toliau tęsti gydymą vaikams, kuriems per šį laikotarpį terapinės naudos nepasireiškia.

Vartojimo metodas

Gotenfia skirtas leisti po oda. Tinkamai apmokius poodinės injekcijos technikos, pacientas gali pats susileisti vaistinio preparato, jei gydytojas nuspręs, kad taip vartoti yra tinkama, pagal poreikį taikant medicininę stebėseną. Pacientai turi būti išmokyti susileisti visą Gotenfia kiekį pagal pakuotės lapelyje išdėstytas išsamias vartojimo instrukcijas. Jeigu reikia suleisti keletą injekcijų, jas reikia suleisti į skirtingas kūno vietas.

Vartojimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi tuberkuliozė (TB) arba kitos sunkios infekcijos, tokios kaip sepsis ir oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas (III/IV NYHA klasė) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcijos

Prieš pradėdant gydymą golimumabu, jo metu ir pabaigus gydymą, pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar nepasireiškia infekcija, įskaitant tuberkuliozę. Kadangi golimumabo eliminacija gali užtrukti iki 5 mėnesių, pacientą reikia stebėti visą šį laikotarpį. Gydymo golimumabu tęsti negalima, jei pacientui pasireiškia sunki infekcija ar sepsis (žr. 4.3 skyrių).

Golimumabo negalima skirti pacientams, kuriems yra kliniškai svarbi, aktyvi infekcija. Atsargumo priemonių būtina imtis, jei golimumabo skyrimas svarstomas pacientams, kuriems yra lėtinė infekcija arba buvusi pasikartojanti infekcija. Pacientai turi būti informuoti, kad reikia vengti galimų infekcijos rizikos faktorių poveikio.

Pacientai, vartojantys TNF blokatorius, yra imlesni sunkioms infekcijoms.

Buvo gauta pranešimų apie bakterines (įskaitant sepsį ir pneumoniją), mikobakterines (įskaitant tuberkuliozę), invazines grybelines ir oportunistines infekcijas, įskaitant mirtinus atvejus golimumabu gydomiems pacientams. Kai kurios šių sunkių infekcijų pasireiškė pacientams, tuo pat metu gydomiems imunosupresantais, kurie, kartu su jau esančia liga, galėjo paskatinti infekcijos pasireišimą. Pacientai, kuriems gydymo golimumabu metu pasireiškia nauja infekcija, turi būti atidžiai stebimi ir jiems turi būti atliktas išsamus diagnostinis įvertinimas. Golimumabo vartojimas turi būti nutrauktas, jei pacientui pasireiškia nauja sunki infekcija ar sepsis ir turi būti pradėtas tinkamas antimikrobinis arba priešgrybelinis gydymas, kuris tęsiamas, kol infekcija tampa kontroliuojama.

Pacientams, kurie gyvena regionuose, kur invazinės grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidiodiomikozė ar blastomikozė yra endeminės, arba po juos keliavo, prieš pradėdant gydymą golimumabu, reikia atidžiai įvertinti gydymo golimumabu naudą bei riziką. Rizikos grupių pacientams, gydytiems golimumabu, invazinę grybelių infekciją reikia įtarti, jeigu jiems pasireiškia sunki sisteminė liga. Tokiems pacientams nustatyti diagnozę ir paskirti empirinį priešgrybelinį gydymą reikia, jeigu įmanoma, pasikonsultavus su gydytoju, turinčiu invazinėmis grybelių infekcijomis sergančių pacientų priežiūros patirties.

Tuberkuliozė

Buvo gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, gydomiems golimumabu. Reikia atkreipti dėmesį, kad dauguma atvejų tai buvo ne plaučių tuberkuliozė, pasireiškianti kaip lokali ar išplitusi liga.

Prieš pradėdant gydymą golimumabu, visi pacientai turi būti ištirti, ar neserga aktyvia arba neaktyvia (latentine) tuberkulioze. Šis įvertinimas turi apimti išsamią medicininę istoriją, buvusių tuberkuliozės atvejus ar galimą ankstesnį kontaktą su tuberkulioze sergančiu asmeniu bei buvusį ir (arba) esamą imunosupresinį gydymą. Tinkami atrankiniai tyrimai, t. y. odos tuberkulino mėginys ar kraujo tyrimas

ir krūtinės ląstos rentgenologiniai tyrimai turi būti atlikti visiems pacientams (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Rekomenduojama duomenis apie šių tyrimų atlikimą įrašyti į Paciento kortelę. Vaistinių preparatų skiriančioms gydytojoms reikia atsiminti apie klaidingai neigiamų tuberkulino odos mėginio rezultatų gavimo riziką, ypač sunkiai sergantiems pacientams arba pacientams, kurių imunitetas yra slopinamas.

Diagnozavus aktyvią tuberkuliozę, gydymo golimumabu pradėti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Jei įtariama latentinė tuberkuliozė, reikia pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu tuberkuliozės gydymo patirties. Visais toliau aprašytais atvejais reikia labai atidžiai įvertinti gydymo golimumabu naudos ir rizikos santykį.

Jei diagnozuojama neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė, prieš pradėdant gydymą golimumabu, turi būti pradėtas latentinės tuberkuliozės gydymas prieštuberkulioziniais vaistiniais preparatais, remiantis vietinėmis rekomendacijomis.

Pacientams, kuriems yra keletas arba reikšmingų tuberkuliozės rizikos faktorių ir kurių latentinės tuberkuliozės tyrimas yra neigiamas, prieš pradėdant gydymą golimumabu, reikia apsvarstyti antituberkuliozinio gydymo poreikį. Prieš pradėdant gydymą golimumabu, antituberkuliozinio gydymo poreikis turi būti apsvarstytas taip pat tiems pacientams, kuriems yra buvusi latentinė arba aktyvi tuberkuliozė ir kuriems tinkamas gydymo kursas negali būti patvirtintas.

Kai kuriems golimumabu gydytiems pacientams aktyvi tuberkuliozė pasireiškė latentinės tuberkuliozės gydymo metu ar po jo. Golimumabu gydomi pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neatsiranda aktyvios tuberkuliozės požymių ir simptomų, įskaitant pacientus, kuriuos ištyrus nenustatyta latentinės tuberkuliozės, pacientus, kurie yra gydomi dėl latentinės tuberkuliozės, bei pacientus, kurie jau buvo gydyti dėl tuberkuliozės infekcijos.

Visi pacientai turi būti informuoti kreiptis medicininės pagalbos, jeigu gydymo golimumabu metu arba po jo pasireiškia tuberkuliozei būdingi požymiai arba simptomai (pvz., išliekantis kosulys, išsekimas arba kūno svorio mažėjimas, nedidelis karščiavimas).

Hepatito B viruso pakartotinis suaktyvėjimas

TNF antagonistais, įskaitant golimumabą, gydomiems pacientams, kurie yra lėtiniai viruso nešiotojai (t. y. teigiamas paviršiaus antigeno testas), pasireiškė hepatito B pakartotinis suaktyvėjimas. Kai kurie atvejai buvo mirtini.

Prieš pradėdant gydymą golimumabu pacientai turi būti ištirti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kuriems yra gautas teigiamas HBV infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties.

HBV nešiotojai, kuriems reikalingas gydymas golimumabu, gydymo metu ir keletą mėnesių po jo pabaigos turi būti atidžiai stebimi, ar neatsiranda aktyvaus HBV požymių ir simptomų. Nėra pakankamai duomenų apie HBV virusą nešiojančių pacientų gydymą antivirusiniais vaistiniais preparatais kartu su TNF antagonistais, siekiant išvengti HBV atsinaujinimo. Pacientams, kuriems pasireiškia HBV pakartotinis suaktyvėjimas, turi būti nutrauktas gydymas golimumabu ir pradėtas veiksmingas antivirusinis gydymas kartu su tinkamu palaikomoju gydymu.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Galima gydymo TNF blokatoriais įtaka piktybinių navikų išsivystymui nėra žinoma. Remiantis turimomis žiniomis, TNF antagonistais gydytiems pacientams negalima atmesti galimos limfomų, leukemijos ar kitų piktybinių navikų atsiradimo rizikos. Būtina imtis atsargumo priemonių svarstant gydymo TNF blokatoriais galimybę pacientams, kuriems yra buvę piktybinių navikų arba jeigu svarstomas tokio gydymo tęsimas pacientams, kuriems išsivysto piktybiniai navikai.

Vaikų piktybiniai navikai

Po patiekimo į rinką buvo pranešta apie piktybinių navikų, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejus TNF blokatoriais gydytiems vaikams, paaugliams ir jauniems suaugusiems (iki 22 metų) (gydymas pradėtas ne vyresniems kaip 18 metų asmenims). Apie pusę visų aprašytų atvejų sudarė limfomos. Kitais atvejais pasireiškė įvairūs piktybiniai navikai, įskaitant retus piktybinius navikus, paprastai susijusius su imunosupresija. Negalima atmesti piktybinių navikų atsiradimo rizikos TNF blokatoriais gydomiems vaikams ir paaugliams.

Limfoma ir leukemija

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų su visais TNF blokatoriais, įskaitant golimumabą, duomenimis, daugiau limfomos atvejų buvo pastebėta pacientams, kuriems skirtas anti-TNF gydymas, palyginti su kontrolinių grupių pacientais. RA, PsA ir AS IIB ir III fazės klinikiniuose golimumabo tyrimuose limfomos atvejų dažnis golimumabu gydytiems pacientams buvo didesnis negu tikėtinas bendrojoje populiacijoje. Golimumabu gydytiems pacientams buvo pranešta leukemijos atvejų. Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, kai yra ilgai trunkanti, labai aktyvi uždegiminė liga, apsunkinanti rizikos įvertinimą, yra padidėjusi bazinė rizika susirgti limfoma ir leukemija.

Po vaistinio preparato patiekimo į rinką buvo pranešti reti hepatospleninės T-ląstelių limfomos (HSTLL) atvejai kitais TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Šio reto tipo T-ląstelių limfoma pasižymi labai agresyvia ligos eiga ir dažniausiai būna mirtina. Dauguma atvejų pasireiškė paaugliams arba jauniems suaugusiems vyrams, kurie beveik visi nuo uždegiminės žarnyno ligos kartu vartojo azatioprino (AZA) arba 6-merkaptopurino (6-MP). Būtina gerai apsvarstyti galimą AZA ar 6-MP ir golimumabo derinio vartojimo riziką. TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais gydomiems pacientams hepatospleninės T-ląstelių limfomos atsiradimo rizikos atmesti negalima.

Kitokie nei limfoma piktybiniai navikai

Kontroliuojamų IIB ir III fazės RA, PsA, AS ir OK gydymo golimumabu klinikinių tyrimų duomenimis, kitokių nei limfoma piktybinių navikų dažnis (išskyrus nemelanominį odos vėžį) golimumabo ir kontrolinėse grupėse buvo panašus.

Gaubtinės žarnos displazija arba karcinoma

Ar gydymas golimumabu turi įtakos gaubtinės žarnos displazijos arba karcinomos išsivystymo rizikai, nėra žinoma. Visus opiniu kolitu sergančius pacientus, kuriems yra padidėjusi gaubtinės žarnos displazijos arba karcinomos atsiradimo rizika (pvz., ilgai lėtiniu opiniu kolitu arba pirminiu sklerozuojančiu cholangitu sergantys pacientai), arba gaubtinės žarnos displazija arba karcinoma jau sirgusius pacientus būtina patikrinti dėl displazijos prieš pradedant gydymą ir reguliariai vėliau jų ligos eigoje. Šio patikrinimo metu, laikantis vietinių rekomendacijų, turi būti atlikta kolonoskopija ir biopsija. Golimumabu gydomam pacientui pirmą kartą nustatius displaziją, reikia atidžiai apsvarstyti individualią paciento gydymo naudą ir riziką bei apsvarstyti, ar tęsti gydymą toliau.

Žvalgomajame klinikiniame tyrime, kurio metu buvo vertinamas sunkia išliekančia astma sergančių pacientų gydymas golimumabu, daugiau pranešimų apie piktybinius navikus buvo gauta golimumabu gydytiems pacientams, palyginti su kontrolinės grupės pacientais (žr. 4.8 skyrių). Šių duomenų reikšmė nėra žinoma.

Žvalgomajame klinikiniame tyrime, kurio metu buvo vertinamas kito anti-TNF vaistinio preparato infliksimabo vartojimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), palyginti su kontroline grupe, buvo gauta daugiau pranešimų apie piktybinius navikus, dažniausiai plaučiuose ar galvoje ir kakle, pacientams, gydytiems infliksimabu. Visi pacientai praeityje daug rūkė. Todėl reikia atsargiai gydyti TNF antagonistais LOPL sergančius pacientus, taip pat pacientus, kuriems yra padidėjusi su intensyviu rūkymu susijusių piktybinių navikų rizika.

Odos vėžiai

TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais, įskaitant golimumabą, gydytiems pacientams buvo pranešta apie melanomos ir Merkel'io ląstelių karcinomos atvejus (žr. 4.8 skyrių). Visiems

pacientams, o ypač turintiems odos vėžio rizikos veiksnių, rekomenduojama periodiškai atlikti odos tyrimus.

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN)

TNF blokatoriais, įskaitant golimumabą, gydytiems pacientams buvo pranešta apie stazinio širdies nepakankamumo (SŠN) pasunkėjimo ir pirmą kartą pasireiškusio SŠN atvejus. Kai kurie iš jų buvo mirtini. Klinikinio tyrimo su kitu TNF antagonistu metu buvo pastebėtas stazinio širdies nepakankamumo pasunkėjimas ir didesnis mirštamumas nuo SŠN. Golimumabo poveikis nebuvo tirtas pacientams, sergantiems SŠN. Golimumabo reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems lengvu širdies nepakankamumu (I/II NYHA klasė). Pacientai turi būti atidžiai stebimi ir, jeigu atsiranda nauji arba pasunkėja esami širdies nepakankamumo simptomai, gydymas golimumabu turi būti nutrauktas (žr. 4.3 skyrių).

Neurologiniai reiškiniai

TNF blokuojančių vaistinių preparatų, įskaitant golimumabą, vartojimas buvo susijęs su naujų centrinės nervų sistemos demielinizuojančių sutrikimų, įskaitant išsėtinę sklerozę ir periferinius nervus demielinizuojančius sutrikimus, klinikinių simptomų ir (arba) rentgenologiškai nustatomų pasireiškimų atsiradimu arba jau esamų sutrikimų pasunkėjimu. Prieš pradedant gydymą golimumabu, gydymo anti-TNF preparatais nauda ir rizika turi būti atidžiai apsvarstyta pacientams, kuriems jau yra demielinizuojančių sutrikimų arba jie neseniai pasireiškė. Jeigu šie sutrikimai išsivysto, golimumabo vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Chirurginė operacija

Saugumo patirtis, golimumabu gydant pacientus, kuriems buvo atliktos chirurginės procedūros, įskaitant artroplastiką, yra ribota. Planuojant chirurginę procedūrą, reikia atsižvelgti į ilgą vaistinio preparato pusinės eliminacijos laiką. Golimumabu gydomas pacientas, kuriam reikalinga operacija, turi būti atidžiai stebimas, ar nepasireiškia infekcija ir turi būti imamas tinkamų veiksmų.

Imunosupresija

Egzistuoja tikimybė, kad TNF blokuojantys vaistiniai preparatai, įskaitant golimumabą, gali paveikti apsauginius mechanizmus, saugančius nuo infekcijų bei piktybinių navikų, nes TNF veikia uždegimą ir moduliuoja ląstelių imuninę atsaką.

Autoimuniniai procesai

Reliatyvus TNF_{α} trūkumas, sukeltas anti-TNF gydymo, gali inicijuoti autoimuninį procesą. Jei gydant golimumabu atsiranda į vilkligę panašiam sindromui būdingų simptomų ir aptinkama antikūnų prieš dvigubos grandinės DNR, gydymą golimumabu reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Hematologinės reakcijos

Gauta pranešimų apie pancitopenijos, leukopenijos, neutropenijos, agranulocitozės, aplazinės anemijos ir trombocitopenijos atvejus vartojant TNF blokatorių, įskaitant golimumabą. Visiems pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jei pasireiškia kraujo diskrazijų požymių ir simptomų (pvz., išliekantis karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas). Reikia apsvarstyti gydymo golimumabu nutraukimo galimybę pacientams, kuriems patvirtinami reikšmingi hematologiniai sutrikimai.

TNF antagonistų vartojimas kartu su anakinra

Klinikinių tyrimų metu, anakinrą vartojant kartu su kitu TNF blokuojančiu preparatu etanerceptu, buvo pastebėta sunkios infekcijos bei neutropenijos atvejų, o papildomos klinikinės naudos nepasireiškė. Atsižvelgiant į nepageidaujamų reiškinių, pastebėtų gydant šiuo deriniu, pobūdį, panašus

toksinis poveikis gali pasireikšti anakinrą vartojant kartu ir su kitais TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais. Golimumabo derinys su anakinra nerekomenduojamas.

TNF antagonistų vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu TNF antagonistų vartojimas kartu su abataceptu buvo susijęs su padidėjusia infekcijų, įskaitant sunkias infekcijas, rizika, palyginti su vien TNF antagonistų vartojimu, o papildomos klinikinės naudos nepasireiškė. Golimumabo derinys su abataceptu nerekomenduojamas.

Vartojimas kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais

Informacijos apie golimumabo skyrimą kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, vartojamais toms pačioms būklėms gydyti, kaip ir golimumabas, nepakanka. Golimumabo skirti kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais nerekomenduojama dėl padidėjusios infekcijų rizikos galimybės ir kitokios galimos farmakologinės sąveikos.

Biologinių LMVNR keitimas

Gydymą vienu biologiniu vaistiniu preparatu keisti kitu biologiniu vaistiniu preparatu (skirtinga molekule arba skirtingo veikimo mechanizmo vaistiniu preparatu) reikia atsargiai bei pacientus reikia toliau stebėti, nes persidengiantis biologinių vaistinių preparatų poveikis gali padidinti nepageidaujamų reiškinių, įskaitant infekciją, riziką.

Vakcinavimas ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Golimumabu gydomi pacientai tuo pat metu gali būti vakcinuojami, išskyrus vakcinavimą gyvosiomis vakcinomis (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius). Apie pacientų, kuriems skiriamas TNF blokuojantis gydymas, atsaką į vakcinavimą gyvosiomis vakcinomis ar į antrinę infekcijos perdavimą skiriant gyvasias vakcinas duomenų yra nedaug. Vakcinavimas gyvosiomis vakcinomis gali sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, įskaitant išplitusias infekcijas.

Kitoks infekcinės kilmės vaistinių medžiagų, tokių kaip gyvosios susilpnintos bakterijos (pvz., šlapimo pūslės instiliacija BCG gydant vėžį), vartojimas gali sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, įskaitant išplitusias infekcijas. Gydymo golimumabu metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų rekomenduojama neskirti.

Alerginės reakcijos

Po vaistinio preparato patiekimo į rinką gauta pranešimų apie sunkias sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijas (įskaitant anafilaksines reakcijas) pavartojus golimumabo. Kai kurios iš tokių reakcijų pasireiškė po pirmosios golimumabo dozės pavartojimo. Jei pasireiškia anafilaksinė reakcija arba kitokios sunkios alerginės reakcijos, reikia nedelsiant nutraukti golimumabo vartojimą ir pradėti atitinkamą gydymą.

Jautrumas lateksui

Užpildyto švirkšto adatos dangtelis yra pagamintas iš sausos natūralios gumos, kurios sudėtyje yra latekso, ir gali sukelti alergines reakcijas lateksui jautriems pacientams.

Ypatingos populiacijos

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

III fazės RA, PsA, AS ir OK klinikinių tyrimų metu 65 metų ir vyresniems golimumabo vartojantiems pacientams, palyginti su jaunesniais pacientais, bendro nepageidaujamų reiškinių (NR), sunkių nepageidaujamų reiškinių (SNR) ir sunkių infekcijų dažnio skirtumo nebuvo pastebėta. Vis dėlto senyvus pacientus reikia gydyti atsargiai ir ypač svarbu atkreipti dėmesį į infekcijų atsiradimą. Nr-ašinio SpA klinikiniame tyrime 45 metų ir vyresni pacientai nedalyvavo.

Inkštų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Golimumabo tyrimų su pacientais, kuriems yra inkštų ar kepenų funkcijos sutrikimas, nebuvo atlikta. Golimumabo reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vakcinavimai

Rekomenduojama, kad prieš pradedant gydymą golimumabu, jeigu įmanoma, vaikai būtų vakcinuoti taip, kaip numato galiojantis skiepų kalendorius (žr. ankstesnį poskyrį „Vakcinavimas ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos“).

Pagalbinės medžiagos

Kiekviename šio vaistinio preparato užpildytame švirkšte yra 0,1 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

Vaistinio preparato vartojimo klaidų galimybė

Gotenfia 50 mg ir 100 mg stiprumai registruoti leisti po oda. Svarbu, kad būtų pasirenkamas reikiamas vaistinio preparato stiprumas ir suleista tiksli dozė, kaip nurodyta dozavimo rekomendacijose (žr. 4.2 skyrių). Būtinai atidumas pasirenkant tinkamą stiprumą, kad pacientams nebūtų suleidžiama per maža arba per didelė dozė.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Vartojimas kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais

Golimumabo kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, kuriais gydomos tokios pačios būklės, kaip ir golimumabu, įskaitant anakinrą ir abataceptą, skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Gyvosios vakcinos ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Vartoiant golimumabo, gyvomis vakcinomis vakcinuoti negalima (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Infekcinės kilmės vaistinių medžiagų skirti kartu su golimumabu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Metotreksatas

Nors derinys su MTX lemia didesnę pusiausvyrinę mažiausią golimumabo koncentraciją pacientams, sergantiems RA, PsA ar AS, remiantis turimais duomenimis golimumabo ar MTX dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Kad išvengtų nėštumo, vaisingos moterys gydymosi golimumabu metu ir bent 6 mėnesius po paskutinės dozės suvartojimo turi naudoti tinkamą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Turimas vidutinis kiekis perspektyviai surinktų duomenų apie golimumabo vartojimo nėštumo metu atvejus (maždaug 400), kai moterys pagimdė gyvus naujagimius ir kai yra žinomos baigtys, įskaitant 220 atvejų, kai vaistinio preparato buvo vartota pirmuoju nėštumo trimestru. Šiaurės Europoje atlikto populiacijos tyrimo duomenimis, apimančiais 131 nėštumo atvejį (ir 134 kūdikius), nustatyta 6/134

(4,5 %) didžiųjų įgimtų formavimosi ydų atvejai po to, kai moterys nėštumo metu vartojo golimumabo, palyginti su 599/10 823 (5,5 %) atvejais, kai buvo vartota ne biologinių sisteminio poveikio vaistinių preparatų, ir 4,6 % dažniu bendrojoje tyrimo populiacijoje. Pagal įtaką darančius veiksnius koreguoto šansų santykio (ŠS) rodmuo buvo atitinkamai 0,79 (95 % PI 0,35-1,81) vartojusių golimumabo grupėje, palyginti su vartojusiomis ne biologinių sisteminio poveikio vaistinių preparatų, bei 0,95 ŠS rodmuo (95 % PI 0,42-2,16) vartojusių golimumabo grupėje, palyginti su bendrojoje populiacijoje nustatytu dažniu.

Dėl TNF slopinimo golimumabo vartojimas nėštumo metu gali paveikti normalų naujagimio imuninį atsaką. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumui, embriono arba vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar naujagimio vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Turimi klinikinės patirties duomenys yra riboti. Golimumabo nėštumo metu turi būti skiriama tik jei neabejotinai būtina.

Golimumabas prasiskverbia per placentą. Po gydymo TNF blokuojančiais monokloniniais antikūnais nėštumo metu gydytos motinos naujagimio serume antikūnų buvo randama iki 6 mėnesių. Dėl to tokiems naujagimiams gali būti padidėjusi infekcijos rizika. Kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo golimumabo, gyvųjų vakcinų nerekomenduojama skirti 6 mėnesius po paskutinės golimumabo injekcijos motinai nėštumo metu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Žindymas

Nežinoma, ar golimumabas išsiskiria į gydytų moterų pieną ir ar po pavartojimo per burną vyksta absorbcija į sisteminę kraujotaką. Golimumabo patenka į beždžionių patelių pieną, ir, kadangi žmogaus imunoglobulinai išsiskiria į pieną, moterys negali žindyti golimumabo vartojimo laikotarpiu ir mažiausiai 6 mėnesius po gydymo golimumabu pabaigos.

Vaisingumas

Golimumabo poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais neatlikta. Su pelėmis atlikti analogiško antikūno, kuris selektyviai slopina pelių TNF alfa funkcinį aktyvumą, poveikio vaisingumui tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Golimumabas gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vis dėlto po Gofentia pavartojimo gali pasireikšti svaigulys (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pagrindinių RA, PsA, AS, nr-ašinio SpA ir OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos (NR) buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, praneštos 12,6 % golimumabu gydytų pacientų, palyginti su 11,0 % kontrolinės grupės pacientų. Sunkiausios golimumabo NR buvo sunkios infekcijos (įskaitant sepsį, pneumoniją, TB, invazines grybelines ir oportunistines infekcijas), demielinizuojantys sutrikimai, HBV infekcijos pakartotinis suaktyvėjimas, SSN, autoimuniniai procesai (į vilkligę panašus sindromas), hematologinės reakcijos, sunkus sisteminis padidėjęs jautrumas (įskaitant anafilaksinę reakciją), vaskulitas, limfoma ir leukemija (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

NR, pastebėtos klinikinių golimumabo tyrimų metu ir visame pasaulyje po vaistinio preparato pateikimo į rinką, yra išvardintos 1 lentelėje. Tam tikros organų sistemų klasės NR yra suskirstytos pagal dažnį, naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir

dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvieno dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė
NR sąrašas lentelėje

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas:	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (nazofaringitas, faringitas, laringitas ir rinitas).
	Dažnas:	Bakterinės infekcijos (tokios kaip celiulitas), apatinių kvėpavimo takų infekcija (tokia kaip pneumonija), virusinės infekcijos (tokios kaip gripas ir pūslelinė), bronchitas, sinusitas, paviršinės grybelinės infekcijos, abscesas.
	Nedažnas:	Sepsis, įskaitant septinį šoką, pielonefritas.
	Retas:	Tuberkuliozė, oportunistinės infekcijos (tokios kaip invazinės grybelinės infekcijos [histoplazmozė, kokcidioidomikozė, pneumocistozė], bakterinė, atipinė mikobakterinė ir pirmuonių infekcija), hepatito B pakartotinis suaktyvėjimas, bakterinis artritas, infekcinis bursitas.
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Nedažnas:	Neoplazmos (tokios kaip odos vėžys, plokščiakūstelinė karcinoma ir melanocitinis apgamas).
	Retas:	Limfoma, leukemija, melanoma, Merkel'io ląstelių karcinoma.
	Nežinomas:	Hepatospleninė T-ląstelių limfoma*, Kapoši sarkoma.
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas:	Leukopenija (įskaitant neutropeniją), anemija.
	Nedažnas:	Trombocitopenija, pancitopenija.
	Retas:	Aplazinė anemija, agranulocitozė.
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas:	Alerginės reakcijos (bronchų spazmas, padidėjęs jautrumas, dilgėlinė), autoantikūnų nustatymas.
	Retas:	Sunkios sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksines reakcijas), vaskulitas (sisteminis), sarkoidozė.
Endokrininiai sutrikimai	Nedažnas:	Skydliaukės sutrikimai (tokie kaip hipotirodizmas, hipertirodizmas ir gūžys).
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nedažnas:	Gliukozės koncentracijos kraujyje padidėjimas, lipidų koncentracijos kraujyje padidėjimas.
Psichikos sutrikimai	Dažnas:	Depresija, nemiga.

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas:	Svaigulys, galvos skausmas, parestezija.
	Nedažnas:	Pusiausvyros sutrikimai.
	Retas:	Demielinizuojantys (centrinės ir periferinės nervų sistemos) sutrikimai, skonio pojūčio sutrikimas.
Akių sutrikimai	Nedažnas:	Regėjimo sutrikimai (tokie kaip matomo vaizdo neryškumas ir sumažėjęs regėjimo aštrumas), konjunktyvitas, akių alergija (pvz., niežėjimas ir sudirginimas).
Širdies sutrikimai	Nedažnas:	Aritmija, išeminiai vainikinės arterijos sutrikimai.
	Retas:	Stazinis širdies nepakankamumas (prasidėjęs ar pasunkėjęs).
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas:	Hipertenzija.
	Nedažnas:	Trombozė (giliųjų venų ir aortos), paraudimas.
	Retas:	Reino (<i>Raynaud</i>) sindromas.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas:	Bronchų astma ir susiję simptomai (tokie kaip švokštimas ir bronchų hiperaktyvumas).
	Nedažnas:	Intersticinė plaučių liga.
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas:	Dispepsija, virškinimo trakto ir pilvo skausmas, pykinimas, virškinimo trakto uždegiminiai sutrikimai (tokie kaip gastritas ir kolitas), stomatitas.
	Nedažnas:	Vidurių užkietėjimas, gastroezofaginio reflukso liga.
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas:	Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas.
	Nedažnas:	Tulžies akmenligė, kepenų sutrikimai.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas:	Niežėjimas, išbėrimas, alopecija, dermatitas.
	Nedažnas:	Pūslinės odos reakcijos, psoriazė (prasidėjusi ar anksčiau buvusios psoriazės pablogėjimas, delnų/pėdų ir pustulinė), dilgėlinė.
	Retas:	Lichenoidinės reakcijos, odos lupimasis, vaskulitas (odos).
	Nežinomas:	Dermatomiozito simptomų pasunkėjimas.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Retas:	Į vilkligę panašus sindromas.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Retas:	Šlapimo pūslės sutrikimai, inkstų sutrikimas.
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas:	Krūties sutrikimai, menstruacijų sutrikimai.

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas:	Karščiavimas, astenija, injekcijos vietos reakcija (pvz., injekcijos vietos eritema, dilgėlinė, sukietėjimas, skausmas, kraujosruva, niežėjimas, dirginimas ir parestezija), diskomfortas krūtinėje.
	Retas:	Pablogėjęs gijimas.
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnas:	Kaulų lūžiai.

* pastebėta vartojant kitus TNF blokuojančius vaistinius preparatus.

Šiame skyriuje stebėsenos trukmės mediana (maždaug 4 metai) įprastai pateikiama visoms golimumabo indikacijoms. Kur golimumabo skyrimas yra aprašytas pagal dozę, stebėsenos trukmės mediana yra skirtinga (maždaug 2 metai vartojant 50 mg dozę ir maždaug 3 metai vartojant 100 mg dozę), kadangi pacientams dozės galėjo būti keičiamos viena kita.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu dažniausia nepageidaujama reakcija buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, pranešta 12,6 % golimumabu gydytų pacientų (dažnis 100 tiriamojo metų: 60,8; 95 % PI: 55,0; 67,1), palyginti su 11,0 % kontrolinės grupės pacientų (dažnis 100 tiriamojo metų: 54,5; 95 % PI: 46,1; 64,0). Kontroliuojamose ir nekontroliuojamose klinikinių tyrimų dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 4 metai, viršutinių kvėpavimo takų infekcijų dažnis golimumabu gydytiems pacientams buvo 34,9 reiškinio 100 tiriamojo metų; 95 % PI: 33,8; 36,0.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu infekcijos buvo pastebėtos 23,0 % golimumabu gydytų pacientų (dažnis 100 tiriamojo metų: 132,0; 95 % PI: 123,3; 141,1), palyginti su 20,2 % kontrolinės grupės pacientų (dažnis 100 tiriamojo metų: 122,3; 95 % PI: 109,5; 136,2). Kontroliuojamose ir nekontroliuojamose klinikinių tyrimų dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 4 metai, infekcijų dažnis golimumabu gydytiems pacientams buvo 81,1 reiškinio 100 tiriamojo metų; 95 % PI: 79,5; 82,8.

RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu sunkios infekcijos buvo stebėtos 1,2 % golimumabu gydytų pacientų ir 1,2 % kontrolinės grupės pacientų. RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu sunkių infekcijų dažnis stebėsenos laikotarpiu 100 tiriamojo metų golimumabo 100 mg grupėje buvo 7,3 (95 % PI: 4,6; 11,1), golimumabo 50 mg grupėje – 2,9 (95 % PI: 1,2; 6,0), o placebo grupėje – 3,6 (95 % PI: 1,5; 7,0). Golimumabo indukcijos klinikinių tyrimų su OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu sunkios infekcijos buvo stebėtos 0,8 % golimumabu gydytų pacientų ir 1,5 % kontroliniu vaistiniu preparatu gydytų pacientų. Golimumabu gydytiems pacientams stebėtos sunkios infekcijos buvo tuberkuliozė, bakterinės infekcijos, įskaitant sepsį ir pneumoniją, invazinės grybelinės infekcijos ir kitos oportunistinės infekcijos. Kai kurios šių infekcijų buvo mirtinos. Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamose ir nekontroliuojamose dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo iki 3 metų, didesnis sunkių infekcijų, įskaitant oportunistines infekcijas ir TB, dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, palyginti su gydytaisiais golimumabo 50 mg doze. Visų sunkių infekcijų dažnis 100 tiriamojo metų golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams buvo 4,1 (95 % PI: 3,6; 4,5), o golimumabo 50 mg doze – 2,5 (95 % PI: 2,0; 3,1).

Piktybiniai navikai

Limfoma

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu golimumabu gydytiems pacientams limfomos dažnis buvo didesnis, nei tikėtinas bendrojoje populiacijoje. Šių klinikinių tyrimų kontroliuojamųjų ir nekontroliuojamųjų dalių metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo iki 3 metų, didesnis limfomos dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, palyginti su gydytaisiais

golimumabo 50 mg doze. Limfoma buvo diagnozuota 11 tiriamųjų (1 gydymo golimumabo 50 mg doze grupėje ir 10 – gydymo golimumabo 100 mg grupėje), jos dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu 100 tiriamojo metų golimumabo 50 mg grupėje buvo 0,03 (0,00; 0,15) reiškinio, golimumabo 100 mg grupėje – 0,13 (0,06; 0,24) reiškinio, o placebo grupėje – 0,00 (0,00; 0,57). Dauguma limfomų išsivystė klinikinio tyrimo GO-AFTER metu, į kurį buvo įtraukti jau anksčiau gydyti anti-TNF vaistiniais preparatais, ilgiau sirgę pacientai, arba kurių liga buvo labiau atspari gydymui (žr. 4.4 skyrių).

Kitokie nei limfoma piktybiniai navikai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo bei maždaug 4 metų trukmės stebėsenos laikotarpio metu kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų (išskyrus nemelanominį odos vėžį) dažnis gydymo golimumabu ir kontrolinėje grupėse buvo panašus. Maždaug 4 metų trukmės stebėsenos laikotarpio metu kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų (išskyrus nemelanominį odos vėžį) dažnis buvo panašus į dažnį bendrojoje populiacijoje.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, metu nemelanominis odos vėžys buvo diagnozuotas 5 placebo grupės, 10 golimumabo 50 mg dozės grupės bei 31 golimumabo 100 mg dozės grupės tiriamųjų, jo dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu 100 tiriamojo metų buvo 0,36 (0,26; 0,49) atvejų sudėtinėje golimumabo grupėje ir 0,87 (0,28; 2,04) atvejų placebo grupėje.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, metu kiti, nei melanoma, nemelanominis odos vėžys ir limfoma, piktybiniai navikai buvo diagnozuoti 5 placebo grupės, 21 golimumabo 50 mg dozės grupės bei 34 golimumabo 100 mg dozės grupės tiriamųjų, jų dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu 100 tiriamojo metų buvo 0,48 (0,36; 0,62) atvejo sudėtinėje golimumabo grupėje ir 0,87 (0,28; 2,04) atvejo placebo grupėje (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimai, gauti iš astmos klinikinių tyrimų

Žvalgomajame klinikiniame tyrime dalyvavusiems sunkia nuolatine astma sergantiems pacientams buvo paskirta poodinė įsotinamoji golimumabo dozė (150 % paskirtos gydymosi dozės) 0 savaitę, po kurios buvo skiriamos 200 mg, 100 mg arba 50 mg golimumabo dozės po oda kas 4 savaites iki 52 savaitės. Aštuoni piktybinių navikų atvejai buvo pastebėti kombinuotoje golimumabo grupėje (n = 230) ir nė vieno atvejo nebuvo placebo grupėje (n = 79). 1 pacientui pasireiškė limfoma, 2 pacientams – nemelanominis odos vėžys ir 5 pacientams – kiti piktybiniai navikai. Jokio piktybinių navikų tipo specifinio susigrupavimo nepastebėta.

Placebu kontroliuojamoje tyrimo dalyje visų piktybinių navikų dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu 100 tiriamojo metų buvo 3,19 (1,38; 6,28) golimumabo grupėje. Šiame tyrime stebėjimo laikotarpiu golimumabo grupėje limfomos dažnis (95 % PI) 100 tiriamojo metų buvo 0,40 (0,01; 2,20), nemelanominio odos vėžio – 0,79 (0,10; 2,86) ir kitų piktybinių navikų – 1,99 (0,64; 4,63). Placebo grupėje šių piktybinių navikų dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu 100 tiriamojo metų buvo 0,00 (0,00; 2,94). Tokių duomenų reikšmė nėra žinoma.

Neurologiniai reiškiniai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, didesnis demielinizacijos dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, palyginti su gydytais golimumabo 50 mg doze (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas

Pagrindinių RA ir PsA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu buvo nedidelio ALT aktyvumo padidėjimo (> 1 ir < 3 kartus viršijant viršutinę normos ribą (VNR)) dažnis golimumabo ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus (22,1 % - 27,4 % pacientų); AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų metu nedidelis ALT aktyvumo padidėjimas buvo dažnesnis golimumabu gydytiems pacientams (26,9 %), palyginti su kontrolinės grupės pacientais (10,6 %). Pagrindinių RA ir PsA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo maždaug 5 metai, nedidelio ALT aktyvumo padidėjimo dažnis golimumabu gydytiems pacientams ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus. Golimumabo indukcijos pagrindinių klinikinių tyrimų su

OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu nedidelio ALT kiekio padidėjimo (> 1 ir < 3 kartus viršijant VNR) dažnis golimumabo ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus (atitinkamai, 8,0 % ir 6,9 %). Pagrindinių OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 2 metai, pacientų, kuriems šiek tiek padidėjo ALT aktyvumas, dalis OK tyrimo palaikomojo gydymo fazės metu golimumabu gydytų pacientų grupėje buvo 24,7 %.

Pagrindinių RA ir AS klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu ALT aktyvumo padidėjimas ≥ 5 kartus viršijant VNR buvo nedažnas ir daugiau nustatytas golimumabu gydytiems pacientams (0,4 % - 0,9 %), palyginti su kontrolinės grupės pacientais (0,00 %). Ši tendencija psoriazinio artrito populiacijoje nebuvo pastebėta. Pagrindinių RA, PsA ir AS klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo 5 metai, ALT aktyvumo padidėjimo ≥ 5 kartus viršijant VNR dažnis golimumabu gydytiems ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus. Įprastai toks aktyvumo padidėjimas buvo besimptomis ir nukrypimas sumažėdavo arba išnykdavo tęsiant ar nutraukiant golimumabo vartojimą arba pakeičiant kartu skiriamus vaistinius preparatus. Nr-ašinio SpA tyrimo (iki 1 metų trukmės) kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu tokių atvejų nepastebėta. Golimumabo indukcijos pagrindinių klinikinių tyrimų su OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu ALT aktyvumo padidėjimo ≥ 5 kartus viršijant VNR dažnis golimumabu ir placebo gydytiems pacientams buvo panašus (atitinkamai, 0,3 % ir 1,0 %). Pagrindinių OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 2 metai, pacientų, kuriems ALT aktyvumas padidėjo ≥ 5 kartus viršijant VNR, dalis OK tyrimo palaikomojo gydymo fazės metu golimumabu gydytų pacientų grupėje buvo 0,8 %.

Pagrindinių RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų metu vienam RA tyrime dalyvavusiam pacientui, kuriam jau buvo kepenų sutrikimų ir kuris vartojo tyrimo rezultatams įtaką daryti galinčius vaistinius preparatus, skyrus golimumabą, pasireiškė neinfekcinis hepatitas (kartu su gelta), kuris baigėsi mirtimi. Golimumabo kaip prisidedančio ar sunkinančio veiksnio įtaka negali būti atmesta.

Injekcijos vietos reakcijos

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu injekcijos vietos reakcijos pasireiškė 5,4 % golimumabu gydytų pacientų, palyginti su 2,0 % kontrolinės grupės pacientų. Antikūnų prieš golimumabą buvimas gali padidinti injekcijos vietos reakcijų riziką. Dauguma injekcijos vietos reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir dažniausiai pasireiškė injekcijos vietos eritema. Apskritai, dėl injekcijos vietos reakcijų vaistinio preparato vartojimo nutraukti nereikėjo.

Kontroliuojamųjų IIb ir (arba) III fazės RA, PsA, AS, nr-ašinio SpA, sunkios nuolatinės astmos klinikinių tyrimų metu bei II ir III fazės OK klinikinių tyrimų metu nė vienam golimumabu gydytam pacientui nepasireiškė anafilaksinė reakcija.

Autoimuniniai antikūnai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu bei per vienerius stebėsenos metus 3,5 % golimumabu gydytų pacientų ir 2,3 % kontrolinės grupės pacientų buvo nustatyti nauji ANA-teigiami atvejai (titrai 1:160 ar didesni). Anti-dgDNR antikūnų po vienerių stebėsenos metų nustatyta 1,1 % pacientų, kuriems gydymo pradžioje anti-dgDNR nebuvo.

Vaikų populiacija

Daugiasąnarinis jaunatvinis idiopatinis artritas

Golimumabo saugumas buvo tirtas III fazės klinikiniu tyrimu, kuriame dalyvavo 173 dJIA sirgę nuo 2 iki 17 metų pacientai. Stebėsenos laikotarpio vidurkis buvo maždaug dveji metai. Šiame tyrime pastebėtų nepageidaujamų reiškinių tipas ir dažnis įprastai buvo panašūs į RA klinikinių tyrimų metu suaugusiems pacientams nustatytus rodmenis.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vienkartinės iki 10 mg/kg dozės į veną buvo vartojamos klinikinio tyrimo metu ir toksinio poveikio, dėl kurio reiktų riboti dozę, nepasireiškė. Perdozavus, pacientą rekomenduojama stebėti, ar nepasireikš bet kokių nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir nedelsiant turi būti pradėtas tinkamas simptominis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, tumor nekrozės faktoriaus alfa (TNF α) inhibitorius, ATC kodas – L04AB06.

Gotenfia yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <https://www.ema.europa.eu>.

Veikimo mechanizmas

Golimumabas yra žmogaus monokloninis antikūnas, kuris su dideliu afinitetu jungiasi ir sudaro stabilius kompleksus su tirpiomis ir biologiškai aktyviomis transmembraninio žmogaus TNF α formomis, o tai neleidžia TNF α prisijungti prie jo receptoriaus.

Farmakodinaminės savybės

Nustatyta, kad golimumabui prisijungus prie žmogaus TNF, neutralizuojama TNF α sukelta žmogaus endotelio ląstelių adhezinės molekulės E-selektino, kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulės (KLAM)-1 ir tarpląstelinės adhezinės molekulės (TLAM)-1 ląstelės paviršiaus raiška. *In vitro*, TNF sukelta interleukino (IL)-6, IL-8 ir granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (GM-KSF) sekrecija iš žmogaus endotelio ląstelių taip pat buvo slopinama golimumabo.

Stebėtas C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracijos sumažėjimas, palyginus su placebo poveikiu, ir gydant golimumabu nuo gydymo pradžios reikšmingai sumažėjo IL-6, ILAM-1, matriks-metaloproteinazės (MMP)-3 ir kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) kiekis kraujo serume, palyginti su kontrolinio gydymo grupių duomenimis. Taip pat, RA ir AS sergantiems pacientams sumažėjo TNF α kiekis, o psoriazinio artritu sergantiems pacientams sumažėjo IL-8 kiekis. Pradėjus gydymą golimumabu, šie pokyčiai buvo pastebėti pirmojo vertinimo metu (4 savaitę) ir paprastai išliko 24 savaites.

Klinikinis veiksmingumas

Reumatoidinis artritas

Golimumabo veiksmingumas buvo įrodytas trijuose daugiacentriuose, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 1 500 pacientų (≥ 18 metų), kurie bent 3 mėnesius prieš atranką sirgo vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu RA, diagnozuotu pagal Amerikos reumatologijos kolegijos (ARK) kriterijus. Šių pacientų bent 4 sąnariai buvo sutinę ir 4 sąnariai buvo skausmingi. Kas 4 savaites po oda buvo leidžiamas golimumabas arba placebo.

GO-FORWARD tyrime buvo vertinami 444 pacientai, kurie sirgo aktyviu RA nepaisant vartojamos mažiausiai 15 mg/per savaitę MTX dozės ir kurie anksčiau nebuvo gydyti anti-TNF vaistiniu preparatu. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas placebo ir MTX derinys, 50 mg golimumabo ir MTX derinys, 100 mg golimumabo ir MTX derinys arba 100 mg golimumabo ir placebo derinys.

Placebo ir MTX derinį vartojusiems pacientams šis gydymas po 24 savaitės buvo pakeistas 50 mg golimumabo ir MTX deriniu. Nuo 52 savaitės pacientai pradėjo dalyvauti atviraime ilgalaikiame tyrimo pratęsimе.

GO-AFTER tyrime buvo vertinti 445 pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti vienu ar daugiau anti-TNF vaistinių preparatų (adalimumabu, etanerceptu arba infliksimabu). Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas placebo, 50 mg golimumabo arba 100 mg golimumabo. Tyrimo metu pacientams buvo leista tęsti gydymą LMVNR – MTX, sulfasalazinu (SSZ) ir (arba) hidroksichlorokvinu (HQC). Nurodytos ankstesnio gydymo anti-TNF vaistiniais preparatais nutraukimo priežastys buvo veiksmingumo stoka (58 %), netoleravimas (13 %) ir (arba) kitos priežastys, nesusijusios su saugumu ar veiksmingumu (29 %, dažniausiai – finansinės priežastys).

GO-BEFORE tyrime buvo vertinti 637 aktyviu RA sirgę pacientai, kurie nebuvo vartoję MTX ir nebuvo gydyti anti-TNF vaistiniu preparatu. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti arba placebo ir MTX, arba golimumabą 50 mg ir MTX, arba golimumabą 100 mg ir MTX, arba golimumabą 100 mg ir placebo. 52 savaitę pacientai pradėjo atvirą ilgalaikį tyrimo pratęsimą, kurio metu vartojusiems placebo ir MTX ir turėjusiems bent 1 skaudamą ar patinusį sąnarį pacientams gydymas buvo pakeistas gydymu golimumabu 50 mg ir MTX.

Ko-pagrindinės GO-FORWARD tyrimo vertinamosios baigtys buvo pacientų, kuriems 14 savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 20, procentinė dalis ir būklės pagerėjimas 24 savaitę pagal sveikatos vertinimo klausimyną (SVK), palyginti su būkle tyrimo pradžioje. Pagrindinė GO-AFTER tyrimo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 14 savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 20, procentinė dalis. Ko-pagrindinės GO-BEFORE tyrimo vertinamosios baigtys buvo pacientų, kuriems 24 savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 50, procentinė dalis ir *van der Heijde* modifikuoto *Sharp* (vdH-S) įvertinimo pokytis 52 savaitę, palyginti su įvertinimu tyrimo pradžioje. Kartu su pagrindine (-ėmis) tyrimo vertinamąja (-osiomis) baigtimi (-s) papildomai buvo įvertinamas gydymo golimumabu poveikis artrito požymiams ir simptomams, radiografiniam atsakui, fizinei funkcijai ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei.

Apskritai klinikinių tyrimų GO-FORWARD ir GO-BEFORE metu iki 104 savaitės ir klinikinio tyrimo GO-AFTER metu iki 24 savaitės skiriant 50 mg ir 100 mg golimumabo kartu su MTX, kliniškai reikšmingo veiksmingumo skirtumo nepastebėta. Kiekvieno iš paminėtų RA klinikinių tyrimų ilgalaikio pratęsimo metu, atsižvelgiant į tyrimo schemą, tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg golimumabo dozes vieną kita.

Požymiai ir simptomai

Pagrindiniai ARK rezultatai 14, 24 ir 52 savaitėmis, vartojant golimumabo 50 mg dozę GO-FORWARD, GO-AFTER ir GO-BEFORE tyrimų metu, yra nurodyti 2 lentelėje ir aprašyti toliau. Atsakas buvo stebėtas pirmojo vertinimo metu (4 savaitę) po gydymo golimumabu pradžios.

Iš 89 tiriamųjų, kurie GO-FORWARD tyrimo metu buvo atsitiktinai priskirti vartoti 50 mg golimumabo ir MTX derinį, 104 savaitę vis dar buvo gydomi 48 tiriamieji. Iš jų 104 savaitę atsakas pagal ARK 20 buvo 40 pacientų, pagal ARK 50 – 33 pacientams, o pagal ARK 70 – 24 pacientams. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 104 iki 256 savaitės buvo stebėtas panašus ARK 20/50/70 atsako dažnis.

GO-AFTER tyrimo metu procentinė dalis pacientų, kuriems buvo atsakas pagal ARK 20, buvo didesnė golimumabo grupėje, palyginti su placebo grupe, nepriklausomai nuo priežasties, dėl kurios buvo nutrauktas ankstesnis gydymas vienu ar keliais anti-TNF vaistiniais preparatais.

2 lentelė
Pagrindinės tyrimų GO-FORWARD, GO-AFTER ir GO-BEFORE kontroliuotų dalių
veiksmingumo baigtys

	GO-FORWARD Aktyvus RA, nepaisant gydymo MTX		GO-AFTER Aktyvus RA, anksčiau gydytas vienu ar daugiau anti-TNF vaistiniu preparatu		GO-BEFORE Aktyvus RA, negydytas MTX	
	Placebas + MTX	Golimumabas 50 mg + MTX	Placebas	Golimumabas 50 mg	Placebas + MTX	Golimumabas 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)						
ARK 20						
14 savaitė	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
24 savaitė	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
52 savaitė	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ARK 50						
14 savaitė	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
24 savaitė	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
52 savaitė	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ARK 70						
14 savaitė	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
24 savaitė	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
52 savaitė	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n atspindi atsitiktinai atrinktus pacientus; pacientų skaičius, vertintas pagal kiekvieną tyrimo vertinamąją baigtį, gali keistis priklausomai nuo vertinimo laiko.

* p ≤ 0,001

NA: Neaktualu

Tyrimė GO-BEFORE dalyvavusių pacientų, sirgusių vidutinio sunkumo arba sunkiu reumatoidiniu artritu (sudėtinė golimumabo 50 mg ir 100 mg + MTX grupė palyginta su vien MTX grupe pagal ARK 50), pagrindinė analizė 24 savaitę nebuvo statistškai reikšminga (p = 0,053). 52 savaitę bendrojoje populiacijoje, golimumabo 50 mg + MTX vartojusiųjų grupėje pacientų, kuriems pasireiškė ARK atsakas, procentinė dalis paprastai buvo didesnė, bet ne reikšmingai skirtinga, palyginti su vien MTX vartojusiais pacientais (žr. 2 lentelę). Buvo atliktos papildomos analizės pogrupiuose, atspindinčiuose nurodytą sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu RA sergančių pacientų populiaciją. Apskritai buvo įrodytas didesnis golimumabo 50 mg + MTX poveikis (palyginti su vien MTX poveikiu) nurodytoje populiacijoje, palyginti su bendrąja populiacija.

GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimuose, kliniškai reikšmingas ir statistškai reikšmingas atsakas pagal ligos aktyvumo skalę (LAS)28 buvo stebimas kiekvienu iš anksto nustatyto laikotarpio 14 ir 24 savaitę (p ≤ 0,001). Pacientams, kurie buvo gydomi golimumabu nuo pat priskyrimo atsitiktinei imčiai klinikinio tyrimo pradžioje, LAS28 atsakas išliko iki 104 savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 104 iki 256 savaitės buvo stebėtas panašus LAS28 atsakas.

Tyrimo GO-BEFORE metu buvo matuojamas pagrindinis klinikinis atsakas, apibrėžtas kaip ARK 70 atsako palaikymas 6 mėnesius iš eilės. 52 savaitę 15 % golimumabo 50 mg + MTX grupės pacientų pasiekė pagrindinį klinikinį atsaką, palyginti su 7 % pacientų placebo + MTX grupėje (p = 0,018). Iš 159 tiriamųjų, atsitiktinai priskirtų vartoti golimumabo 50 mg + MTX, 104 savaitę vis dar buvo gydomi 96 tiriamieji. Iš jų 104 savaitę atsakas pagal ARK 20 buvo 85 pacientams, pagal ARK 50 –

66 pacientams, o pagal ARK 70 – 53 pacientams. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 104 iki 256 savaitės buvo stebėtas panašus atsako pagal ARK 20/50/70 dažnis.

Rentgenologinis atsakas

Tyrime GO-BEFORE vdH-S įvertinimo pokytis nuo pradinio rodmens, struktūrinio pažeidimo sudėtinis įvertinimas, kuris, rentgenologiniu tyrimu įvertinus riešo ir pėdų sąnarių erozijų skaičių ir dydžius bei sąnarinio tarpo susiaurėjimą, buvo naudojamas įvertinti struktūrinio pažeidimo laipsnį. Svarbiausi 52 savaitės rezultatai, gauti golimumabo 50 mg dozę vartojusių pacientų grupėje, pateikiami 3 lentelėje.

Pacientų, kuriems naujų erozijų neatsirado arba bendrojo vdH-S įvertinimo pokytis nuo pradinio rodmens buvo lygus arba mažesnis už 0, skaičius buvo reikšmingai didesnis gydymo golimumabu grupėje, palyginti su kontroline grupe ($p = 0,003$). 52 savaitę stebėtas rentgenologinis poveikis išliko iki 104 savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 104 iki 256 savaitės buvo stebėtas panašus rentgenologinis poveikis.

3 lentelė
Bendrojo vdH-S įvertinimo pokyčių, palyginti su pradiniu rodmeniu, rentgenologinis vidurkis (SN) 52 savaitę bendrojoje tyrimo GO-BEFORE populiacijoje

	Placebas + MTX	Golimumabas 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Bendras įvertinimas		
Tyrimo pradžia	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Pokytis nuo pradinio rodmens	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erozijos įvertinimas		
Tyrimo pradžia	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Pokytis nuo pradinio rodmens	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Sąnarinio tarpo susiaurėjimo įvertinimas		
Tyrimo pradžia	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Pokytis nuo pradinio rodmens	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n parodo atsitiktinėms imtims priskirtų pacientų skaičių

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fizinė funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Fizinė funkcija ir neįgalumas buvo vertinami kaip atskira GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimų vertinamoji baigtis pagal sveikatos vertinimo klausimyno neįgalumo indeksą (SVK NI). Šių tyrimų metu golimumabas lėmė kliniškai reikšmingą ir statistiškai reikšmingą SVK NI įvertinimo pagerėjimą nuo pradinio rodmens, palyginti su kontroline grupe, 24 savaitę. Pacientams, kurie buvo gydomi golimumabu nuo pat priskyrimo atsitiktinėms imtims klinikinio tyrimo pradžioje, SVK NI įvertinimo pagerėjimas išliko iki 104 savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 104 iki 256 savaitės buvo stebėtas panašus SVK NR įvertinimo pagerėjimas.

GO-FORWARD tyrimo metu 24 savaitę stebėtas kliniškai reikšmingas ir statistiškai reikšmingas gyvenimo kokybės, susijusios su sveikata, pagerėjimas pagal SF-36 fizinių komponentų įvertinimą pacientams, gydytiems golimumabu, palyginti su vartojusiais placebo. Pacientams, kurie buvo gydomi golimumabu nuo pat priskyrimo atsitiktinėms imtims klinikinio tyrimo pradžioje, SF-36 fizinių komponentų įvertinimo pagerėjimas išliko iki 104 savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 104 iki 256 savaitės buvo stebėtas panašus SF-36 fizinių komponentų įvertinimo pagerėjimas. GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimų metu pastebėtas statistiškai reikšmingas nuovargio sumažėjimas pagal lėtinės ligos gydymo funkcinio įvertinimo klausimyno nuovargio skalę (FACIT-F).

Psoriazinis artritas

Golimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime GO-REVEAL, kuriame dalyvavo 405 suaugę pacientai, sergantys aktyviu PsA (≥ 3 sutinę sąnariai ir ≥ 3 skausmingi sąnariai), gydomi nesteroidiniais vaistais preparatais nuo uždegimo (NVNU) ar LMVNR. Šiame tyrime dalyvavę pacientai mažiausiai 6 mėnesius sirgo PsA ir bent lengva psoriaze. Įtraukti buvo visų potipių psoriazinio artritu sergantys pacientai, įskaitant sergančius poliartritu be reumatoidinių mazgų (43 %), asimetriniu periferiniu artritu (30 %), tolimųjų interfalanginių (TIF) sąnarių artritu (15 %), spondilitu su periferiniu artritu (11 %) ir luošinančiu artritu (1 %). Ankstesnis gydymas anti-TNF vaistiniu preparatu nebuvo leidžiamas. Golimumabo arba placebo po oda buvo leidžiama kas 4 savaites. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti placebo, 50 mg golimumabo arba 100 mg golimumabo. Placebą vartojusiems pacientams po 24 savaitės vietoj jo buvo paskirta golimumabo 50 mg dozė. 52 savaitę pacientai pradėjo dalyvauti atvirame ilgalaikiame tyrimo pratęsimu. Maždaug keturiasdešimt aštuoni procentai pacientų toliau buvo gydomi stabiliomis metotreksato dozėmis (≤ 25 mg per savaitę). Ko-pagrindinės vertinamosios baigtys buvo pacientų, kurie 14 savaitę pasiekė atsaką pagal ARK 20, procentinė dalis ir bendro pagal PsA modifikuoto vdH-S įvertinimo pokytis 24 savaitę, palyginti su rodmeniu tyrimo pradžioje.

Apskritai kliniškai reikšmingų veiksmingumo skirtumų, skiriant golimumabo 50 mg ir 100 mg dozes, iki 104 savaitės nestebėta. Atsižvelgiant į tyrimo schemą, ilgalaikio pratęsimo metu jame dalyvaujantiems pacientams tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg golimumabo dozes vieną kita.

Požymiai ir simptomai

Pagrindiniai rezultatai 14 ir 24 savaitėmis, vartojant 50 mg dozę, pateikti 4 lentelėje ir aprašyti toliau.

4 lentelė
Pagrindinės veiksmingumo baigtys GO-REVEAL tyrime

	Placebas	Golimumabas 50 mg*
n ^a	113	146
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)		
ARK 20		
14 savaitė	9 %	51 %
24 savaitė	12 %	52 %
ARK 50		
14 savaitė	2 %	30 %
24 savaitė	4 %	32 %
ARK 70		
14 savaitė	1 %	12 %
24 savaitė	1 %	19 %
PPSI^b 75^c		
14 savaitė	3 %	40 %
24 savaitė	1 %	56 %

* $p < 0,05$ visiems palyginimams;

^a n parodo atsitiktinėms imtims priskirtus pacientus; aktualus pacientų, vertintų pagal kiekvieną vertinamąją baigtį, skaičius gali kisti priklausomai nuo vertinimo laiko.

^b Psoriazės ploto ir sunkumo indeksas

^c Remiantis pacientų, kuriems buvo pažeista ≥ 3 % KPP tyrimo pradžioje, pogrupiu; 79 pacientai (69,9 %) placebo grupėje ir 109 (74,3 %) 50 mg golimumabo grupėje.

Pradėjus vartoti golimumabo, pagerėjimas buvo pastebėtas pirmojo vertinimo metu (4 savaitę). Panašus atsakas pagal ARK 20 buvo pastebėtas 14 savaitę pacientams, sergantiems šiais PsA potipiais: poliartritu be reumatoidinių mazgų ir asimetriniu periferiniu artritu. Kitais PsA potipiais sergančių pacientų skaičius buvo per mažas, kad būtų galima daryti reikšmingą vertinimą. Golimumabu gydytų pacientų grupėse atsakas į gydymą buvo panašus, nepriklausomai nuo to, ar kartu buvo vartojamas MTX. Iš 146 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti golimumabo 50 mg, 104 savaitę vis dar buvo taip gydomi 70 pacientų. Iš šių 70 pacientų atsakas į gydymą pagal ARK20, AKR50 ir

ARK70 pasireiškė, atitinkamai, 64, 46 ir 31 pacientui. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 104 iki 256 savaitės buvo stebėti panašus atsako pagal ARK 20/50/70 dažnis.

Statistiškai reikšmingas atsakas pagal LAS28 taip pat buvo stebėtas 14 ir 24 savaitėmis ($p < 0,05$).

Golimumabu gydytiems pacientams 24 savaitę buvo stebėtas psoriazinio artrito periferinio aktyvumo charakteristikų (pvz. sutinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų/jautrių sąnarių skaičiaus, daktilito ir entezito) pagerėjimas. Gydytas golimumabu reikšmingai pagerino fizinę funkciją, vertinant pagal SVK NI, taip pat reikšmingai pagerino su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, vertinant pagal SF-36 fizinių ir protinių komponentų įvertinimų sumą. Pacientams, kuriems visą laiką buvo taikytas toks gydymas golimumabu, koks buvo atsitiktine tvarka paskirtas tyrimo pradžioje, atsakas į gydymą pagal LAS28 ir SVK NR išliko iki pat 104 savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 104 iki 256 savaitės buvo stebėtas panašus atsakas pagal LAS28 ir SVK NI.

Rentgenologinis atsakas

Struktūriniai pažeidimai rankose ir kojose buvo įvertinti rentgenologiniu tyrimu nustatant vdH-S įvertinimo, modifikuoto pagal PsA pridodant plaštakų tolimuosius interfalanginius (TIF) sąnarius, pokytį, palyginti su rodmeniu tyrimo pradžioje.

24 savaitę gydymas golimumabo 50 mg doze sumažino periferinių sąnarių pažeidimo progresavimo greitį, palyginti su placebo vartojimu, matuojant bendro modifikuoto vdH-S įvertinimo pokytį nuo rodmens tyrimo pradžioje (vidurkis $\pm$ SN buvo $0,27 \pm 1,3$ placebo grupėje, palyginti su $-0,16 \pm 1,3$ golimumabo grupėje; $p = 0,011$). Iš 146 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti golimumabo 50 mg dozė, 52 savaitę buvo turimi 126 pacientų rentgenologinio tyrimo duomenys, iš jų 77 % ligos progresavimo nuo tyrimo pradžios nenustatyta. 104 savaitę buvo turimi 114 pacientų rentgenologinio tyrimo duomenys, iš kurių 77 % ligos progresavimo nuo tyrimo pradžios nenustatyta. Panašiai daliai likusių dalyvauti šiame tyrime ir gydytų golimumabu pacientų nuo 104 iki 256 savaitės ligos progresavimo, palyginti su pradiniais rodmenimis, nenustatyta.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas

Golimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo GO-RAISE, kuriame dalyvavo 356 aktyviu ankilozinio spondilitu sergantys suaugę pacientai (*Bath* ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indekso (BASDAI) įvertinimas ≥ 4 ir nugaros skausmo įvertinimas pagal vizualinę analoginę skalę (VAS) nuo 0 iki 10 cm ≥ 4), metu. Pacientai, įtraukti į šį tyrimą, sirgo aktyvia ligos forma, nepaisant taikomo arba anksčiau taikyto gydymo NVNU arba LMVNR, bet nebuvo gydyti anti-TNF vaistiniu preparatu. Golimumabas ir placebo buvo leidžiami po oda kas 4 savaites. Atsitiktinai atrinktiems pacientams buvo skirtas placebo arba 50 mg ar 100 mg golimumabo dozė ir buvo leista tęsti gydymą LMVNR (MTX, SSZ ir (ar) HCQ). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinė dalis pacientų, kuriems 14 savaitę pasiektas atsakas buvo 20 pagal ankilozinio spondilito vertinimo skalę (ASAS). Placebu kontroliuoti veiksmingumo duomenys buvo renkami ir analizuojami 24 savaites.

Pagrindiniai rezultatai, gauti vartojant 50 mg dozę, pateikiami 5 lentelėje ir aprašyti toliau. Apibendrinant, kliniškai reikšmingo veiksmingumo skirtumo, skiriant golimumabo 50 mg ir 100 mg dozes, iki 24 savaitės nepastebėta. Atsižvelgiant į tyrimo schemą, ilgalaikio pratęsimo metu jame dalyvaujantiems pacientams tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg golimumabo dozes vieną kita.

5 lentelė
Pagrindinės veiksmingumo baigtys GO-RAISE tyrime

	Placebas	Golimumabas 50 mg*
n ^a	78	138
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)		

	Placebas	Golimumabas 50 mg*
ASAS 20		
14 savaitė	22 %	59 %
24 savaitė	23 %	56 %
ASAS 40		
14 savaitė	15 %	45 %
24 savaitė	15 %	44 %
ASAS 5/6		
14 savaitė	8 %	50 %
24 savaitė	13 %	49 %

* $p \leq 0,001$ visiems palyginimams

a n parodo atsitiktinėms imtims priskirtus pacientus; aktualus pacientų, vertintų pagal kiekvieną vertinamąją baigtį, skaičius gali kisti priklausomai nuo vertinimo laiko

Šiame tyrime likusių dalyvauti ir gydytų golimumabu pacientų, patyrusių ASAS20 ar ASAS40 atsaką į gydymą, dalis nuo 24 iki 256 savaitės buvo panaši.

Statistiškai reikšmingas atsakas pagal BASDAI 50, 70 ir 90 ($p \leq 0,017$) buvo pastebėtas 14 ir 24 savaitėmis. Pradėjus vartoti golimumabą, pagerėjimas pagal pagrindinius ligos aktyvumo kriterijus buvo pastebėtas pirmojo vertinimo metu (4 savaitę) ir išliko 24 savaites. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 24 iki 256 savaitės stebėti BASDAI pokyčiai nuo pradinio rodmens buvo panašūs. Stabilus veiksmingumas buvo stebimas pacientams, neatsižvelgiant į LMVNR (MTX, sulfasalazino ir [arba] hidroksichlorokvino) vartojimą, ŽLA-B27 antigeno būklę ar CRB koncentraciją gydymo pradžioje vertinant pagal ASAS 20 14 savaitę.

Gydymas golimumabu sukėlė reikšmingą fizinės funkcijos pagerėjimą 14 ir 24 savaitėmis, vertinant BASFI pokyčius nuo rodmens tyrimo pradžioje. 14 ir 24 savaitėmis reikšmingai pagerėjo su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, vertinta pagal SF-36 fizinių komponentų įvertinimą. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 24 iki 256 savaitės stebėtas fizinės funkcijos bei su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo panašus.

Neradiografinis ašinis spondiloartritas

GO-AHEAD

Golimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas daugiacentriu, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu klinikiu tyrimu (GO-AHEAD), kuriame dalyvavo 197 suaugę pacientai, sirgę sunkiu aktyviu nr-ašiniu SpA (apibrėžtis: pacientas, atitinkantis ašinio spondiloartrito ASAS klasifikavimo kriterijus, bet neatitinkantis modifikuotų Niujorko AS kriterijų). Į šį klinikinį tyrimą įtraukti aktyvia liga sergantys pacientai (apibrėžtis: BASDAI indeksas ≥ 4 , visos nugaros skausmas pagal vizualinę analoginę skalę (VAS) ≥ 4 , kiekvieno iš jų skalė nuo 0 iki 10 cm), nepaisant taikomo arba anksčiau taikyto gydymo NVNU, anksčiau negydyti jokių biologinių vaistinių preparatu, įskaitant anti-TNF vaistinius preparatus. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas placebo arba kas 4 savaites po oda leidžiama 50 mg golimumabo doze. 16 savaitę pacientai pradėjo atvirąjį laikotarpį, kurio metu visi pacientai iki 48 savaitės buvo gydomi 50 mg golimumabo doze, leidžiama po oda kas 4 savaites, veiksmingumas buvo įvertinamas iki 52 savaitės, o saugumas buvo stebimas iki 60 savaitės. Maždaug 93 % pacientų, kurie vartojo golimumabą pradedant atvirąjį tyrimo pratęsimą (16 savaitę), buvo gydomi iki pat šio klinikinio tyrimo pabaigos (52 savaitės). Buvo atlikta ir Visų gydytų (VG, N = 197), ir Objektivių uždegimo požymius turinčių (OUP, N = 158; apibrėžtis: prieš pradedant tyrimą nustatytas padidėjusi CRB koncentracija ir (arba) MRT tyrimu nustatyti sakroileito požymiai) pacientų populiacijų analizė. Placebu kontroliuoti veiksmingumo duomenys buvo renkami ir analizuojami iki 16 savaitės. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, 16 savaitę pasiekusių ASAS 20 atsaką, procentinė dalis. Svarbiausieji rezultatai yra pateikti 6 lentelėje ir aprašyti toliau.

6 lentelė
Svarbiausios GO-AHEAD veiksmingumo baigtys 16 savaitę

Požymių ir simptomų pagerėjimas				
	Visų gydytų pacientų populiacija (VG)		Objektyvius uždegimo požymius turinčių pacientų populiacija (OUP)	
	Placebas	Golimumabas 50 mg	Placebas	Golimumabas 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Reagavusieji į gydymą, % nuo visų pacientų				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS dalinė remisija	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Kryžmens ir klubų sąnarių (KKS) uždegimo slopinimas, matuojant MRT				
	Placebas	Golimumabas 50 mg	Placebas	Golimumabas 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Vidutinis SPARCC ^d MRI kryžmens ir klubų sąnarių įvertinimo pokytis	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n parodo atsitiktinėms imtims priskirtus ir gydytus pacientus

^b Ankilozinio spondilito ligos aktyvumo įvertinimas C-Reaktyvus baltymas (VG-Placebo, N = 90; VG-golimumabas 50 mg, N = 88; OUP-Placebo, N = 71; OUP- golimumabas 50 mg, N = 71)

^c n parodo pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą ir 16 savaitę buvo atliktas MRT, skaičių

^d SPARCC (angl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) – Kanados spondiloartrito tyrimų konsorciumas

** p < 0,0001 golimumabas, palyginti su placebo

* p < 0,05 golimumabas, palyginti su placebo

Golimumabo 50 mg doze gydytiems pacientams buvo įrodytas statistiškai reikšmingas, palyginti su placebo, sunkaus aktyvaus nr-ašinio SpA požymių ir simptomų pagerėjimas 16 savaitę (6 lentelė). Pagerėjimas buvo stebėtas pirmojo įvertinimo metu (4 savaitę) po pradinės golimumabo dozės pavartojimo. MRT nustatytas SPARCC įvertinimas parodė statistiškai reikšmingą KKS uždegimo sumažėjimą 16 savaitę golimumabo 50 mg doze gydytiems pacientams, palyginti su placebo (6 lentelė). Be to, golimumabo 50 mg doze gydytiems pacientams 16 savaitę, palyginti su rodmeniu tyrimo pradžioje, statistiškai reikšmingai, palyginti su placebo, sumažėjo skausmas, įvertintas Visos nugaros skausmo ir Naktinio nugaros skausmo VAS, bei ligos aktyvumas, matuojamas ASDAS-C (p < 0,0001).

Golimumabo 50 mg doze gydytiems pacientams, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, buvo įrodytas statistiškai reikšmingas stuburo mobilumo, įvertinto pagal BASMI (*Bath* ankilozinio spondilito metrologijos indeksas) ir fizinės funkcijos, įvertintos pagal BASFI, (p < 0,0001), pagerėjimas. Golimumabu gydytiems pacientams, palyginti su vartojusiais placebo, reikšmingai labiau pagerėjo su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, įvertinta pagal ASQoL, EQ-5D ir SF36 klausimyno fizinės būklės bei psichikos komponentais, reikšmingai daugiau pagerėjo produktyvumas, įvertinant pagal žymesnį bendrojo darbingumo sutrikimo ir veiklos sutrikimo sumažinimą remiantis WPAI klausimynu.

Šių visų ankčiau aprašytų 16 savaitės vertinamųjų baigčių statistiškai reikšmingi rezultatai taip pat buvo įrodyti OUP populiacijoje.

Golimumabo 50 mg doze gydytiems ir VG, ir OUP populiacijų pacientams požymių ir simptomų, stuburo mobilumo, fizinės funkcijos, gyvenimo kokybės bei darbingumo pagerėjimas, stebėtas 16 savaitę, toliau dalyvavusiems šiame tyrime išliko iki 52 savaitės.

GO-BACK

Tęstinio gydymo golimumabu (skiriant visą ar mažesnio dažnio dozavimo schemą) veiksmingumas ir saugumas, palyginti su gydymo nutraukimu, buvo įvertinti aktyviu nr-ašiniu SpA sirgusiems suaugusiems pacientams (18-45 metų), kuriems buvo nustatyta ilgalaikė remisija skiriant nekoduo to golimumabo kartą per mėnesį 10 mėnesių (GO-BACK klinikinis tyrimas). Į tyrimą įtraukti pacientai (kuriems 4 mėnesį buvo pasiektas klinikinis atsakas bei kuriems tiek 7, tiek ir 10 mėnesių buvo nustatyta neaktyvi liga [ASDAS < 1,3]) dvigubai koduoto gydymo nutraukimo laikotarpio pradžioje buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir jiems iki maždaug 12 mėnesių buvo arba tęsiamas gydymas kas mėnesį skiriamomis golimumabo dozėmis (visa gydymo schema, N = 63), arba tęsiamas gydymas kas 2 mėnesius skiriamomis golimumabo dozėmis (mažesnio dažnio gydymo schema, N = 63), arba kas mėnesį skiriamas placebo (gydymo nutraukimo grupė, N = 62).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems nebuvo nustatyta ligos aktyvumo paūmėjimų. Pacientams, kuriems pasireiškė ligos paūmėjimas, t. y. jiems 2 paeiliui buvusių vertinimų metu nustatytas ASDAS įvertinimas absoliučiais skaičiais buvo $\geq 2,1$ arba po gydymo nutraukimo padidėjo $\geq 1,1$, palyginti su 10 mėnesio (atvirojo gydymo laikotarpio pabaigos) įvertinimu, vėl buvo atnaujinamas gydymas kas mėnesį skiriamomis nekoduo to golimumabo dozėmis; šis pakartotinio gydymo laikotarpis buvo skirtas klinikiniam atsakui apibūdinti.

Klinikinis atsakas po dvigubai koduoto gydymo nutraukimo laikotarpio

Tarp 188 pacientų, kuriems buvo nustatyta neaktyvi liga ir kuriems buvo skirta bent viena vaistinio preparato dozė dvigubai koduoto gydymo laikotarpiu, reikšmingai ($p < 0,001$) didesnei pacientų daliai nepasireiškė ligos paūmėjimų, kai jiems buvo tęsiamas gydymas golimumabo skiriant arba pagal visą gydymo schemą (84,1 %), arba pagal mažesnio dažnio gydymo schemą (68,3 %), palyginti su gydymą nutraukusiais pacientais (33,9 %) (7 lentelė).

7 lentelė
Tiriamųjų asmenų, kuriems nepasireiškė ligos paūmėjimas^a, dalies analizė
Visa analizės populiacija (2-asis dvigubai koduotas tyrimo laikotarpis)

Gydymo grupė	n/N	%	Procentinis skirtumas, palyginti su placebo poveikiu	
			Įvertis (95 % PI) ^b	p reikšmė ^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
Placebas	21/62	33,9		

Visą analizės populiaciją sudaro visi atsitiktinėms imtims priskirti tiriamieji asmenys, kuriems 1-uoju tyrimo laikotarpiu buvo pasiekta neaktyvios ligos būseną ir kuriems buvo skirta bent viena koduoto vaistinio preparato dozė.

^a Apibrėžiamas kaip 2 paeiliui buvusių vizitų metu nustatytas ASDAS įvertinimas absoliučiais skaičiais $\geq 2,1$ arba padidėjimas po gydymo nutraukimo $\geq 1,1$, palyginti su 10 mėnesio (23 vizito) įvertinimu.

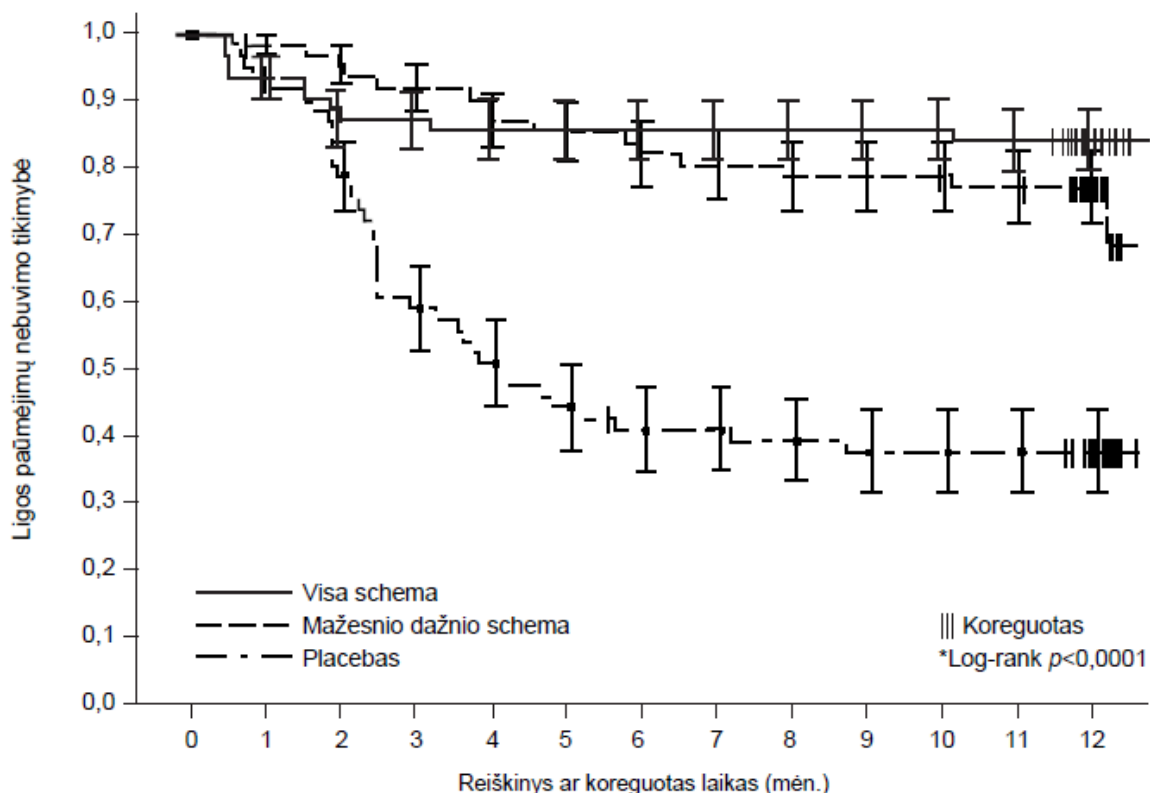
^b I tipo klaidos dažnis lyginant įvairius gydymo variantus (GLM SC QMT plg. su placebo ir GLM SC Q2MT plg. su placebo) buvo kontroliuojamas naudojant nuoseklią (žemėjančią) testavimo procedūrą. Nustatyta remiantis stratifikuotu *Miettinen* ir *Nurminen* metodu kaip stratifikavimo veiksnį naudojant CRB koncentraciją (> 6 mg/l arba ≤ 6 mg/l). Tiriamieji asmenys, kurie anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą 2-ajame tyrimo laikotarpyje arba iki pasireiškiant ligos paūmėjimui, buvo vertinami kaip patyrę paūmėjimą.

N – bendras tiriamųjų asmenų skaičius; n – tiriamųjų asmenų, kuriems nepasireiškė ligos paūmėjimas, skaičius;

GLM – golimumabas; SC – po oda, QMT – dozavimas kartą per mėnesį; Q2MT – dozavimas kas antrą mėnesį.

Laiko iki pirmojo ligos paūmėjimo pasireiškimo skirtumas tarp nustatytojo gydymo nutraukimo grupėje ir bet kurioje tęstinio gydymo golimumabu grupėje pavaizduotas 1 pav. (*log-rank* $p < 0,0001$ kiekvienos iš grupių palyginimo atveju). Placebo grupėje ligos paūmėjimai prasidėjo praėjus maždaug 2 mėnesiams nuo gydymo golimumabu nutraukimo, o dauguma paūmėjimo atvejų nustatyta per 4 mėnesius nuo gydymo nutraukimo (žr. 1 pav.).

1 pav. Laiko iki pirmojo ligos paūmėjimo pasireiškimo *Kaplan-Meier* analizė



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

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

* Vertinamoji baigtis nekoreguota pagal daugialypes reikšmes. Stratifikuota pagal CRB kiekį (> 6 mg/l arba ≤ 6 mg/l). Paūmėjimas apibrėžiamas kaip 2 paeiliui buvusių vizitų metu nustatytas ASDAS balas absoliučiais skaičiais buvo $\geq 2,1$ arba po gydymo nutraukimo padidėjo $\geq 1,1$, lyginant su 10-ojo mėnesio (23 vizito) įvertinimu. Pacientų, kuriems nepasireiškė ligos paūmėjimas, skaičius buvo koreguotas dalyvavimo tyrime nutraukimo metu arba dvigubai koduoto gydymo 2-ojo laikotarpio 13-ojo mėnesio vizito metu. 2-ojo laikotarpio pradžia yra 1-oji *Kaplan-Meier* analizės diena išsamios analizės populiacijoje.

Klinikinis atsakas po pakartotinio gydymo dėl ligos paūmėjimo pradėjimo

Klinikinis atsakas buvo apibrėžiamas kaip BASDAI indekso įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 arba ≥ 50 %, palyginti su vidutine BASDAI indekso, įvertinto 2 paeiliui vizitų metu, kai buvo nustatytas ligos paūmėjimas, reikšme. Tarp 53 tiriamųjų asmenų mažesnio dažnio gydymo schemos arba gydymo nutraukimo grupėse, kuriems buvo patvirtintas ligos paūmėjimas, 51 pacientui (96,2 %) vėl buvo pasiektas klinikinis atsakas skiriant golimumabo per pirmuosius 3 pakartotinio gydymo mėnesius, tačiau mažesnei pacientų daliai (71,7 %) pavyko išlaikyti atsaką visu 3 mėnesių trukmės laikotarpiu.

Opinis kolitas

Golimumabo veiksmingumas buvo vertinamas dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu su suaugusiais pacientais.

Indukcijos tyrimo (*PURSUIT-Induction*) metu buvo vertinami pacientai, sirgę vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu opiniu kolitu (įvertinimas pagal Mayo skalę 6-12 balų; endoskopijos subskalės įvertinimas ≥ 2 balai), kurių atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas, kurie tokio gydymo netoleravo arba kurie buvo priklausomi nuo kortikosteroidų. Atliekant dozės patvirtinimo klinikinio tyrimo dalį, 761 pacientui atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas arba 400 mg golimumabo doze po oda 0 savaitę ir 200 mg doze 2 savaitę, arba 200 mg golimumabo doze po oda 0 savaitę ir 100 mg doze 2 savaitę, arba placebo po oda 0 ir 2 savaitėmis. Buvo leidžiama kartu stabiliais dozėmis vartoti

geriamųjų aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (arba) imunomoduliatorių. Šio klinikinio tyrimo metu buvo įvertintas golimumabo veiksmingumas iki 6 savaitės.

Palaikomojo gydymo klinikinio tyrimo (*PURSUIT-Maintenance*) rezultatai buvo pagrįsti 456 pacientų, kuriems buvo pasiektas klinikinis atsakas į ankstesnį indukcinį gydymą golimumabu, vertinimu. Atsitiktine tvarka pacientams buvo paskirtas gydymas kas 4 savaites po oda leidžiama arba 50 mg golimumabo doze, arba 100 mg golimumabo doze, arba placebo. Buvo leidžiama kartu vartoti geriamųjų aminosalicilatų ir (arba) imunomoduliatorių stabiliomis dozėmis. Nuo palaikomojo gydymo klinikinio tyrimo pradžios kortikosteroidų dozės buvo palaipsniui mažinamos. Šio klinikinio tyrimo metu buvo įvertintas golimumabo veiksmingumas iki 54 savaitės. Pacientai, kurie iki 54 savaitės užbaigė palaikomojo gydymo tyrimą, toliau buvo gydomi klinikinio tyrimo pratęsimu, kurio metu veiksmingumas buvo vertintas 216 savaitę. Klinikinio tyrimo pratęsimu veiksmingumo vertinimas buvo grindžiamas kortikosteroidų vartojimo pokyčiais, Gydytojo bendruoju ligos aktyvumo vertinimu (GBV) ir gyvenimo kokybės pagerėjimu, matuojamu Uždegiminės žarnyno ligos klausimynu (angl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ).

8 lentelė

Svarbiausios klinikinių tyrimų *PURSUIT - Induction* ir *PURSUIT - Maintenance* veiksmingumo baigtys

PURSUIT-Induction			
	Placebas N = 251	Golimumabas 200/100 mg N = 253	
Pacientų dalis procentais			
Pacientai, kuriems 6 savaitę nustatytas klinikinis atsakas ^a	30 %	51 %**	
Pacientai, kuriems 6 savaitę nustatyta klinikinė remisija ^b	6 %	18 %**	
Pacientai, kuriems 6 savaitę nustatytas gleivinės užgijimas ^c	29 %	42 %*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebas ^d N = 154	Golimumabas 50 mg N = 151	Golimumabas 100 mg N = 151
Procentinė pacientų dalis			
Atsako išlikimas (pacientai, kuriems klinikinis atsakas išliko iki 54 savaitės) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Išliekanti remisija (pacientai, kuriems klinikinė remisija nustatyta ir 30-ąją, ir 54 savaitę) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

N = pacientų skaičius

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

^a apibrėžiama kaip Mayo skalės įvertinimo sumažėjimas nuo rodmens prieš tyrimą ≥ 30 % ir ≥ 3 balais, kartu sumažėjant kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalės įvertinimui ≥ 1 arba kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalės įvertinimui esant 0 ar 1.

^b apibrėžiamas kaip Mayo skalės įvertinimas ≤ 2 balai, kai nė vienos subskalės įvertinimas nėra > 1 .

^c apibrėžiamas Mayo skalę endoskopijos subskalės įvertinimas 0 arba 1.

^d tik indukcinį golimumabu.

^e pacientų OK ligos aktyvumas buvo įvertinamas kas 4 savaites panaudojant dalinį Mayo skalės įvertinimą (atsako praradimas buvo patvirtinamas endoskopiniu tyrimu). Dėl to pacientas, kuriam atsakas išliko, kiekvieno vertinimo metu iki pat 54 savaitės išliko nuolatinio klinikinio atsako būsenoje.

^f kad pasiektų ilgalaikę remisiją, pacientas ir 30, ir 54 savaitėmis turėjo būti remisijos būsenoje (nesant atsako praradimo įrodymų visais laiko momentais iki pat 54 savaitės).

^g mažiau kaip 80 kg svėrusių pacientų grupėje didesnei daliai pacientų skiriant palaikomąjį gydymą 50 mg doze buvo nustatyta išliekanti klinikinė remisija, palyginti su vartojusiaisiais placebo.

Išliekantis gleivinės užgijimas (pacientai, kuriems gleivinės užgijimas nustatytas ir 30, ir 54 savaitę) buvo nustatytas didesnei daliai golimumabu gydytų pacientų: 50 mg grupėje (42 %, nominalus $p < 0,05$) ir 100 mg grupėje (42 %, $p < 0,005$), palyginti su placebo grupės pacientais (27 %).

Tarp 54 % pacientų (247 iš 456), kurie klinikinio tyrimo *PURSUIT-Maintenance* pradžioje kartu vartojo kortikosteroidų, pacientų, kuriems iki 54 savaitės išliko klinikinis atsakas ir kurie 54 savaitę kortikosteroidų nebevartojo, dalis 50 mg grupėje (38 %, 30 iš 78) ir 100 mg grupėje (30 %, 25 iš 82) buvo didesnė, palyginti su placebo grupe (21 %, 18 iš 87). Pacientų, kurie 54 savaitę kortikosteroidų jau nebevartojo, dalis 50 mg grupėje (41 %, 32 iš 78) ir 100 mg grupėje (33 %, 27 iš 82) buvo didesnė, palyginti su placebo grupe (22 %, 19 iš 87). Tarp pacientų, pradėjusių tyrimo pratęsimą, kortikosteroidų ir toliau nebevartojusių tiriamųjų dalis iki 216 savaitės išliko pastovi.

Pacientams, kuriems *PURSUIT- Induction* tyrimų metu po 6 savaitių nebuvo klinikinio atsako, buvo leidžiama po 100 mg golimumabo kas 4 savaites *PURSUIT-Maintenance* tyrimo metu. Po 14 savaitių 28 % šių pacientų buvo pasiekę atsaką, apibrėžtą pagal dalinį Mayo skalės įvertinimą (jo sumažėjimą ≥ 3 balais, palyginus su buvusiu pradedant indukcinį gydymą). Po 54 savaitių klinikiniai rezultatai šiems pacientams buvo panašūs į klinikinius rezultatus pacientų, pasiekusių klinikinį atsaką po 6 savaitių.

Vartojant golimumabo, 6 savaitę reikšmingai pagerėjo gyvenimo kokybė, vertinama specifinės ligai priemonės žarnyno uždegiminės ligos klausimyno (angl. *inflammatory bowel disease questionnaire*, IBDQ) įvertinimo pokyčiu nuo rodmens tyrimo pradžioje. Golimumabo palaikomajam gydymui vartojusiems pacientų gyvenimo kokybės pagerėjimas, matuojant IBDQ, išliko iki pat 54 savaitės.

Maždaug 63 % pacientų, kurie vartojo golimumabo pradedant tyrimo pratęsimą (56 savaitę), buvo gydomi iki pat šio klinikinio tyrimo pabaigos (paskutinioji golimumabo dozė buvo suleista 212 savaitę).

Imunogeniškumas

Gydymo golimumabu metu gali atsirasti antikūnų prieš golimumabą. Antikūnų prieš golimumabą susidarymas gali būti susijęs su sumažėjusia sistetine golimumabo ekspozicija, tačiau akivaizdaus antikūnų susidarymo ir veiksmingumo ryšio stebėta nebuvo. Antikūnų prieš golimumabą buvimas gali padidinti injekcijos vietos reakcijos riziką (žr. 4.8 skyrių).

Vaikų populiacija

Daugiasąnarinis jaunatvinis idiopatinis artritas

Golimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuoto, pasitraukimo klinikinio tyrimo (GO-KIDS) metu, kuriame dalyvavo 173 vaikai (nuo 2 iki 17 metų), sirgę aktyviu dJIA su ne mažiau kaip 5 ligos apimtais sąnariais ir nepakankamai reagavę į gydymą MTX. Į tyrimą buvo įtraukti JIA sirgę vaikai, kurių liga apėmė daug sąnarių (pagal reumatoidinį faktorių seropozityvus arba seronegatyvus poliartritas, užsitęsęs oligoartritas, jaunatvinis psoriazinis artritas arba sisteminis JIA be jokių tuo metu esančių sisteminių simptomų). Prieš pradedant tyrimą ligos apimtų sąnarių skaičiaus mediana buvo 12, o CRP koncentracijos mediana buvo 0,17 mg/dl.

Pirmoji šio tyrimo dalis buvo 16 savaitių trukmės atvirosi fazė, kurios metu 173 tiriamieji vaikai buvo gydomi golimumabo 30 mg/m² (ne daugiau kaip 50 mg) doze po oda kas 4 savaites ir MTX. 154 vaikai, kuriems 16 savaitę gautas ARK Ped 30 atsakas, pradėjo antrąją (atsitiktinių imčių pasitraukimo) šio tyrimo dalį, kurios metu kas 4 savaites jie buvo gydomi golimumabo 30 mg/m² (ne daugiau kaip 50 mg) dozės ir MTX deriniu arba placebo ir MTX deriniu. Po ligos paūmėjimo vaikai buvo gydomi golimumabo 30 mg/m² (ne daugiau kaip 50 mg) dozės ir MTX deriniu. 48 savaitę vaikai buvo įtraukti į ilgalaikį tęstinį tyrimą.

Šio tyrimo metu ARK Ped 30, 50, 70 ar 90 atsaką vaikai patyrė nuo 4 savaitės.

16 savaitę 87 % vaikų buvo patyrę ARK Ped 30 atsaką, 79 % – ARK Ped 50 atsaką, 66 % – ARK Ped 70 atsaką, o 36 % – ARK Ped 90 atsaką. 16 savaitę 34 % vaikų liga buvo neaktyvi, tai buvo apibrėžiama kaip visų išvardintų sąlygų buvimas: nė vieno sąnario su aktyviu artritu; nėra karščiavimo, išbėrimo, serozito, splenomegalijos, hepatomegalijos ar JIA priskirtinos išplitusios limfadenopatijos; nėra aktyvaus uveito; normalus ENG (< 20 mm/val.) arba CRB koncentracija (< 1,0 mg/dl); gydytojo bendrasis ligos aktyvumo įvertinimas (≤ 5 mm pagal VAS); rytinio sustingimo trukmė mažesnė kaip 15 minučių.

Nustatyta, kad 16 savaitę, palyginti su rodmenimis tyrimo pradžioje, kliniškai reikšmingai pagerėjo visi ARK Ped komponentai (žr. 9 lentelę).

9 lentelė
ARK Ped komponentų pagerėjimas 16 savaitę^a, palyginti su rodmenimis tyrimo pradžioje

	Procentinio pagerėjimo mediana
	Golimumabas 30 mg/m ² n ^b = 173
Gydytojo bendrasis ligos įvertinimas (VAS ^c 0-10 cm)	88 %
Tiriamąjo ar vieno iš tėvų bendrasis savijautos įvertinimas (VAS 0-10 cm)	67 %
Ligos apimtų sąnarių skaičius	92 %
Sąnarių, kurių judrumas yra apribotas, skaičius	80 %
Fizinė funkcija pagal CHAQ ^d	50 %
ENG (mm/val.) ^e	33 %

^a tyrimo pradžioje = 0-nė savaitė

^b „n“ parodo į tyrimą įtrauktus pacientus

^c VAS: Vizualinė analoginė skalė (angl. *Visual Analogue Scale*)

^d CHAQ: Vaikų sveikatos įvertinimo klausimynas (angl. *Child Health Assessment Questionnaire*)

^e ENG (mm/val.): eritrocitų nusėdimo greitis (milimetrai per valandą)

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vaikų, kurie 16 savaitę patyrė ARK Ped 30 atsaką ir nuo 16 iki 48 savaitės nepatyrė ligos paūmėjimų, procentinė dalis ir ji nebuvo pasiekta. Dauguma vaikų nuo 16 iki 48 savaitės ligos paūmėjimų nepatyrė (59 % golimumabo ir MTX derinio bei 53 % placebo ir MTX derinio grupėse; $p = 0,41$).

Pagrindinės vertinamosios baigties iš anksto numatyta pogrupių pagal pradinę CRB koncentraciją (≥ 1 mg/dl palyginus su < 1 mg/dl) analize įrodyta, kad tiriamiesiems, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta ≥ 1 mg/dl CRB koncentracija, placebo ir MTX derinio grupėje ligos paūmėjimas pasireiškė dažniau, nei golimumabo ir MTX derinio grupėje (87 % ir 40 %; $p = 0,0068$).

48 savaitę 53 % vaikų gydymo golimumabo + MTX deriniu grupėje ir 55 % vaikų gydymo placebo ir MTX deriniu grupėje patyrė ARK Ped 30 atsaką, o 40 % vaikų gydymo golimumabo + MTX deriniu grupėje ir 28 % vaikų gydymo placebo ir MTX deriniu grupėje liga tapo neaktyvi.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra golimumabo, tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis opinio kolito indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po vienkartinės golimumabo injekcijos po oda sveikiems savanoriams arba RA sergantiems pacientams laiko, per kurį susidarė didžiausia koncentracija kraujo serume (T_{max}), mediana buvo 2-6 dienos. Po 50 mg golimumabo injekcijos po oda sveikiems savanoriams didžiausios koncentracijos kraujo serume (C_{max}) vidurkis ir standartinis nuokrypis buvo $3,1 \pm 1,4$ µg/ml.

Po vienkartinės 100 mg injekcijos po oda golimumabo absorbcija žaste, pilve ir šlaunyje buvo panaši, vidutinis absoliutus biologinis prieinamumas buvo 51 %. Kadangi vartojant po oda golimumabo farmakokinetika buvo proporcinga dozei, manoma, kad 50 mg ar 200 mg golimumabo dozių absoliutus biologinis prieinamumas yra panašus.

Pasiskirstymas

Po vienkartinės dozės suleidimo į veną vidutinis pasiskirstymo tūris buvo 115 ± 19 ml/kg.

Eliminacija

Nustatyta, kad sisteminis golimumabo klirensas yra $6,9 \pm 2,0$ ml/per parą/kg. Galutinis jo pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 12 ± 3 dienos sveikiems savanoriams, panašus rodmuo buvo nustatytas ir RA, PsA, AS ar OK sergantiems pacientams.

Kai RA, PsA ar AS sergantiems pacientams 50 mg golimumabo dozės po oda buvo vartojamos kas 4 savaites, pusiausvyrinė koncentracija kraujo serume susidarė 12 savaitę. Vartojant kartu su MTX, gydant 50 mg golimumabo doze po oda kas 4 savaites, vidutinė ($\pm$ standartinis nuokrypis) pusiausvyrinė mažiausia koncentracija kraujo serume buvo maždaug $0,6 \pm 0,4$ µg/ml aktyviu RA (nepaisant gydymo MTX) sergantiems pacientams, maždaug $0,5 \pm 0,4$ µg/ml aktyviu PsA sergantiems pacientams bei maždaug $0,8 \pm 0,4$ µg/ml AS sergantiems pacientams. Mažiausia vidutinė golimumabo koncentracija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai nr-ašiniu SpA sirgusių pacientų kraujo serume buvo panaši į stebėtą AS sirgusių ir kas 4 savaites po oda leidžiama 50 mg golimumabo doze gydytų pacientų kraujo serume.

RA, PsA ar AS sergantiems pacientams, kurie kartu nevartojo MTX, golimumabo mažiausia koncentracija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo maždaug 30 % mažesnė nei pacientams, golimumabą vartojusiems kartu su MTX. Nedideliam skaičiui RA sergančių pacientų, ilgiau nei 6 mėnesius vartojusių golimumabą po oda, kartu vartojamas MTX sumažino golimumabo tariamą klirensą maždaug 36 %. Vis dėlto populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė parodė, kad vartojant golimumabą kartu su NVNU, geriamaisiais kortikosteroidais ar sulfasalazinu, poveikio golimumabo tariamajam klirensui nebuvo.

Po indukcijos, kurios metu skirtos 200 mg ir 100 mg golimumabo dozės, atitinkamai, 0 ir 2 savaitėmis, toliau skiriant po oda kas 4 savaites leidžiamas palaikomąsias 50 mg arba 100 mg golimumabo dozes OK sergantiems pacientams, jų kraujo serume golimumabo koncentracija pasiekė pusiausvyros būklę praėjus maždaug 14 savaitių po gydymo pradžios. 50 mg arba 100 mg golimumabo dozę leidžiant po oda kas 4 savaites palaikomojo gydymo laikotarpiu, kraujo serume susidaranti vidutinė mažiausia koncentracija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo, atitinkamai, maždaug $0,9 \pm 0,5$ µg/ml ir $1,8 \pm 1,1$ µg/ml.

OK sirgusius pacientus gydant 50 mg arba 100 mg golimumabo doze, leidžiant ją po oda kas 4 savaites, kartu vartojami imunomodulatoriai reikšmingos įtakos mažiausiai golimumabo koncentracijai esant pusiausvyros apykaitai neturėjo.

Pacientų, kuriems atsirado antikūnų prieš golimumabą, mažiausia golimumabo koncentracija kraujo serume esant pusiausvyros apykaitai buvo maža (žr. 5.1 skyrių).

Tiesinis pobūdis

Vienkartinių nuo 0,1 iki 10,0 mg/kg į veną suleistų golimumabo dozių farmakokinetika RA sirgusių pacientų organizme buvo maždaug proporcinga dozei. Be to, po vienkartinės po oda suleistos nuo 50 mg iki 400 mg dozės sveikų savanorių organizme buvo stebėta dozei maždaug proporcinga farmakokinetika.

Kūno svorio poveikis farmakokinetikai

Didėjant kūno svoriui, nustatyta golimumabo tariamojo klirenso didėjimo tendencija (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Golimumabo farmakokinetika buvo nustatyta tiriant dJIA sirgusius 173 vaikus nuo 2 iki 17 metų. dJIA tyrimo metu vaikų, kuriems kas 4 savaites po oda buvo leidžiama golimumabo 30 mg/m² (ne daugiau kaip 50 mg) dozė, golimumabo koncentracijos mediana nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai įvairiose amžiaus grupėse buvo panaši, be to, ji buvo panaši arba šiek tiek didesnė negu RA sirgusių suaugusiesiems, kas 4 savaites vartojusiems 50 mg golimumabo dozę.

Populiacijos farmakokinetikos / farmakodinamikos dJIA sergančių vaikų organizme modeliavimas ir imitavimas patvirtino ryšį tarp golimumabo ekspozicijos kraujo serume ir klinikinio veiksmingumo bei pagrindė tai, kad dJIA sergantiems ir ne mažiau kaip 40 kg sveriantiems vaikams taikant golimumabo dozavimo režimą po 50 mg kas 4 savaites pasiekama ekspozicija yra panaši į tą, kuri buvo įrodyta kaip veiksminga suaugusiesiems.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Mutageniškumo, gyvūnų vislumo, ilgos trukmės karcinogeniškumo tyrimų su golimumabu nebuvo atlikta.

Vislumo ir bendros reprodukcinės funkcijos tyrimo su pelėmis metu, kai buvo skiriami analogiški antikūnai, selektyviai slopinantys pelių TNF α funkcinį aktyvumą, vaikingų pelių patelių skaičius sumažėjo. Nežinoma, ar tai buvo susiję su poveikiu patinėliams ir (arba) patelėms. Toksinio poveikio vystymuisi tyrimas, atliktas su pelėmis skiriant tą patį analogišką antikūną ir su ilgauodegėmis makakomis, skiriant golimumabą, neparodė toksinio poveikio patelei ar embrionui arba teratogeninio poveikio.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
L-histidino monohidrochloridas monohidratas
Trehalozė
Polisorbatas 80 (E433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Gotenfia vieną kartą galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 15 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko. Ant dėžutės būtina užrašyti naują tinkamumo laiką (iki 15 dienų nuo išėmimo iš šaldytuvo datos).

Jeigu Gotenfia buvo laikomas kambario temperatūroje, jo negalima grąžinti į šaldytuvą. Jeigu per 15 dienų laikant kambario temperatūroje Gotenfia nesuvartojamas, vaistinį preparatą reikia išmesti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gotenfia 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

0,5 ml tirpalo užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su pritvirtinta adata (nerūdijančio plieno) ir adatos dangteliu (iš gumos, kurioje yra latekso). Gotenfia tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 užpildytas švirkštas ir 3 užpildyti švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Gotenfia tiekiamas vienkartiniais užpildytais švirkštais. Kiekvienoje pakuotėje yra instrukcija, kurioje išsamiai yra aprašytas švirkšto naudojimas. Prieš leidžiant Gotenfia, iš šaldytuvo išimtą užpildytą švirkštą reikia palaikyti 30 minučių, kad jis sušiltų iki kambario temperatūros. Švirkšto negalima purtyti.

Tirpalas yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba gelsvas. Gotenfia negalima vartoti, jeigu tirpalo spalva pakitusi, tirpalas drumzlinas ar yra matomų priemaišų dalelių.

Išsami Gotenfia užpildyto švirkšto paruošimo ir vartojimo instrukcija pateikta pakuotės lapelyje. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/2009/001 [1 užpildytas švirkštas]

EU/1/25/2009/002 [3 užpildyti švirkštai]

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gotenfia 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 1 ml užpildytame švirkšte yra 100 mg golimumabo (*golimumabum*)*.

* Žmogaus IgG1κ monokloninis antikūnas, pagamintas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (angl. *Chinese Hamster Ovary, CHO*) ląstelių linijoje rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename ml yra 0,2 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte (injekcija)

Skaidrus arba šiek tiek opalinis ir bespalvis ar gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas (RA)

Gotenfia ir metotreksato (MTX) derinys skiriamas:

- vidutinio sunkumo ir sunkaus aktyvaus reumatoidinio artrito gydymui suaugusiems, kai gydymas ligą modifikuojančiais vaistiniais preparatais nuo reumato (LMVNR), įskaitant MTX, buvo nepakankamas;
- sunkaus, aktyvaus ir progresuojančio reumatoidinio artrito gydymui suaugusiems, anksčiau negydytiems MTX.

Įrodyta, kad golimumabo ir MTX derinys sumažina sąnarių pažeidimo progresavimo greitį (matuojant rentgenologiniu tyrimu) bei pagerina fizinę funkciją.

Informaciją apie daugiasąnarinio jaunatvinio idiopatinio artrito indikaciją rasite Gotenfia 50 mg preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Psoriazinis artritas (PsA)

Gotenfia monoterapija ar derinys su MTX skiriamas aktyvaus ir progresuojančio psoriazinio artrito gydymui suaugusiems, kai ankstesnis gydymas LMVNR buvo nepakankamas. Įrodyta, kad golimumabas simetrinio poliartrito potipiui sergantiems pacientams sumažina periferinių sąnarių pažeidimo progresavimo greitį, matuojant rentgenologiniu tyrimu (žr. 5.1 skyrių) ir pagerina fizinę funkciją.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas (AS)

Gotenfia skiriamas sunkaus, aktyvaus ankilozinio spondilito gydymui suaugusiems, kurių atsakas į įprastinį gydymą buvo nepakankamas.

Neradiografinis ašinis spondiloartritas (nr-ašinis SpA)

Gotenfia skiriamas sunkaus, aktyvaus neradiografinio ašinio spondiloartrito su objektyviais uždegimo požymiais, kuriuos nurodo padidėjusi C reaktyvaus baltymo (CRB) koncentracija ir (arba) magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) duomenys, gydymui suaugusiems, kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVNU) yra nepakankamas arba jie šių vaistinių preparatų netoleruoja.

Opinis kolitas (OK)

Gotenfia skiriamas vidutinio sunkumo ar sunkaus aktyvaus opinio kolito gydymui suaugusiems pacientams, kuriems skirtas įprastas gydymas, įskaitant gydymą kortikosteroidais ir 6-merkaptopurinu (6-MP) arba azatioprinu (AZA), buvo nepakankamai veiksmingas, arba kurie šio gydymo netoleruoja ar yra šio gydymo kontraindikacijų.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti tik kvalifikuotas gydytojas, turintis reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito, neradiografinio ašinio spondiloartrito ar opinio kolito diagnozavimo bei gydymo patirties. Pacientams, gydomiems Gotenfia, turi būti išduodama Paciento kortelė.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Gotenfia 50 mg skiriamas kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.
Gotenfia turi būti skiriamas kartu su MTX.

Psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas ar neradiografinis ašinis spondiloartritas

Gotenfia 50 mg skiriamas vieną kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.

Turimi duomenys rodo, kad visoms aukščiau paminėtoms indikacijoms klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 12–14 gydymo savaičių (po 3–4 dozių). Gydymo tęsimas turi būti iš naujo apvarstomas tiems pacientams, kuriems per šį laikotarpį nebuvo terapinės naudos.

Pacientams, kurių kūno svoris yra didesnis nei 100 kg

Visoms aukščiau paminėtoms indikacijoms, RA, PsA, AS ar nr-ašiniu SpA sergantiems pacientams, kurių kūno svoris yra didesnis nei 100 kg ir kuriems po 3 ar 4 dozių nepasireiškia pakankamas klinikinis atsakas, galima apsvarstyti golimumabo dozės padidinimą iki 100 mg vieną kartą per mėnesį, atsižvelgiant į padidėjusią tam tikrų sunkių nepageidaujamų reakcijų riziką vartojant 100 mg dozę, palyginti su 50 mg doze (žr. 4.8 skyrių). Gydymo tęsimas turi būti iš naujo apvarstomas tiems pacientams, kuriems po 3–4 papildomų 100 mg dozių terapinės naudos nepasireiškia.

Opinis kolitas

Mažiau nei 80 kg sveriantys pacientai

Skiriama pradinė 200 mg Gotenfia dozė, po kurios 2-ąją savaitę skiriama 100 mg dozė. Jeigu pasireiškia reikiamas atsakas, pacientams skiriama 50 mg dozė 6-ąją savaitę ir po to kas 4 savaites. Jeigu reikiamo atsako nepasireiškia, gali būti naudinga toliau skirti pacientams 100 mg dozę 6-ąją savaitę ir po to kas 4 savaites (žr. 5.1 skyrių).

80 kg ir daugiau sveriantys pacientai

Skiriama pradinė 200 mg Gotenfia dozė, po kurios 2 savaitę skiriama 100 mg dozė, po to kas 4 savaites skiriama 100 mg dozė (žr. 5.1 skyrių).

Palaikomojo gydymo metu, vadovaujantis klinikinės praktikos gairėmis, kortikosteroidų dozę galima palaipsniui mažinti.

Turimi duomenys rodo, kad įprastai klinikinis atsakas yra pasiekiamas per 12–14 gydymo savaitių (po 4 dozių). Reikia iš naujo apsvarstyti, ar toliau tęsti gydymą pacientams, kuriems per šį laikotarpį terapinės naudos nepasireiškia.

Praleista dozė

Jei pacientas pamiršta susileisti Gotenfia planuotą dieną, pamirštą dozę reikia susileisti tuoj pat, kai pacientas prisimena. Pacientams reikia paaiškinti, kad negalima leisti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Kita dozė turi būti paskiriama remiantis šiais nurodymais:

- jei dozę buvo pamiršta susileisti trumpiau nei 2 savaites, pacientas turi susileisti užmirštą dozę ir toliau vaistinių preparatų vartoti laikydamasis įprasto grafiko;
- jei dozę buvo pamiršta susileisti ilgiau nei 2 savaites, pacientas turi susileisti užmirštą dozę ir nuo tos injekcijos datos turi būti sudaromas naujas vartojimo grafikas.

Ypatingos populiacijos

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

Senyviems pacientams dozės keisti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Golimumabas su šiomis pacientų grupėmis netirtas. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Jaunesniems kaip 18 metų vaikams golimumabo 100 mg skirti nerekomenduojama.

Vartojimo metodas

Gotenfia skirtas leisti po oda. Tinkamai apmokius poodinės injekcijos technikos, pacientas gali pats susileisti vaistinio preparato, jei gydytojas nuspręs, kad taip vartoti yra tinkama, pagal poreikį taikant medicininę stebėseną. Pacientai turi būti išmokyti susileisti visą Gotenfia kiekį pagal pakuotės lapelyje išdėstytas išsamias vartojimo instrukcijas. Jeigu reikia suleisti keletą injekcijų, jas reikia suleisti į skirtingas kūno vietas.

Vartojimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi tuberkuliozė (TB) arba kitos sunkios infekcijos, tokios kaip sepsis ir oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas (III/IV NYHA klasė) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai įrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcijos

Prieš pradėdant gydymą golimumabu, jo metu ir pabaigus gydymą, pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar nepasireiškia infekcija, įskaitant tuberkuliozę. Kadangi golimumabo eliminacija gali užtrukti iki 5 mėnesių, pacientą reikia stebėti visą šį laikotarpį. Gydymo golimumabu tęsti negalima, jei pacientui pasireiškia sunki infekcija ar sepsis (žr. 4.3 skyrių).

Golimumabo negalima skirti pacientams, kuriems yra kliniškai svarbi, aktyvi infekcija. Atsargumo priemonių būtina imtis, jei golimumabo skyrimas svarstomas pacientams, kuriems yra lėtinė infekcija arba buvusi pasikartojanti infekcija.

Pacientai turi būti informuoti, kad reikia vengti galimų infekcijos rizikos faktorių poveikio.

Pacientai, vartojantys TNF blokatorius, yra imlesni sunkioms infekcijoms.

Buvo gauta pranešimų apie bakterines (įskaitant sepsį ir pneumoniją), mikobakterines (įskaitant tuberkuliozę), invazines grybelines ir oportunistines infekcijas, įskaitant mirtinus atvejus golimumabu gydomiems pacientams. Kai kurios šių sunkių infekcijų pasireiškė pacientams, tuo pat metu gydomiems imunosupresantais, kurie, kartu su jau esančia liga, galėjo paskatinti infekcijos pasireišimą. Pacientai, kuriems gydymo golimumabu metu pasireiškia nauja infekcija, turi būti atidžiai stebimi ir jiems turi būti atliktas išsamus diagnostinis įvertinimas. Golimumabo vartojimas turi būti nutrauktas, jei pacientui pasireiškia nauja sunki infekcija ar sepsis ir turi būti pradėtas tinkamas antimikrobinis arba priešgrybelinis gydymas, kuris tęsiamas, kol infekcija tampa kontroliuojama.

Pacientams, kurie gyvena regionuose, kur invazinės grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė yra endeminės, arba po juos keliavo, prieš pradėdant gydymą golimumabu, reikia atidžiai įvertinti gydymo golimumabu naudą bei riziką. Rizikos grupių pacientams, gydytiems golimumabu, invazinę grybelių infekciją reikia įtarti, jeigu jiems pasireiškia sunki sisteminė liga. Tokiems pacientams nustatyti diagnozę ir paskirti empirinį priešgrybelinį gydymą reikia, jeigu įmanoma, pasikonsultavus su gydytoju, turinčiu invazinėmis grybelių infekcijomis sergančių pacientų priežiūros patirties.

Tuberkuliozė

Buvo gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, gydomiems golimumabu. Reikia atkreipti dėmesį, kad dauguma atvejų tai buvo ne plaučių tuberkuliozė, pasireiškianti kaip lokali ar išplitusi liga.

Prieš pradėdant gydymą golimumabu, visi pacientai turi būti ištirti, ar neserga aktyvia arba neaktyvia (latentine) tuberkulioze. Šis įvertinimas turi apimti išsamią medicininę istoriją, buvusių tuberkuliozės atvejus ar galimą ankstesnį kontaktą su tuberkulioze sergančiu asmeniu bei buvusį ir (arba) esamą imunosupresinį gydymą. Tinkami atrankiniai tyrimai, t.y. odos tuberkulino mėginys ar kraujo tyrimas ir krūtinės ląstos rentgenologiniai tyrimai turi būti atlikti visiems pacientams (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Rekomenduojama duomenis apie šių tyrimų atlikimą įrašyti į Paciento kortelę. Vaistinių preparatų skiriantiems gydytojams reikia atsiminti apie klaidingai neigiamų tuberkulino odos mėginio rezultatų gavimo riziką, ypač sunkiai sergantiems pacientams arba pacientams, kurių imunitetas yra slopinamas.

Diagnozavus aktyvią tuberkuliozę, gydymo golimumabu pradėti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Jei įtariama latentinė tuberkuliozė, reikia pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu tuberkuliozės gydymo patirties. Visais toliau aprašytais atvejais reikia labai atidžiai įvertinti gydymo golimumabu naudos ir rizikos santykį.

Jei diagnozuojama neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė, prieš pradėdant gydymą golimumabu, turi būti pradėtas latentinės tuberkuliozės gydymas prieštuberkulioziniais vaistiniais preparatais, remiantis vietinėmis rekomendacijomis.

Pacientams, kuriems yra keletas arba reikšmingų tuberkuliozės rizikos faktorių ir kurių latentinės tuberkuliozės tyrimas yra neigiamas, prieš pradedant gydymą golimumabu, reikia apsvarstyti antituberkuliozinio gydymo poreikį. Prieš pradedant gydymą golimumabu, antituberkuliozinio gydymo poreikis turi būti apsvarstytas taip pat tiems pacientams, kuriems yra buvusi latentinė arba aktyvi tuberkuliozė ir kuriems tinkamas gydymo kursas negali būti patvirtintas.

Kai kuriems golimumabu gydytiems pacientams aktyvi tuberkuliozė pasireiškė latentinės tuberkuliozės gydymo metu ar po jo. Golimumabu gydomi pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neatsiranda aktyvios tuberkuliozės požymių ir simptomų, įskaitant pacientus, kuriuos ištyrus nenustatyta latentinės tuberkuliozės, pacientus, kurie yra gydomi dėl latentinės tuberkuliozės, bei pacientus, kurie jau buvo gydyti dėl tuberkuliozės infekcijos.

Visi pacientai turi būti informuoti kreiptis medicinos pagalbos, jeigu gydymo golimumabu metu arba po jo pasireiškia tuberkuliozei būdingi požymiai arba simptomai (pvz., išliekantis kosulys, išsekimas arba kūno svorio mažėjimas, nedidelis karščiavimas).

Hepatito B viruso pakartotinis suaktyvėjimas

TNF antagonistais, įskaitant golimumabą, gydomiems pacientams, kurie yra lėtiniai viruso nešiotojai (t. y. teigiamas paviršiaus antigeno testas), pasireiškė hepatito B pakartotinis suaktyvėjimas. Kai kurie atvejai buvo mirtini.

Prieš pradedant gydymą golimumabu pacientai turi būti ištirti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kuriems yra gautas teigiamas HBV infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties.

HBV nešiotojai, kuriems reikalingas gydymas golimumabu, gydymo metu ir keletą mėnesių po jo pabaigos turi būti atidžiai stebimi, ar neatsiranda aktyvaus HBV požymių ir simptomų. Nėra pakankamai duomenų apie HBV virusą nešiojančių pacientų gydymą antivirusiniais vaistiniais preparatais kartu su TNF antagonistais, siekiant išvengti HBV atsinaujinimo. Pacientams, kuriems pasireiškia HBV pakartotinis suaktyvėjimas, turi būti nutrauktas gydymas golimumabu ir pradėtas veiksmingas antivirusinis gydymas kartu su tinkamu palaikomuoju gydymu.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Galima gydymo TNF blokatoriais įtaka piktybinių navikų išsivystymui nėra žinoma. Remiantis turimomis žiniomis, TNF antagonistais gydytiems pacientams negalima atmesti galimos limfomų, leukemijos ar kitų piktybinių navikų atsiradimo rizikos. Būtina imtis atsargumo priemonių svarstant gydymo TNF blokatoriais galimybę pacientams, kuriems yra buvę piktybinių navikų arba jeigu svarstomas tokio gydymo tęsimas pacientams, kuriems išsivysto piktybiniai navikai.

Vaikų piktybiniai navikai

Po patiekimo į rinką buvo pranešta apie piktybinių navikų, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejus TNF blokatoriais gydytiems vaikams, paaugliams ir jauniems suaugusiesiems (iki 22 metų) (gydymas pradėtas ne vyresniems kaip 18 metų asmenims). Apie pusę visų aprašytų atvejų sudarė limfomos. Kitais atvejais pasireiškė įvairūs piktybiniai navikai, įskaitant retus piktybinius navikus, paprastai susijusius su imunosupresija. Negalima atmesti piktybinių navikų atsiradimo rizikos TNF blokatoriais gydomiems vaikams ir paaugliams.

Limfoma ir leukemija

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų su visais TNF blokatoriais, įskaitant golimumabą, duomenimis, daugiau limfomos atvejų buvo pastebėta pacientams, kuriems skirtas anti-TNF gydymas palyginti su kontrolinių grupių pacientais. RA, PsA ir AS IIB ir III fazės klinikiniuose golimumabo tyrimuose limfomos atvejų dažnis golimumabu gydytiems pacientams buvo didesnis negu tikėtinas bendrojoje populiacijoje. Golimumabu gydytiems pacientams buvo pranešta leukemijos atvejų. Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, kai yra ilgai trunkanti, labai aktyvi uždegiminė liga, apsunkinanti rizikos įvertinimą, yra padidėjusi bazinė rizika susirgti limfoma ir leukemija.

Po vaistinio preparato patiekimo į rinką buvo pranešti reti hepatospleninės T-ląstelių limfomos (HSTLL) atvejai kitais TNF blokuojančiais vaistiniaisi preparatais gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Šio reto tipo T-ląstelių limfoma pasižymi labai agresyvia ligos eiga ir dažniausiai būna mirtina. Dauguma atvejų pasireiškė paaugliams arba jauniems suaugusiems vyrams, kurie beveik visi nuo uždegiminės žarnyno ligos kartu vartojo azatioprino (AZA) arba 6-merkaptopurino (6-MP). Būtina gerai apsvarstyti galimą AZA ar 6-MP ir golimumabo derinio vartojimo riziką. TNF blokuojančiais vaistiniaisi preparatais gydomiems pacientams hepatospleninės T-ląstelių limfomos atsiradimo rizikos atmesti negalima.

Kitokie nei limfoma piktybiniai navikai

Kontroliuojamų IIb ir III fazės RA, PsA, AS ir OK gydymo golimumabu klinikinių tyrimų duomenimis, kitokių nei limfoma piktybinių navikų dažnis (išskyrus nemelanominį odos vėžį) golimumabo ir kontrolinėse grupėse buvo panašus.

Gaubtinės žarnos displazija arba karcinoma

Ar gydymas golimumabu turi įtakos gaubtinės žarnos displazijos arba karcinomos išsivystymo rizikai, nėra žinoma. Visus opiniu kolitu sergančius pacientus, kuriems yra padidėjusi gaubtinės žarnos displazijos arba karcinomos atsiradimo rizika (pvz., ilgai lėtiniu opiniu kolitu arba pirminiu sklerozuojančiu cholangitu sergantys pacientai), arba gaubtinės žarnos displazija arba karcinoma jau sirgusius pacientus būtina patikrinti dėl displazijos prieš pradedant gydymą ir reguliariai vėliau jų ligos eigoje. Šio patikrinimo metu, laikantis vietinių rekomendacijų, turi būti atlikta kolonoskopija ir biopsija. Golimumabu gydomam pacientui pirmą kartą nustatius displaziją, reikia atidžiai apsvarstyti individualią paciento gydymo naudą ir riziką bei apsvarstyti, ar tęsti gydymą toliau.

Žvalgomajame klinikiniame tyrime, kurio metu buvo vertinamas sunkia išliekančia astma sergančių pacientų gydymas golimumabu, daugiau pranešimų apie piktybinius navikus buvo gauta golimumabu gydytiems pacientams, palyginti su kontrolinės grupės pacientais (žr. 4.8 skyrių). Šių duomenų reikšmė nėra žinoma.

Žvalgomajame klinikiniame tyrime, kurio metu buvo vertinamas kito anti-TNF vaistinio preparato infliksimabo vartojimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), palyginti su kontroline grupe, buvo gauta daugiau pranešimų apie piktybinius navikus, dažniausiai plaučiuose ar galvoje ir kakle, pacientams, gydytiems infliksimabu. Visi pacientai praeityje daug rūkė. Todėl reikia atsargiai gydyti TNF antagonistais LOPL sergančius pacientus, taip pat pacientus, kuriems yra padidėjusi su intensyviu rūkymu susijusių piktybinių navikų rizika.

Odos vėžiai

TNF blokuojančiais vaistiniaisi preparatais, įskaitant golimumabą, gydytiems pacientams buvo pranešta apie melanomos ir Merkel'io ląstelių karcinomos atvejus (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams, o ypač turintiems odos vėžio rizikos veiksnių, rekomenduojama periodiškai atlikti odos tyrimus.

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN)

TNF blokatoriais, įskaitant golimumabą, gydytiems pacientams buvo pranešta apie stazinio širdies nepakankamumo (SŠN) pasunkėjimo ir pirmą kartą pasireiškusio SŠN atvejus. Kai kurie iš jų buvo mirtini. Klinikinio tyrimo su kitu TNF antagonistu metu buvo pastebėtas stazinio širdies nepakankamumo pasunkėjimas ir didesnis mirštamumas nuo SŠN. Golimumabo poveikis nebuvo tirtas pacientams, sergantiems SŠN. Golimumabo reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems lengvu širdies nepakankamumu (I/II NYHA klasė). Pacientai turi būti atidžiai stebimi ir, jeigu atsiranda nauji arba pasunkėja esami širdies nepakankamumo simptomai, gydymas golimumabu turi būti nutrauktas (žr. 4.3 skyrių).

Neurologiniai reiškiniai

TNF blokuojančių vaistinių preparatų, įskaitant golimumabą, vartojimas buvo susijęs su naujų centrinės nervų sistemos demielinizuojančių sutrikimų, įskaitant išsėtinę sklerozę ir periferinius nervus demielinizuojančius sutrikimus, klinikinių simptomų ir (arba) rentgenologiškai nustatomų pasireiškimų atsiradimu arba jau esamų sutrikimų pasunkėjimu. Prieš pradedant gydymą golimumabu, gydymo anti-TNF preparatais nauda ir rizika turi būti atidžiai apsvairstyta pacientams, kuriems jau yra demielinizuojančių sutrikimų arba jie neseniai pasireiškė. Jeigu šie sutrikimai išsivysto, golimumabo vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Chirurginė operacija

Saugumo patirtis, golimumabu gydant pacientus, kuriems buvo atliktos chirurginės procedūros, įskaitant artroplastiką, yra ribota. Planuojant chirurginę procedūrą, reikia atsižvelgti į ilgą vaistinio preparato pusinės eliminacijos laiką. Golimumabu gydomas pacientas, kuriam reikalinga operacija, turi būti atidžiai stebimas, ar nepasireiškia infekcija ir turi būti imamasi tinkamų veiksmų.

Imunosupresija

Egzistuoja tikimybė, kad TNF blokuojantys vaistiniai preparatai, įskaitant golimumabą, gali paveikti apsauginius mechanizmus, saugančius nuo infekcijų bei piktybinių navikų, nes TNF veikia uždegimą ir moduliuoja ląstelių imuninį atsaką.

Autoimuniniai procesai

Reliatyvus TNF α trūkumas, sukeltas anti-TNF gydymo, gali inicijuoti autoimuninį procesą. Jei gydant golimumabu atsiranda į vilkligę panašiam sindromui būdingų simptomų ir aptinkama antikūnų prieš dvigubos grandinės DNR, gydymą golimumabu reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Hematologinės reakcijos

Gauta pranešimų apie pancitopenijos, leukopenijos, neutropenijos, agranulocitozės, aplazinės anemijos ir trombocitopenijos atvejus vartojant TNF blokatorių, įskaitant golimumabą. Visiems pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jei pasireiškia kraujo diskrazijų požymių ir simptomų (pvz., išliekantis karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas). Reikia apsvairstyti gydymo golimumabu nutraukimo galimybę pacientams, kuriems patvirtinami reikšmingi hematologiniai sutrikimai.

TNF antagonistų vartojimas kartu su anakinra

Klinikinių tyrimų metu, anakinrą vartojant kartu su kitu TNF blokuojančiu preparatu etanerceptu, buvo pastebėta sunkios infekcijos bei neutropenijos atvejų, o papildomos klinikinės naudos nepasireiškė. Atsižvelgiant į nepageidaujamų reiškinių, pastebėtų gydant šiuo deriniu, pobūdį, panašus toksinis poveikis gali pasireikšti anakinrą vartojant kartu ir su kitais TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais. Golimumabo derinys su anakinra nerekomenduojamas.

TNF antagonistų vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu TNF antagonistų vartojimas kartu su abataceptu buvo susijęs su padidėjusia infekcijų, įskaitant sunkias infekcijas, rizika, palyginti su vien TNF antagonistų vartojimu, o papildomos klinikinės naudos nepasireiškė. Golimumabo derinys su abataceptu nerekomenduojamas.

Vartojimas kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais

Informacijos apie golimumabo skyrimą kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, vartojamais toms pačioms būklėms gydyti, kaip ir golimumabas, nepakanka. Golimumabo skirti kartu su kitais

biologiniais vaistiniais preparatais nerekomenduojama dėl padidėjusios infekcijų rizikos galimybės ir kitokios galimos farmakologinės sąveikos.

Biologinių LMVNR keitimas

Gydymą vienu biologiniu vaistiniu preparatu keisti kitu biologiniu vaistiniu preparatu (skirtinga molekule arba skirtingo veikimo mechanizmo vaistiniu preparatu) reikia atsargiai bei pacientus reikia toliau stebėti, nes persidengiantis biologinių vaistinių preparatų poveikis gali padidinti nepageidaujamų reiškinių, įskaitant infekciją, riziką.

Vakcinavimas ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Golimumabu gydomi pacientai tuo pat metu gali būti vakcinuojami, išskyrus vakcinavimą gyvosiomis vakcinomis (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius). Apie pacientų, kuriems skiriamas TNF blokuojantis gydymas, atsaką į vakcinavimą gyvosiomis vakcinomis ar į antrinę infekcijos perdavimą skiriant gyvasias vakcinas duomenų yra nedaug. Vakcinavimas gyvosiomis vakcinomis gali sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, įskaitant išplitusias infekcijas.

Kitoks infekcinės kilmės vaistinių medžiagų, tokių kaip gyvosios susilpnintos bakterijos (pvz., šlapimo pūslės instiliacija BCG gydant vėžį), vartojimas gali sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, įskaitant išplitusias infekcijas. Gydymo golimumabu metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų rekomenduojama neskirti.

Alerginės reakcijos

Po vaistinio preparato patiekimo į rinką gauta pranešimų apie sunkias sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijas (įskaitant anafilaksines reakcijas) pavartojus golimumabo. Kai kurios iš tokių reakcijų pasireiškė po pirmosios golimumabo dozės pavartojimo. Jei pasireiškia anafilaksinė reakcija arba kitokios sunkios alerginės reakcijos, reikia nedelsiant nutraukti golimumabo vartojimą ir pradėti atitinkamą gydymą.

Jautrumas lateksui

Užpildyto švirkšto adatos dangtelis yra pagamintas iš sausos natūralios gumos, kurios sudėtyje yra latekso, ir gali sukelti alergines reakcijas lateksui jautriems pacientams.

Ypatingos populiacijos

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

III fazės RA, PsA, AS ir OK klinikinių tyrimų metu 65 metų ir vyresniems golimumabo vartojantiems pacientams, palyginti su jaunesniais pacientais, bendro nepageidaujamų reiškinių (NR), sunkių nepageidaujamų reiškinių (SNR) ir sunkių infekcijų dažnio skirtumo nebuvo pastebėta. Vis dėlto senyvus pacientus reikia gydyti atsargiai ir ypač svarbu atkreipti dėmesį į infekcijų atsiradimą. Nr-ašinio SpA klinikiniame tyrime 45 metų ir vyresni pacientai nedalyvavo.

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Golimumabo tyrimų su pacientais, kuriems yra inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas, nebuvo atlikta. Golimumabo reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Kiekviename šio vaistinio preparato užpildytame švirkšte yra 0,2 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

Vaistinio preparato vartojimo klaidų galimybė

Gotenfia 50 mg ir 100 mg stiprumai registruoti leisti po oda. Svarbu, kad būtų pasirenkamas reikiamas vaistinio preparato stiprumas ir būtų suleista tiksli dozė, kaip nurodyta dozavimo rekomendacijose (žr. 4.2 skyrių). Būtinai atidumas pasirenkant tinkamą stiprumą, kad pacientams nebūtų suleidžiama per maža arba per didelė dozė.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Vartojimas kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais

Golimumabo kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, kuriais gydomos tokios pačios būklės, kaip ir golimumabu, įskaitant anakinrą ir abataceptą, skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Gyvosios vakcinės ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Vartojant golimumabo, gyvomis vakcinomis vakcinuoti negalima (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Infekcinės kilmės vaistinių medžiagų skirti kartu su golimumabu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Metotreksatas

Nors derinys su MTX lemia didesnę pusiausvyrinę mažiausią golimumabo koncentraciją pacientams, sergantiems RA, PsA ar AS, remiantis turimais duomenimis golimumabo ar MTX dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Kad išvengtų nėštumo, vaisingos moterys gydymosi golimumabu metu ir bent 6 mėnesius po paskutinės dozės suvartojimo turi naudoti tinkamą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Turimas vidutinis kiekis perspektyviai surinktų duomenų apie golimumabo vartojimo nėštumo metu atvejus (maždaug 400), kai moterys pagimdė gyvus naujagimius ir kai yra žinomos baigtys, įskaitant 220 atvejų, kai vaistinio preparato buvo vartota pirmuoju nėštumo trimestru. Šiaurės Europoje atlikto populiacijos tyrimo duomenimis, apimančiais 131 nėštumo atvejį (ir 134 kūdikius), nustatyta 6/134 (4,5 %) didžiųjų įgimtų formavimosi ydų atvejai po to, kai moterys nėštumo metu vartojo golimumabo, palyginti su 599/10 823 (5,5 %) atvejais, kai buvo vartota ne biologinių sisteminio poveikio vaistinių preparatų, ir 4,6 % dažniu bendrojoje tyrimo populiacijoje. Pagal įtaką darančius veiksnius koreguoto šansų santykio (ŠS) rodmuo buvo atitinkamai 0,79 (95 % PI 0,35-1,81) vartojusių golimumabo grupėje, palyginti su vartojusiomis ne biologinių sisteminio poveikio vaistinių preparatų, bei 0,95 ŠS rodmuo (95 % PI 0,42-2,16) vartojusių golimumabo grupėje, palyginti su bendrojoje populiacijoje nustatytu dažniu.

Dėl TNF slopinimo golimumabo vartojimas nėštumo metu gali paveikti normalų naujagimio imuninį atsaką. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumui, embriono arba vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar naujagimio vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Turimi klinikinės patirties duomenys yra riboti. Golimumabo nėštumo metu turi būti skiriama tik jei neabejotinai būtina.

Golimumabas prasiskverbia per placentą. Po gydymo TNF blokuojančiais monokloniniais antikūnais nėštumo metu gydytos motinos naujagimio serume antikūnų buvo randama iki 6 mėnesių. Dėl to

tokiems naujagimiams gali būti padidėjusi infekcijos rizika. Kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo golimumabo, gyvųjų vakcinų nerekomenduojama skirti 6 mėnesius po paskutinės golimumabo injekcijos motinai nėštumo metu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Žindymas

Nežinoma, ar golimumabas išsiskiria į gydytų moterų pieną ir ar po pavartojimo per burną vyksta absorbcija į sisteminę kraujotaką. Golimumabo patenka į beždžionių patelių pieną, ir, kadangi žmogaus imunoglobulinai išsiskiria į pieną, moterys negali žindyti golimumabo vartojimo laikotarpiu ir mažiausiai 6 mėnesius po gydymo golimumabu pabaigos.

Vaisingumas

Golimumabo poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais neatlikta. Su pelėmis atlikti analogiško antikūno, kuris selektyviai slopina pelių TNF alfa funkcinį aktyvumą, poveikio vaisingumui tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Golimumabas gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vis dėlto po Gottenfio pavartojimo gali pasireikšti svaigulys (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pagrindinių RA, PsA, AS, nr-ašinio SpA ir OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos (NR) buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, praneštos 12,6 % golimumabu gydytų pacientų, palyginti su 11,0 % kontrolinės grupės pacientų. Sunkiausios golimumabo NR buvo sunkios infekcijos (įskaitant sepsį, pneumoniją, TB, invazines grybelines ir oportunistines infekcijas), demielinizuojantys sutrikimai, HBV infekcijos pakartotinis suaktyvėjimas, SSN, autoimuniniai procesai (į vilkligę panašus sindromas), hematologinės reakcijos, sunkus sisteminis padidėjęs jautrumas (įskaitant anafilaksinę reakciją), vaskulitas, limfoma ir leukemija (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

NR, pastebėtos klinikinių golimumabo tyrimų metu ir visame pasaulyje po vaistinio preparato patiekimo į rinką, yra išvardintos 1 lentelėje. Tam tikros organų sistemų klasės NR yra suskirstytos pagal dažnį, naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvieno dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė
NR sąrašas lentelėje

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas:	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (nazofaringitas, faringitas, laringitas ir rinitas).

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Dažnas:	Bakterinės infekcijos (tokios kaip celiulitas), apatinių kvėpavimo takų infekcija (tokia kaip pneumonija), virusinės infekcijos (tokios kaip gripas ir pūslelinė), bronchitas, sinusitas, paviršinės grybelinės infekcijos, abscesas.
	Nedažnas:	Sepsis, įskaitant septinį šoką, pielonefritas.
	Retas:	Tuberkuliozė, oportunistinės infekcijos (tokios kaip invazinės grybelinės infekcijos [histoplazmozė, kokcidioidomikozė, pneumocistozė], bakterinė, atipinė mikobakterinė ir pirmuonių infekcija), hepatito B pakartotinis suaktyvėjimas, bakterinis artritas, infekcinis bursitas.
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Nedažnas:	Neoplazmos (tokios kaip odos vėžys, plokščiąstelinė karcinoma ir melanocitinis apgamas).
	Retas:	Limfoma, leukemija, melanoma, Merkel'io ląstelių karcinoma.
	Nežinomas:	Hepatospleninė T-ląstelių limfoma*, Kapoši sarkoma.
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas:	Leukopenija (įskaitant neutropeniją), anemija.
	Nedažnas:	Trombocitopenija, pancitopenija.
	Retas:	Aplazinė anemija, agranulocitozė.
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas:	Alerginės reakcijos (bronchų spazmas, padidėjęs jautrumas, dilgėlinė), autoantikūnų nustatymas.
	Retas:	Sunkios sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksines reakcijas), vaskulitas (sisteminis), sarkoidozė.
Endokrininiai sutrikimai	Nedažnas:	Skydliaukės sutrikimai (tokie kaip hipotirodizmas, hipertirodizmas ir gūžys).
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nedažnas:	Gliukozės koncentracijos kraujyje padidėjimas, lipidų koncentracijos kraujyje padidėjimas.
Psichikos sutrikimai	Dažnas:	Depresija, nemiga.
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas:	Svaigulys, galvos skausmas, parestezija.
	Nedažnas:	Pusiausvyros sutrikimai.
	Retas:	Demielinizuojantys (centrinės ir periferinės nervų sistemos) sutrikimai, skonio pojūčio sutrikimas.

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Akių sutrikimai	Nedažnas:	Regėjimo sutrikimai (tokie kaip matomo vaizdo neryškumas ir sumažėjęs regėjimo aštrumas), konjunktyvitas, akių alergija (pvz., niežėjimas ir sudirginimas).
Širdies sutrikimai	Nedažnas:	Aritmija, išeminiai vainikinės arterijos sutrikimai.
	Retas:	Stazinis širdies nepakankamumas (prasidėjęs ar pasunkėjęs).
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas:	Hipertenzija.
	Nedažnas:	Trombozė (giliųjų venų ir aortos), paraudimas.
	Retas:	Reino (<i>Raynaud</i>) sindromas.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas:	Bronchų astma ir susiję simptomai (tokie kaip švokštimas ir bronchų hiperaktyvumas).
	Nedažnas:	Intersticinė plaučių liga.
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas:	Dispepsija, virškinimo trakto ir pilvo skausmas, pykinimas, virškinimo trakto uždegiminiai sutrikimai (tokie kaip gastritas ir kolitas), stomatitas.
	Nedažnas:	Vidurių užkietėjimas, gastroezofaginio reflukso liga.
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas:	Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas.
	Nedažnas:	Tulžies akmenligė, kepenų sutrikimai.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas:	Niežėjimas, išbėrimas, alopecija, dermatitas.
	Nedažnas:	Pūslinės odos reakcijos, psoriazė (prasidėjusi ar anksčiau buvusios psoriazės pablogėjimas, delnų/pėdų ir pustulinė), dilgėlinė.
	Retas:	Lichenoidinės reakcijos, odos lupimasis, vaskulitas (odos).
	Nežinomas:	Dermatomiozito simptomų pasunkėjimas.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Retas:	Į vilkligę panašus sindromas.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Retas:	Šlapimo pūslės sutrikimai, inkstų sutrikimas.
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas:	Krūties sutrikimai, menstruacijų sutrikimai.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas:	Karščiavimas, astenija, injekcijos vietos reakcija (pvz., injekcijos vietos eritema, dilgėlinė, sukietėjimas, skausmas, kraujosruva, niežėjimas, sudirginimas ir parestzija), diskomfortas krūtinėje.
	Retas:	Pablogėjęs gijimas.
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnas:	Kaulų lūžiai.

* pastebėta vartojant kitus TNF blokuojančius vaistinius preparatus.

Šiame skyriuje stebėsenos trukmės mediana (maždaug 4 metai) įprastai pateikiama visoms golimumabo indikacijoms. Kur golimumabo skyrimas yra aprašytas pagal dozę, stebėsenos trukmės mediana yra skirtinga (maždaug 2 metai vartojant 50 mg dozę ir maždaug 3 metai – vartojant 100 mg dozę), kadangi pacientams dozės galėjo būti keičiamos viena kita.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu dažniausia nepageidaujama reakcija buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, pranešta 12,6 % golimumabu gydytų pacientų (dažnis 100 tiriamojo metų: 60,8; 95 % PI: 55,0; 67,1), palyginti su 11,0 % kontrolinės grupės pacientų (dažnis 100 tiriamojo metų: 54,5; 95 % PI: 46,1; 64,0). Kontroliuojamose ir nekontroliuojamose klinikinių tyrimų dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 4 metai, viršutinių kvėpavimo takų infekcijų dažnis golimumabu gydytiems pacientams buvo 34,9 reiškinio 100 tiriamojo metų; 95 % PI: 33,8; 36,0.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu infekcijos buvo pastebėtos 23,0 % golimumabu gydytų pacientų (dažnis 100 tiriamojo metų: 132,0; 95 % PI: 123,3; 141,1), palyginti su 20,2 % kontrolinės grupės pacientų (dažnis 100 tiriamojo metų: 122,3; 95 % PI: 109,5; 136,2). Kontroliuojamose ir nekontroliuojamose klinikinių tyrimų dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 4 metai, infekcijų dažnis golimumabu gydytiems pacientams buvo 81,1 reiškinio 100 tiriamojo metų; 95 % PI: 79,5; 82,8.

RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu sunkios infekcijos buvo stebėtos 1,2 % golimumabu gydytų pacientų ir 1,2 % kontrolinės grupės pacientų. RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu sunkių infekcijų dažnis stebėsenos laikotarpiu 100 tiriamojo metų golimumabo 100 mg grupėje buvo 7,3 (95 % PI: 4,6; 11,1), golimumabo 50 mg grupėje – 2,9 (95 % PI: 1,2; 6,0), o placebo grupėje – 3,6 (95 % PI: 1,5; 7,0). Golimumabo indukcijos klinikinių tyrimų su OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu sunkios infekcijos buvo stebėtos 0,8 % golimumabu gydytų pacientų ir 1,5 % kontroliniu vaistiniu preparatu gydytų pacientų. Golimumabu gydytiems pacientams stebėtos sunkios infekcijos buvo tuberkuliozė, bakterinės infekcijos, įskaitant sepsį ir pneumoniją, invazinės grybelinės infekcijos ir kitos oportunistinės infekcijos. Kai kurios šių infekcijų buvo mirtinos. Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamose ir nekontroliuojamose dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo iki 3 metų, didesnis sunkių infekcijų, įskaitant oportunistines infekcijas ir TB, dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, palyginti su gydytaisiais golimumabo 50 mg doze. Visų sunkių infekcijų dažnis 100 tiriamojo metų golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams buvo 4,1 (95 % PI: 3,6; 4,5), o golimumabo 50 mg doze – 2,5 (95 % PI: 2,0; 3,1).

Piktybiniai navikai

Limfoma

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu golimumabu gydytiems pacientams limfomos dažnis buvo didesnis, nei tikėtinas bendrojoje populiacijoje. Šių klinikinių tyrimų kontroliuojamųjų ir nekontroliuojamųjų dalių metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo iki 3 metų, didesnis limfomos dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su gydytaisiais golimumabo 50 mg doze. Limfoma buvo nustatyta 11 tiriamųjų (1 gydymo golimumabo 50 mg doze grupėje ir 10 - golimumabo 100 mg grupėje), jos dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų golimumabo 50 mg grupėje buvo 0,03 (0,00; 0,15) reiškinio, golimumabo 100 mg grupėje – 0,13 (0,06; 0,24) reiškinio, o placebo grupėje – 0,00 (0,00; 0,57). Dauguma limfomų išsivystė klinikinio tyrimo GO-AFTER metu, į kurį buvo įtraukti jau anksčiau gydyti anti-TNF vaistiniais preparatais, ilgiau sirgę pacientai, arba kurių liga buvo labiau atspari gydymui (žr. 4.4 skyrių).

Kitokie nei limfoma piktybiniai navikai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo bei maždaug 4 metų trukmės stebėsenos laikotarpio metu kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų (išskyrus nemelanominį odos vėžį) dažnis gydymo golimumabu ir kontrolinėje grupėje buvo panašus. Maždaug 4 metų trukmės stebėsenos laikotarpio metu kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų (išskyrus nemelanominį odos vėžį) dažnis buvo panašus į dažnį bendrojoje populiacijoje.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, metu nemelanominis odos vėžys buvo diagnozuotas 5 placebo grupės, 10 golimumabo 50 mg dozės grupės bei 31 golimumabo 100 mg dozės grupės tiriamųjų, jo dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu 100 tiriamojo metų buvo 0,36 (0,26; 0,49) atvejų sudėtinėje golimumabo grupėje ir 0,87 (0,28; 2,04) atvejų placebo grupėje.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, metu kiti, nei melanoma, nemelanominis odos vėžys ir limfoma, piktybiniai navikai buvo diagnozuoti 5 placebo grupės, 21 golimumabo 50 mg dozės grupės bei 34 golimumabo 100 mg dozės grupės tiriamųjų, jų dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu 100 tiriamojo metų buvo 0,48 (0,36; 0,62) atvejo sudėtinėje golimumabo grupėje ir 0,87 (0,28; 2,04) atvejo placebo grupėje (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimai, gauti iš astmos klinikinių tyrimų

Žvalgoma jame klinikiniame tyrime dalyvavusiems sunkia nuolatine astma sergantiems pacientams buvo paskirta poodinė įsotinamoji golimumabo dozė (150 % paskirtos gydymosi dozės) 0 savaitę, po kurios buvo skiriamos 200 mg, 100 mg arba 50 mg golimumabo dozės po oda kas 4 savaites iki 52 savaitės. Aštuoni piktybinių navikų atvejai buvo pastebėti kombinuotoje golimumabo grupėje (n = 230) ir nė vieno atvejo nebuvo placebo grupėje (n = 79). 1 pacientui pasireiškė limfoma, 2 pacientams – nemelanominis odos vėžys ir 5 pacientams – kiti piktybiniai navikai. Jokio piktybinių navikų tipo specifinio susigrupavimo nepastebėta.

Placebu kontroliuojamoje tyrimo dalyje visų piktybinių navikų dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu 100 tiriamojo metų buvo 3,19 (1,38; 6,28) golimumabo grupėje. Šiame tyrime stebėjimo laikotarpiu golimumabo grupėje limfomos dažnis (95 % PI) 100 tiriamojo metų buvo 0,40 (0,01; 2,20), nemelanominio odos vėžio – 0,79 (0,10; 2,86) ir kitų piktybinių navikų – 1,99 (0,64; 4,63). Placebo grupėje šių piktybinių navikų dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu 100 tiriamojo metų buvo 0,00 (0,00; 2,94). Tokių duomenų reikšmė nėra žinoma.

Neurologiniai reiškiniai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, didesnis demielinizacijos dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, palyginti su gydytais golimumabo 50 mg doze (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas

Pagrindinių RA ir PsA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu buvo nedidelio ALT aktyvumo padidėjimo (> 1 ir < 3 kartus viršijant viršutinę normos ribą (VNR)) dažnis golimumabo ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus (22,1 % - 27,4 % pacientų); AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų metu nedidelis ALT aktyvumo padidėjimas buvo dažnesnis golimumabu gydytiems pacientams (26,9 %), palyginti su kontrolinės grupės pacientais (10,6 %). Pagrindinių RA ir PsA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo maždaug 5 metai, nedidelio ALT aktyvumo padidėjimo dažnis golimumabu gydytiems pacientams ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus. Golimumabo indukcijos pagrindinių klinikinių tyrimų su OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu nedidelio ALT kiekio padidėjimo (> 1 ir < 3 kartus viršijant VNR) dažnis golimumabo ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus (atitinkamai, 8,0 % ir 6,9 %). Pagrindinių OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 2 metai, pacientų, kuriems šiek tiek padidėjo ALT aktyvumas, dalis OK tyrimo palaikomojo gydymo fazės metu golimumabu gydytų pacientų grupėje buvo 24,7 %.

Pagrindinių RA ir AS klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu ALT aktyvumo padidėjimas ≥ 5 kartus viršijant VNR buvo nedažnas ir daugiau nustatytas golimumabu gydytiems pacientams

(0,4 % - 0,9 %), palyginti su kontrolinės grupės pacientais (0,00 %). Ši tendencija psoriazinio artrito populiacijoje nebuvo pastebėta. Pagrindinių RA, PsA ir AS klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo 5 metai, ALT aktyvumo padidėjimo ≥ 5 kartus viršijant VNR dažnis golimumabu gydytiems ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus. Įprastai toks aktyvumo padidėjimas buvo besimptomis ir nukrypimas sumažėdavo arba išnykdavo tęsiant ar nutraukiant golimumabo vartojimą arba pakeičiant kartu skiriamus vaistinius preparatus. Nr-ašinio SpA tyrimo (iki 1 metų trukmės) kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu tokių atvejų nepastebėta. Golimumabo indukcijos pagrindinių klinikinių tyrimų su OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu ALT aktyvumo padidėjimo ≥ 5 kartus viršijant VNR dažnis golimumabu ir placebo gydytiems pacientams buvo panašus (atitinkamai, 0,3 % ir 1,0 %). Pagrindinių OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 2 metai, pacientų, kuriems ALT aktyvumas padidėjo ≥ 5 kartus viršijant VNR, dalis OK tyrimo palaikomojo gydymo fazės metu golimumabu gydytų pacientų grupėje buvo 0,8 %.

Pagrindinių RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų metu vienam RA tyrime dalyvavusiam pacientui, kuriam jau buvo kepenų sutrikimų ir kuris vartojo tyrimo rezultatams įtaką daryti galinčius vaistinius preparatus, skyrus golimumabą, pasireiškė neinfekcinis hepatitas (kartu su gelta), kuris baigėsi mirtimi. Golimumabo kaip prisidedančio ar sunkinančio veiksnio įtaka negali būti atmesta.

Injekcijos vietos reakcijos

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu injekcijos vietos reakcijos pasireiškė 5,4 % golimumabu gydytų pacientų, palyginti su 2,0 % kontrolinės grupės pacientų. Antikūnų prieš golimumabą buvimas gali padidinti injekcijos vietos reakcijų riziką. Dauguma injekcijos vietos reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir dažniausiai pasireiškė injekcijos vietos eritema. Apskritai, dėl injekcijos vietos reakcijų vaistinio preparato vartojimo nutraukti nereikėjo.

Kontroliuojamųjų IIb ir (arba) III fazės RA, PsA, AS, nr-ašinio SpA, sunkios nuolatinės astmos klinikinių tyrimų metu bei II ir III fazės OK klinikinių tyrimų metu nė vienam golimumabu gydytam pacientui nepasireiškė anafilaksinė reakcija.

Autoimuniniai antikūnai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu bei per vienerius stebėsenos metus 3,5 % golimumabu gydytų pacientų ir 2,3 % kontrolinės grupės pacientų buvo nustatyti nauji ANA-teigiami atvejai (titrai – 1:160 ar didesni). Anti-dgDNR antikūnų po vienerių stebėsenos metų nustatyta 1,1 % pacientų, kuriems gydymo pradžioje anti-dgDNR nebuvo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Vienkartinės iki 10 mg/kg dozės į veną buvo vartojamos klinikinio tyrimo metu ir toksinio poveikio, dėl kurio reiktų riboti dozę, nepasireiškė. Perdozavus, pacientą rekomenduojama stebėti, ar nepasireiškė bet kokių nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir nedelsiant turi būti pradėtas tinkamas simptominis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF α) inhibitorius, ATC kodas – L04AB06.

Gotenfia yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <https://www.ema.europa.eu>.

Veikimo mechanizmas

Golimumabas yra žmogaus monokloninis antikūnas, kuris su dideliu afinitetu jungiasi ir sudaro stabilius kompleksus su tirpiomis ir biologiškai aktyviomis transmembraninio žmogaus TNF α formomis, o tai neleidžia TNF α prisijungti prie jo receptoriaus.

Farmakodinaminės savybės

Nustatyta, kad golimumabui prisijungus prie žmogaus TNF, neutralizuojama TNF α sukelta žmogaus endotelio ląstelių adhezinės molekulės E-selektino, kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulės (KLAM)-1 ir tarpląstelinės adhezinės molekulės (TLAM)-1 ląstelės paviršiaus raiška. *In vitro*, TNF sukelta interleukino (IL)-6, IL-8 ir granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (GM-KSF) sekrecija iš žmogaus endotelio ląstelių taip pat buvo slopinama golimumabo.

Stebėtas C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracijos sumažėjimas, palyginus su placebo poveikiu, ir gydant golimumabu nuo gydymo pradžios reikšmingai sumažėjo IL-6, ILAM-1, matrikso-metaloproteinazės (MMP)-3 ir kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) kiekis kraujo serume, palyginti su kontrolinio gydymo grupių duomenimis. Taip pat, RA ir AS sergantiems pacientams sumažėjo TNF α kiekis, o psoriazinio artritu sergantiems pacientams sumažėjo IL-8 kiekis. Pradėjus gydymą golimumabu, šie pokyčiai buvo pastebėti pirmojo vertinimo metu (4 savaitę) ir paprastai išliko 24 savaites.

Klinikinis veiksmingumas

Reumatoidinis artritas

Golimumabo veiksmingumas buvo įrodytas trijuose daugiacentriuose, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 1 500 pacientų (≥ 18 metų), kurie bent 3 mėnesius prieš atranką sirgo vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu RA, diagnozuotu pagal Amerikos reumatologijos kolegijos (ARK) kriterijus. Šių pacientų bent 4 sąnariai buvo sutinę ir 4 sąnariai buvo skausmingi. Kas 4 savaites po oda buvo leidžiamas golimumabas arba placebo.

GO-FORWARD tyrime buvo vertinami 444 pacientai, kurie sirgo aktyviu RA nepaisant vartojamos mažiausiai 15 mg/per savaitę MTX dozės ir kurie anksčiau nebuvo gydyti anti-TNF vaistiniu preparatu. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas placebo ir MTX derinys, 50 mg golimumabo ir MTX derinys, 100 mg golimumabo ir MTX derinys arba 100 mg golimumabo ir placebo derinys. Placebo ir MTX derinį vartojusiems pacientams šis gydymas po 24 savaitės buvo pakeistas 50 mg golimumabo ir MTX deriniu. Nuo 52 savaitės pacientai pradėjo dalyvauti atviraime ilgalaikiame tyrime pratęsime.

GO-AFTER tyrime buvo vertinti 445 pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti vienu ar daugiau anti-TNF vaistinių preparatų (adalimumabu, etanerceptu arba infliksimabu). Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas placebo, 50 mg golimumabo arba 100 mg golimumabo. Tyrimo metu pacientams buvo leista tęsti gydymą LMVNR – MTX, sulfasalazinu (SSZ) ir (arba) hidroksichlorokvinu (HQC). Nurodytos ankstesnio gydymo anti-TNF vaistiniais preparatais nutraukimo priežastys buvo veiksmingumo stoka (58 %), netoleravimas (13 %) ir (arba) kitos priežastys, nesusijusios su saugumu ar veiksmingumu (29 %, dažniausiai – finansinės priežastys).

GO-BEFORE tyrime buvo vertinti 637 aktyviu RA sirgę pacientai, kurie nebuvo vartoję MTX ir nebuvo gydyti anti-TNF vaistiniu preparatu. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti arba placebo ir MTX, arba golimumabą 50 mg ir MTX, arba golimumabą 100 mg ir MTX, arba golimumabą 100 mg ir placebo. 52 savaitę pacientai pradėjo atvirą ilgalaikį tyrimo pratęsimą, kurio metu vartojusiems placebo ir MTX ir turėjusiems bent 1 skaudamą ar patinusį sąnarį pacientams gydymas buvo pakeistas gydymu golimumabu 50 mg ir MTX.

Ko-pagrindinės GO-FORWARD tyrimo vertinamosios baigtys buvo pacientų, kuriems 14 savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 20, procentinė dalis ir būklės pagerėjimas 24 savaitę pagal sveikatos vertinimo klausimyną (SVK), palyginti su būkle tyrimo pradžioje. Pagrindinė GO-AFTER tyrimo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 14 savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 20, procentinė dalis. Ko-pagrindinės GO-BEFORE tyrimo vertinamosios baigtys buvo pacientų, kuriems 24 savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 50, procentinė dalis ir *van der Heijde* modifikuoto *Sharp* (vdH-S) įvertinimo pokytis 52 savaitę, palyginti su įvertinimu tyrimo pradžioje. Kartu su pagrindine (-ėmis) tyrimo vertinamąja (-osiomis) baigtimi (-s) papildomai buvo įvertinamas gydymo golimumabu poveikis artrito požymiams ir simptomams, radiografiniam atsakui, fizinei funkcijai ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei.

Apskritai klinikinių tyrimų GO-FORWARD ir GO-BEFORE metu iki 104 savaitės ir klinikinio tyrimo GO-AFTER metu iki 24 savaitės skiriant 50 mg ir 100 mg golimumabo kartu su MTX, kliniškai reikšmingo veiksmingumo skirtumo nepastebėta. Kiekvieno iš paminėtų RA klinikinių tyrimų ilgalaikio pratęsimo metu, atsižvelgiant į tyrimo schemą, tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg golimumabo dozes vieną kita.

Požymiai ir simptomai

Pagrindiniai ARK rezultatai 14, 24 ir 52 savaitėmis, vartojant golimumabo 50 mg dozę GO-FORWARD, GO-AFTER ir GO-BEFORE tyrimų metu, yra nurodyti 2 lentelėje ir aprašyti toliau. Atsakas buvo stebėtas pirmojo vertinimo metu (4 savaitę) po gydymo golimumabu pradžios.

Iš 89 tiriamųjų, kurie GO-FORWARD tyrimo metu buvo atsitiktinai priskirti vartoti 50 mg golimumabo ir MTX derinį, 104 savaitę vis dar buvo gydomi 48 tiriamieji. Iš jų 104 savaitę atsakas pagal ARK 20 buvo 40 pacientų, pagal ARK 50 – 33 pacientams, o pagal ARK 70 – 24 pacientams. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 104 iki 256 savaitės buvo stebėtas panašus ARK 20/50/70 atsako dažnis.

GO-AFTER tyrimo metu procentinė dalis pacientų, kuriems buvo atsakas pagal ARK 20, buvo didesnė golimumabo grupėje, palyginti su placebo grupe, nepriklausomai nuo priežasties, dėl kurios buvo nutrauktas ankstesnis gydymas vienu ar keliais anti-TNF vaistiniais preparatais.

2 lentelė
Pagrindinės tyrimų GO-FORWARD, GO-AFTER ir GO-BEFORE kontroliuotų dalių veiksmingumo baigtys

	GO-FORWARD Aktyvus RA, nepaisant gydymo MTX		GO-AFTER Aktyvus RA, anksčiau gydytas vienu ar daugiau anti-TNF vaistiniu preparatu		GO-BEFORE Aktyvus RA, negydytas MTX	
	Placebas + MTX	Golimumabas 50 mg + MTX	Placebas	Golimumabas 50 mg	Placebas + MTX	Golimumabas 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)						
ARK 20						
14 savaitė	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA

24 savaitė	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
52 savaitė	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ARK 50						
14 savaitė	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
24 savaitė	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
52 savaitė	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ARK 70						
14 savaitė	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
24 savaitė	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
52 savaitė	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n atspindi atsitiktinai atrinktus pacientus; pacientų skaičius, vertintas pagal kiekvieną tyrimo vertinamąją baigtį, gali kisti priklausomai nuo vertinimo laiko

* p ≤ 0,001

NA: Neaktualu

Tyrimo GO-BEFORE dalyvavusių pacientų, sirgusių vidutinio sunkumo arba sunkiu reumatoidiniu artritu (sudėtinė golimumabo 50 mg ir 100 mg + MTX grupė palyginta su vien MTX grupe pagal ARK 50), pagrindinė analizė 24 savaitę nebuvo statistiškai reikšminga (p = 0,053). 52 savaitę bendrojoje populiacijoje, golimumabo 50 mg + MTX vartojusiųjų grupėje pacientų, kuriems pasireiškė ARK atsakas, procentinė dalis paprastai buvo didesnė, bet ne reikšmingai skirtinga, palyginti su vien MTX vartojusiais pacientais (žr. 2 lentelę). Buvo atliktos papildomos analizės pogrupiuose, atspindinčiuose nurodytą sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu RA sergančių pacientų populiaciją. Apskritai buvo įrodytas didesnis golimumabo 50 mg + MTX poveikis (palyginti su vien MTX poveikiu) nurodytoje populiacijoje, palyginti su bendrąja populiacija.

GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimuose, kliniškai reikšmingas ir statistiškai reikšmingas atsakas pagal ligos aktyvumo skalę (LAS)28 buvo stebimas kiekvienu iš anksto nustatytu laikotarpiu 14 ir 24 savaitę (p ≤ 0,001). Pacientams, kurie buvo gydomi golimumabu nuo pat priskyrimo atsitiktinei imčiai klinikinio tyrimo pradžioje, LAS28 atsakas išliko iki 104 savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 104 iki 256 savaitės buvo stebėtas panašus LAS28 atsakas.

Tyrimo GO-BEFORE metu buvo matuojamas pagrindinis klinikinis atsakas, apibrėžtas kaip ARK 70 atsako palaikymas 6 mėnesius iš eilės. 52 savaitę 15 % golimumabo 50 mg + MTX grupės pacientų pasiekė pagrindinį klinikinį atsaką, palyginti su 7 % pacientų placebo + MTX grupėje (p = 0,018). Iš 159 tiriamųjų, atsitiktinai priskirtų vartoti golimumabo 50 mg + MTX, 104 savaitę vis dar buvo gydomi 96 tiriamieji. Iš jų 104 savaitę atsakas pagal ARK 20 buvo 85 pacientams, pagal ARK 50 – 66 pacientams, o pagal ARK 70 – 53 pacientams. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 104 iki 256 savaitės buvo stebėtas panašus atsako pagal ARK 20/50/70 dažnis.

Rentgenologinis atsakas

Tyrimo GO-BEFORE vdH-S įvertinimo pokytis nuo pradinio rodmenų, struktūrinio pažeidimo sudėtinis įvertinimas, kuris, rentgenologiniu tyrimu įvertinus riešo ir pėdų sąnarių erozijų skaičių ir dydžius bei sąnarinio tarpo susiaurėjimą, buvo naudojamas įvertinti struktūrinio pažeidimo laipsnį. Svarbiausi 52 savaitės rezultatai, gauti golimumabo 50 mg dozę vartojusių pacientų grupėje, pateikiami 3 lentelėje.

Pacientų, kuriems naujų erozijų neatsirado arba bendrojo vdH-S įvertinimo pokytis nuo pradinio rodmenų buvo lygus arba mažesnis už 0, skaičius buvo reikšmingai didesnis gydymo golimumabu grupėje, palyginti su kontroline grupe (p = 0,003). 52 savaitę stebėtas rentgenologinis poveikis išliko iki 104 savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 104 iki 256 savaitės buvo stebėtas panašus rentgenologinis poveikis.

3 lentelė
Bendrojo vdH-S įvertinimo pokyčių, palyginti su pradiniu rodmeniu, rentgenologinis vidurkis
(SN) 52 savaitę bendrojoje tyrimo GO-BEFORE populiacijoje

	Placebas + MTX	Golimumabas 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Bendras įvertinimas		
Tyrimo pradžia	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Pokytis nuo pradinio rodmens	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erozijos įvertinimas		
Tyrimo pradžia	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Pokytis nuo pradinio rodmens	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Sąnarinio tarpo susiaurėjimo įvertinimas		
Tyrimo pradžia	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Pokytis nuo pradinio rodmens	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n parodo atsitiktinėms imtims priskirtų pacientų skaičių

* p = 0,015

** p = 0,044

Fizinė funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Fizinė funkcija ir neįgalumas buvo vertinami kaip atskira GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimų vertinamoji baigtis pagal sveikatos vertinimo klausimyno neįgalumo indeksą (SVK NI). Šių tyrimų metu golimumabas lėmė kliniškai reikšmingą ir statistiškai reikšmingą SVK NI įvertinimo pagerėjimą nuo pradinio rodmens, palyginti su kontroline grupe, 24 savaitę. Pacientams, kurie buvo gydomi golimumabu nuo pat priskyrimo atsitiktinėms imtims klinikinio tyrimo pradžioje, SVK NI įvertinimo pagerėjimas išliko iki 104 savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 104 iki 256 savaitės buvo stebėtas panašus SVK NR įvertinimo pagerėjimas.

GO-FORWARD tyrimo metu 24 savaitę stebėtas kliniškai reikšmingas ir statistiškai reikšmingas gyvenimo kokybės, susijusios su sveikata, pagerėjimas pagal SF-36 fizinių komponentų įvertinimą pacientams, gydytiems golimumabu, palyginti su vartojusiais placebo. Pacientams, kurie buvo gydomi golimumabu nuo pat priskyrimo atsitiktinėms imtims klinikinio tyrimo pradžioje, SF-36 fizinių komponentų įvertinimo pagerėjimas išliko iki 104 savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 104 iki 256 savaitės buvo stebėtas panašus SF-36 fizinių komponentų įvertinimo pagerėjimas. GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimų metu pastebėtas statistiškai reikšmingas nuovargio sumažėjimas pagal lėtinės ligos gydymo funkcinio įvertinimo klausimyno nuovargio skalę (FACIT-F).

Psoriazinis artritas

Golimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime GO-REVEAL, kuriame dalyvavo 405 suaugę pacientai, sergantys aktyviu PsA (≥ 3 sutinę sąnariai ir ≥ 3 skausmingi sąnariai), gydomi nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVNU) ar LMVNR. Šiame tyrime dalyvavę pacientai mažiausiai 6 mėnesius sirgo PsA ir bent lengva psoriaze. Įtraukti buvo visų potipių psoriazinio artritu sergantys pacientai, įskaitant sergančius poliartritu be reumatoidinių mazgų (43 %), asimetriniu periferiniu artritu (30 %), tolimųjų interfalanginių (TIF) sąnarių artritu (15 %), spondilitu su periferiniu artritu (11 %) ir luošinančiu artritu (1 %). Ankstesnis gydymas anti-TNF vaistiniu preparatu nebuvo leidžiamas. Golimumabo arba placebo po oda buvo leidžiama kas 4 savaites. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti placebo, 50 mg golimumabo arba 100 mg golimumabo. Placebą vartojusiems pacientams po 24 savaitės vietoj jo buvo paskirta golimumabo 50 mg dozė. 52 savaitę pacientai pradėjo dalyvauti atviraime ilgalaikiame tyrimo pratęsime. Maždaug keturiasdešimt aštuoni procentai pacientų toliau buvo gydomi stabiliomis metotreksato dozėmis (≤ 25 mg per savaitę). Ko-pagrindinės vertinamosios baigtys buvo pacientų, kurie 14 savaitę pasiekė atsaką pagal ARK 20, procentinė dalis ir bendro pagal PsA modifikuoto vdH-S įvertinimo pokytis 24 savaitę, palyginti su rodmeniu tyrimo pradžioje.

Apskritai kliniškai reikšmingų veiksmingumo skirtumų, skiriant golimumabo 50 mg ir 100 mg dozes, iki 104 savaitės nestebėta. Atsižvelgiant į tyrimo schemą, ilgalaikio pratęsimo metu jame dalyvaujantiems pacientams tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg golimumabo dozes vieną kita.

Požymiai ir simptomai

Pagrindiniai rezultatai 14 ir 24 savaitėmis, vartojant 50 mg dozę, pateikti 4 lentelėje ir aprašyti toliau.

4 lentelė
Pagrindinės veiksmingumo baigtys GO-REVEAL tyrime

	Placebas	Golimumabas 50 mg*
n ^a	113	146
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)		
ARK 20		
14 savaitė	9 %	51 %
24 savaitė	12 %	52 %
ARK 50		
14 savaitė	2 %	30 %
24 savaitė	4 %	32 %
ARK 70		
14 savaitė	1 %	12 %
24 savaitė	1 %	19 %
PPSI^b 75^c		
14 savaitė	3 %	40 %
24 savaitė	1 %	56 %

* p < 0,05 visiems palyginimams;

^a n parodo atsitiktinėms imtims priskirtus pacientus; aktualus pacientų, vertintų pagal kiekvieną vertinamąją baigtį, skaičius gali kisti priklausomai nuo vertinimo laiko.

^b *Psoriazės ploto ir sunkumo indeksas*

^c Remiantis pacientų, kuriems buvo pažeista ≥ 3 % KPP tyrimo pradžioje, pogrupiu; 79 pacientai (69,9 %) placebo grupėje ir 109 (74,3 %) 50 mg golimumabo grupėje.

Pradėjus vartoti golimumabo, pagerėjimas buvo pastebėtas pirmojo vertinimo metu (4 savaitę). Panašus atsakas pagal ARK 20 buvo pastebėtas 14 savaitę pacientams, sergantiems šiais PsA potipiais: poliartritu be reumatoidinių mazgų ir asimetriniu periferiniu artritu. Kitais PsA potipiais sergančių pacientų skaičius buvo per mažas, kad būtų galima daryti reikšmingą vertinimą. Golimumabu gydytų pacientų grupėse atsakas į gydymą buvo panašus, nepriklausomai nuo to, ar kartu buvo vartojamas MTX. Iš 146 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti golimumabo 50 mg, 104 savaitę vis dar buvo taip gydomi 70 pacientų. Iš šių 70 pacientų atsakas į gydymą pagal ARK20, ARK50 ir ARK70 pasireiškė, atitinkamai, 64, 46 ir 31 pacientui. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 104 iki 256 savaitės buvo stebėti panašus atsako pagal ARK 20/50/70 dažnis.

Statistiškai reikšmingas atsakas pagal LAS28 taip pat buvo stebėtas 14 ir 24 savaitėmis (p < 0,05).

Golimumabu gydytiems pacientams 24 savaitę buvo stebėtas psoriazinio artrito periferinio aktyvumo charakteristikų (pvz. sutinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų/jautrių sąnarių skaičiaus, daktilito ir entezito) pagerėjimas. Gydymas golimumabu reikšmingai pagerino fizinę funkciją, vertinant pagal SVK NI, taip pat reikšmingai pagerino su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, vertinant pagal SF-36 fizinių ir protinių komponentų įvertinimų sumą. Pacientams, kuriems visą laiką buvo taikytas toks gydymas golimumabu, koks buvo atsitiktine tvarka paskirtas tyrimo pradžioje, atsakas į gydymą pagal LAS28 ir SVK NR išliko iki pat 104 savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 104 iki 256 savaitės buvo stebėtas panašus atsakas pagal LAS28 ir SVK NI.

Rentgenologinis atsakas

Struktūriniai pažeidimai rankose ir kojose buvo įvertinti rentgenologiniu tyrimu nustatant vdH-S įvertinimo, modifikuoto pagal PsA pridodant plaštakų tolumuosius interfalanginius (TIF) sąnarius, pokytį, palyginti su rodmeniu tyrimo pradžioje.

24 savaitę gydymas golimumabo 50 mg doze sumažino periferinių sąnarių pažeidimo progresavimo greitį, palyginti su placebo vartojimu, matuojant bendro modifikuoto vdH-S įvertinimo pokytį nuo rodmens tyrimo pradžioje (vidurkis $\pm$ SN buvo $0,27 \pm 1,3$ placebo grupėje, palyginti su $-0,16 \pm 1,3$ golimumabo grupėje; $p = 0,011$). Iš 146 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti golimumabo 50 mg dozė, 52 savaitę buvo turimi 126 pacientų rentgenologinio tyrimo duomenys, iš jų 77 % ligos progresavimo nuo tyrimo pradžios nenustatyta. 104 savaitę buvo turimi 114 pacientų rentgenologinio tyrimo duomenys, iš kurių 77 % ligos progresavimo nuo tyrimo pradžios nenustatyta. Panašiai daliai likusių dalyvauti šiame tyrime ir gydytų golimumabu pacientų nuo 104 iki 256 savaitės ligos progresavimo, palyginti su pradiniais rodmenimis, nenustatyta.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas

Golimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo GO-RAISE, kuriame dalyvavo 356 aktyviu ankilozinio spondilitu sergantys suaugę pacientai (*Bath* ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indekso (BASDAI) įvertinimas ≥ 4 ir nugaros skausmo įvertinimas pagal vizualinę analoginę skalę (VAS) nuo 0 iki 10 cm ≥ 4), metu. Pacientai, įtraukti į šį tyrimą, sirgo aktyvia ligos forma, nepaisant taikomo arba anksčiau taikyto gydymo NVNU arba LMVNR, bet nebuvo gydyti anti-TNF vaistiniu preparatu. Golimumabas ir placebo buvo leidžiami po oda kas 4 savaites. Atsitiktinai atrinktiems pacientams buvo skirtas placebo arba 50 mg ar 100 mg golimumabo dozė ir buvo leista tęsti gydymą LMVNR (MTX, SSZ ir (ar) HCQ). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinė dalis pacientų, kuriems 14 savaitę pasiektas atsakas buvo 20 pagal ankilozinio spondilito vertinimo skalę (ASAS). Placebu kontroliuoti veiksmingumo duomenys buvo renkami ir analizuojami 24 savaites.

Pagrindiniai rezultatai, gauti vartojant 50 mg dozę, pateikiami 5 lentelėje ir aprašyti toliau. Apibendrinant, kliniškai reikšmingo veiksmingumo skirtumo, skiriant golimumabo 50 mg ir 100 mg dozes, iki 24 savaitės nepastebėta. Atsižvelgiant į tyrimo schemą, ilgalaikio pratęsimo metu jame dalyvaujantiems pacientams tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg golimumabo dozes vieną kita.

5 lentelė
Pagrindinės veiksmingumo baigtys GO-RAISE tyrime

	Placebas	Golimumabas 50 mg*
n ^a	78	138
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)		
ASAS 20		
14 savaitė	22 %	59 %
24 savaitė	23 %	56 %
ASAS 40		
14 savaitė	15 %	45 %
24 savaitė	15 %	44 %
ASAS 5/6		
14 savaitė	8 %	50 %
24 savaitė	13 %	49 %

* $p \leq 0,001$ visiems palyginimams

^a n parodo atsitiktinėms imtims priskirtus pacientus; aktualus pacientų, vertintų pagal kiekvieną vertinamąją baigtį, skaičius gali kisti priklausomai nuo vertinimo laiko

Šiame tyrime likusių dalyvauti ir gydytų golimumabu pacientų, patyrusių ASAS20 ar ASAS40 atsaką į gydymą, dalis nuo 24 iki 256 savaitės buvo panaši.

Statistiškai reikšmingas atsakas pagal BASDAI 50, 70 ir 90 ($p \leq 0,017$) buvo pastebėtas 14 ir 24 savaitėmis. Pradėjus vartoti golimumabą, pagerėjimas pagal pagrindinius ligos aktyvumo kriterijus buvo pastebėtas pirmojo vertinimo metu (4 savaitę) ir išliko 24 savaites. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 24 iki 256 savaitės stebėti BASDAI pokyčiai nuo pradinio rodmens buvo panašūs. Stabilus veiksmingumas buvo stebimas pacientams, neatsižvelgiant į LMVNR (MTX, sulfasalazino ir [ar] hidroksichlorokvino) vartojimą, ŽLA-B27 antigeno būklę ar CRB koncentraciją gydymo pradžioje vertinant pagal ASAS 20 14 savaitę.

Gydymas golimumabu sukėlė reikšmingą fizinės funkcijos pagerėjimą 14 ir 24 savaitėmis, vertinant BASFI pokyčius nuo rodmens tyrimo pradžioje. 14 ir 24 savaitėmis reikšmingai pagerėjo su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, vertinta pagal SF-36 fizinių komponentų įvertinimą. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems golimumabu pacientams nuo 24 iki 256 savaitės stebėtas fizinės funkcijos bei su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo panašus.

Neradiografinis ašinis spondiloartritas

GO-AHEAD

Golimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas daugiacentriu, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu klinikiu tyrimu (GO-AHEAD), kuriame dalyvavo 197 suaugę pacientai, sirgę sunkiu aktyviu nr-ašiniu SpA (apibrėžtis: pacientas, atitinkantis ašinio spondiloartrito ASAS klasifikavimo kriterijus, bet neatitinkantis modifikuotų Niujorko AS kriterijų). Į šį klinikinį tyrimą įtraukti aktyvia liga sergantys pacientai (apibrėžtis: BASDAI indeksas ≥ 4 , visos nugaros skausmas pagal vizualinę analoginę skalę (VAS) ≥ 4 , kiekvieno iš jų skalė nuo 0 iki 10 cm), nepaisant taikomo arba anksčiau taikyto gydymo NVNU, anksčiau negydyti jokių biologiniu vaistiniu preparatu, įskaitant anti-TNF vaistinius preparatus. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas placebo arba kas 4 savaites po oda leidžiama 50 mg golimumabo doze. 16 savaitę pacientai pradėjo atvirąjį laikotarpį, kurio metu visi pacientai iki 48 savaitės buvo gydomi 50 mg golimumabo doze, leidžiama po oda kas 4 savaites, veiksmingumas buvo įvertinamas iki 52 savaitės, o saugumas buvo stebimas iki 60 savaitės. Maždaug 93 % pacientų, kurie vartojo golimumabą pradedant atvirąjį tyrimo pratęsimą (16 savaitę), buvo gydomi iki pat šio klinikinio tyrimo pabaigos (52 savaitės). Buvo atlikta ir Visų gydytų (VG, N = 197), ir Objektivių uždegimo požymius turinčių (OUP, N = 158; apibrėžtis: prieš pradedant tyrimą nustatytas padidėjusi CRB koncentracija ir (arba) MRT tyrimu nustatyti sakroileito požymiai) pacientų populiacijų analizė. Placebu kontroliuoti veiksmingumo duomenys buvo renkami ir analizuojami iki 16 savaitės. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, 16 savaitę pasiekusių ASAS 20 atsaką, procentinė dalis. Svarbiausieji rezultatai yra pateikti 6 lentelėje ir aprašyti toliau.

6 lentelė
Svarbiausios GO-AHEAD veiksmingumo baigtys 16 savaitę

Požymių ir simptomų pagerėjimas				
	Visų gydytų pacientų populiacija (VG)		Objektyvių uždegimo požymius turinčių pacientų populiacija (OUP)	
	Placebas	Golimumabas 50 mg	Placebas	Golimumabas 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Reagavusieji į gydymą, % nuo visų pacientų				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS dalinė remisija	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**

Kryžmens ir klubų sąnarių (KKS) uždegimo slopinimas, matuojant MRT				
	Placebas	Golimumabas 50 mg	Placebas	Golimumabas 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Vidutinis SPARCC ^d MRI kryžmens ir klubų sąnarių įvertinimo pokytis	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n parodo atsitiktinėms imtims priskirtus ir gydytus pacientus

^b Ankilozinio spondilito ligos aktyvumo įvertinimas C-Reaktyvus baltymas (VG-Placebo, N = 90; VG-golimumabas 50 mg, N = 88; OUP-Placebo, N = 71; OUP- golimumabas 50 mg, N = 71)

^c n parodo pacientų, kuriems prieš pradėdant tyrimą ir 16 savaitę buvo atliktas MRT, skaičių

^d SPARCC (angl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) – Kanados spondiloartrito tyrimų konsorciūmas

** p < 0,0001 golimumabas, palyginti su placebo

* p < 0,05 golimumabas, palyginti su placebo

Golimumabo 50 mg doze gydytiems pacientams buvo įrodytas statistiškai reikšmingas, palyginti su placebo, sunkaus aktyvaus nr-ašinio SpA požymių ir simptomų pagerėjimas 16 savaitę (6 lentelė). Pagerėjimas buvo stebėtas pirmojo įvertinimo metu (4 savaitę) po pradinės golimumabo dozės pavartojimo. MRT nustatytas SPARCC įvertinimas parodė statistiškai reikšmingą KKS uždegimo sumažėjimą 16 savaitę golimumabo 50 mg doze gydytiems pacientams, palyginti su placebo (6 lentelė). Be to, golimumabo 50 mg doze gydytiems pacientams 16 savaitę, palyginti su rodmeniu tyrimo pradžioje, statistiškai reikšmingai, palyginti su placebo, sumažėjo skausmas, įvertintas Visos nugaros skausmo ir Naktinio nugaros skausmo VAS, bei ligos aktyvumas, matuojamas ASDAS-C (p < 0,0001).

Golimumabo 50 mg doze gydytiems pacientams, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, buvo įrodytas statistiškai reikšmingas stuburo mobilumo, įvertinto pagal BASMI (*Bath* ankilozinio spondilito metrologijos indeksas) ir fizinės funkcijos, įvertintos pagal BASFI, (p < 0,0001), pagerėjimas. Golimumabu gydytiems pacientams, palyginti su vartojusiais placebo, reikšmingai labiau pagerėjo su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, įvertinta pagal ASQoL, EQ-5D ir SF36 klausimyno fizinės būklės bei psichikos komponentais, reikšmingai daugiau pagerėjo produktyvumas, įvertinant pagal žymesnį bendrojo darbingumo sutrikimo ir veiklos sutrikimo sumažinimą remiantis WPAI klausimynu.

Šių visų anksčiau aprašytų 16 savaitės vertinamųjų baigčių statistiškai reikšmingi rezultatai taip pat buvo įrodyti OUP populiacijoje.

Golimumabo 50 mg doze gydytiems ir VG, ir OUP populiacijų pacientams požymių ir simptomų, stuburo mobilumo, fizinės funkcijos, gyvenimo kokybės bei darbingumo pagerėjimas, stebėtas 16 savaitę, toliau dalyvavusiems šiame tyrime išliko iki 52 savaitės.

GO-BACK

Tęstinio gydymo golimumabu (skiriant visą ar mažesnio dažnio dozavimo schemą) veiksmingumas ir saugumas, palyginti su gydymo nutraukimu, buvo įvertinti aktyviu nr-ašiniu SpA sirgusiems suaugusiems pacientams (18-45 metų), kuriems buvo nustatyta ilgalaikė remisija skiriant ne koduoto golimumabo kartą per mėnesį 10 mėnesių (GO-BACK klinikinis tyrimas). Į tyrimą įtraukti pacientai (kuriems 4 mėnesį buvo pasiektas klinikinis atsakas bei kuriems tiek 7, tiek ir 10 mėnesių buvo nustatyta neaktyvi liga [ASDAS < 1,3]) dvigubai koduoto gydymo nutraukimo laikotarpio pradžioje buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir jiems iki maždaug 12 mėnesių buvo arba tęsiamas gydymas kas mėnesį skiriamomis golimumabo dozėmis (visa gydymo schema, N = 63), arba tęsiamas gydymas kas 2 mėnesius skiriamomis golimumabo dozėmis (mažesnio dažnio gydymo schema, N = 63), arba kas mėnesį skiriamas placebo (gydymo nutraukimo grupė, N = 62).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems nebuvo nustatyta ligos aktyvumo paūmėjimų. Pacientams, kuriems pasireiškė ligos paūmėjimas, t. y. jiems 2 paciliui buvusių

vertinimų metu nustatytas ASDAS įvertinimas absoliučiais skaičiais buvo $\geq 2,1$ arba po gydymo nutraukimo padidėjo $\geq 1,1$, palyginti su 10 mėnesio (atvirojo gydymo laikotarpio pabaigos) įvertinimu, vėl buvo atnaujinamas gydymas kas mėnesį skiriamomis nekaduoto golimumabo dozėmis; šis pakartotinio gydymo laikotarpis buvo skirtas klinikiniam atsakui apibūdinti.

Klinikinis atsakas po dvigubai koduoto gydymo nutraukimo laikotarpio

Tarp 188 pacientų, kuriems buvo nustatyta neaktyvi liga ir kuriems buvo skirta bent viena vaistinio preparato dozė dvigubai koduotu gydymo laikotarpiu, reikšmingai ($p < 0,001$) didesnei pacientų daliai nepasireiškė ligos paūmėjimų, kai jiems buvo tęsiamas gydymas golimumabu skiriant arba pagal visą gydymo schemą (84,1 %), arba pagal mažesnio dažnio gydymo schemą (68,3 %), palyginti su gydymą nutraukusiais pacientais (33,9 %) (7 lentelė).

7 lentelė
Tiriamųjų asmenų, kuriems nepasireiškė ligos paūmėjimas^a, dalies analizė
Visa analizės populiacija (2-asis dvigubai koduotas tyrimo laikotarpis)

Gydymo grupė	n/N	%	Procentinis skirtumas, palyginti su placebo poveikiu	
			Įvertis (95 % PI) ^b	p reikšmė ^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
Placebas	21/62	33,9		

Visą analizės populiaciją sudaro visi atsitiktinėms imtims priskirti tiriamieji asmenys, kuriems 1-uoju tyrimo laikotarpiu buvo pasiekta neaktyvios ligos būseną ir kuriems buvo skirta bent viena koduoto vaistinio preparato dozė.

^a Apibrėžiamas kaip 2 paciliui buvusių vizitų metu nustatytas ASDAS įvertinimas absoliučiais skaičiais $\geq 2,1$ arba padidėjimas po gydymo nutraukimo $\geq 1,1$, palyginti su 10 mėnesio (23 vizito) įvertinimu.

^b I tipo klaidos dažnis lyginant įvairius gydymo variantus (GLM SC QMT plg. su placebo ir GLM SC Q2MT plg. su placebo) buvo kontroliuojamas naudojant nuoseklią (žemėjančią) testavimo procedūrą. Nustatyta remiantis stratifikuotu *Miettinen* ir *Nurminen* metodu kaip stratifikavimo veiksnį naudojant CRB koncentraciją (> 6 mg/l arba ≤ 6 mg/l).

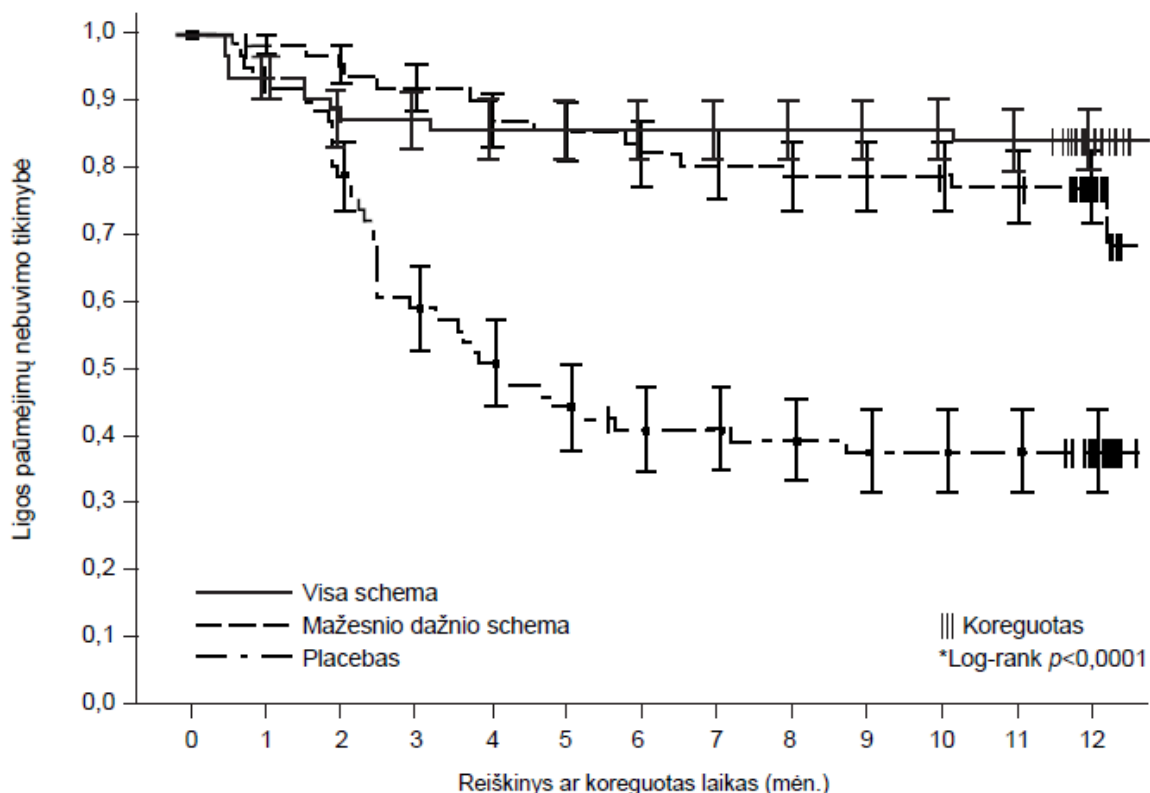
Tiriamieji asmenys, kurie anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą 2-ajame tyrimo laikotarpyje arba iki pasireiškiant ligos paūmėjimui, buvo vertinami kaip patyrę paūmėjimą.

N – bendras tiriamųjų asmenų skaičius; n – tiriamųjų asmenų, kuriems nepasireiškė ligos paūmėjimas, skaičius;

GLM – golimumabas; SC – po oda, QMT – dozavimas kartą per mėnesį; Q2MT – dozavimas kas antrą mėnesį.

Laiko iki pirmojo ligos paūmėjimo pasireiškimo skirtumas tarp nustatytojo gydymo nutraukimo grupėje ir bet kurioje tęstinio gydymo golimumabu grupėje pavaizduotas 1 pav. (*log-rank* $p < 0,0001$ kiekvienos iš grupių palyginimo atveju). Placebo grupėje ligos paūmėjimai prasidėjo praėjus maždaug 2 mėnesiams nuo gydymo golimumabu nutraukimo, o dauguma paūmėjimo atvejų nustatyta per 4 mėnesius nuo gydymo nutraukimo (žr. 1 pav.).

1 pav. Laiko iki pirmojo ligos paūmėjimo pasireiškimo *Kaplan-Meier* analizė



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

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

* Vertinamoji baigtis nekoreguota pagal daugialypes reikšmes. Stratifikuota pagal CRB kiekį (> 6 mg/l arba ≤ 6 mg/l). Paūmėjimas apibrėžiamas kaip 2 paeiliui buvusių vizitų metu nustatytas ASDAS balas absoliučiais skaičiais buvo $\geq 2,1$ arba po gydymo nutraukimo padidėjo $\geq 1,1$, lyginant su 10-ojo mėnesio (23 vizito) įvertinimu. Pacientų, kuriems nepasireiškė ligos paūmėjimas, skaičius buvo koreguotas dalyvavimo tyrime nutraukimo metu arba dvigubai koduoto gydymo 2-ojo laikotarpio 13-ojo mėnesio vizito metu. 2-ojo laikotarpio pradžia yra 1-oji *Kaplan-Meier* analizės diena išsamios analizės populiacijoje.

Klinikinis atsakas po pakartotinio gydymo dėl ligos paūmėjimo pradėjimo

Klinikinis atsakas buvo apibrėžiamas kaip BASDAI indekso įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 arba ≥ 50 %, palyginti su vidutine BASDAI indekso, įvertinto 2 paeiliui vizitų metu, kai buvo nustatytas ligos paūmėjimas, reikšme. Tarp 53 tiriamųjų asmenų mažesnio dažnio gydymo schemos arba gydymo nutraukimo grupėse, kuriems buvo patvirtintas ligos paūmėjimas, 51 pacientui (96,2 %) vėl buvo pasiektas klinikinis atsakas skiriant golimumabo per pirmuosius 3 pakartotinio gydymo mėnesius, tačiau mažesnei pacientų daliai (71,7 %) pavyko išlaikyti atsaką visu 3 mėnesių trukmės laikotarpiu.

Opinis kolitas

Golimumabo veiksmingumas buvo vertinamas dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu su suaugusiais pacientais.

Indukcijos tyrimo (*PURSUIT-Induction*) metu buvo vertinami pacientai, sirgę vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu opiniu kolitu (įvertinimas pagal Mayo skalę 6–12 balų; endoskopijos subskalės įvertinimas ≥ 2 balai), kurių atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas, kurie tokio gydymo netoleravo arba kurie buvo priklausomi nuo kortikosteroidų. Atliekant dozės patvirtinimo klinikinio tyrimo dalį, 761 pacientui atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas arba 400 mg golimumabo doze po oda 0 savaitę ir 200 mg doze 2 savaitę, arba 200 mg golimumabo doze po oda 0 savaitę ir 100 mg doze 2 savaitę, arba placebo po oda 0 ir 2 savaitėmis. Buvo leidžiama kartu stabiliais dozėmis vartoti

geriamųjų aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (arba) imunomoduliatorių. Šio klinikinio tyrimo metu buvo įvertintas golimumabo veiksmingumas iki 6 savaitės.

Palaikomojo gydymo klinikinio tyrimo (*PURSUIT-Maintenance*) rezultatai buvo pagrįsti 456 pacientų, kuriems buvo pasiektas klinikinis atsakas į ankstesnį indukcinį gydymą golimumabu, vertinimu. Atsitiktine tvarka pacientams buvo paskirtas gydymas kas 4 savaites po oda leidžiama arba 50 mg golimumabo doze, arba 100 mg golimumabo doze, arba placebo. Buvo leidžiama kartu vartoti geriamųjų aminosalicilatų ir (arba) imunomoduliatorių stabiliomis dozėmis. Nuo palaikomojo gydymo klinikinio tyrimo pradžios kortikosteroidų dozės buvo palaipsniui mažinamos. Šio klinikinio tyrimo metu buvo įvertintas golimumabo veiksmingumas iki 54 savaitės. Pacientai, kurie iki 54 savaitės užbaigė palaikomojo gydymo tyrimą, toliau buvo gydomi klinikinio tyrimo pratęsimu, kurio metu veiksmingumas buvo vertintas 216 savaitę. Klinikinio tyrimo pratęsimu veiksmingumo vertinimas buvo grindžiamas kortikosteroidų vartojimo pokyčiais, Gydytojo bendruoju ligos aktyvumo vertinimu (GBV) ir gyvenimo kokybės pagerėjimu, matuojamu Uždegiminės žarnyno ligos klausimynu (angl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ).

8 lentelė

Svarbiausios klinikinių tyrimų *PURSUIT - Induction* ir *PURSUIT - Maintenance* veiksmingumo baigtys

<i>PURSUIT-Induction</i>			
	Placebas N = 251	Golimumabas 200/100 mg N = 253	
Pacientų dalis procentais			
Pacientai, kuriems 6 savaitę nustatytas klinikinis atsakas ^a	30 %	51 %**	
Pacientai, kuriems 6 savaitę nustatyta klinikinė remisija ^b	6 %	18 %**	
Pacientai, kuriems 6 savaitę nustatytas gleivinių gijimas ^c	29 %	42 %*	
<i>PURSUIT-Maintenance</i>			
	Placebas^d N = 154	Golimumabas 50 mg N = 151	Golimumabas 100 mg N = 151
Procentinė pacientų dalis			
Atsako išlikimas (pacientai, kuriems klinikinis atsakas išliko iki 54 savaitės) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Išliekanti remisija (pacientai, kuriems klinikinė remisija nustatyta ir 30-ąją, ir 54 savaitę) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

N = pacientų skaičius

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a apibrėžiama kaip Mayo skalės įvertinimo sumažėjimas nuo rodmens prieš tyrimą ≥ 30 % ir ≥ 3 balais, kartu sumažėjant kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalės įvertinimui ≥ 1 arba kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalės įvertinimui esant 0 ar 1.

^b apibrėžiamas kaip Mayo skalės įvertinimas ≤ 2 balai, kai nė vienos subskalės įvertinimas nėra > 1.

^c apibrėžiamas Mayo skalę endoskopijos subskalės įvertinimas 0 arba 1.

^d tik indukcinį golimumabu.

^e pacientų OK ligos aktyvumas buvo įvertinamas kas 4 savaites panaudojant dalinį Mayo skalės įvertinimą (atsako praradimas buvo patvirtinamas endoskopiniu tyrimu). Dėl to pacientas, kuriam atsakas išliko, kiekvieno vertinimo metu iki pat 54 savaitės išliko nuolatinio klinikinio atsako būsenoje.

^f kad pasiektų ilgalaikę remisiją, pacientas ir 30, ir 54 savaitėmis turėjo būti remisijos būsenoje (nesant atsako praradimo įrodymų visais laiko momentais iki pat 54 savaitės).

^g mažiau kaip 80 kg svėrusių pacientų grupėje didesnei daliai pacientų skiriant palaikomąjį gydymą 50 mg doze buvo nustatyta išliekanti klinikinė remisija, palyginti su vartojusiaisiais placebo.

Išliekantis gleivinės užgijimas (pacientai, kuriems gleivinės užgijimas nustatytas ir 30, ir 54 savaitę) buvo nustatytas didesnei daliai golimumabo gydytų pacientų: 50 mg grupėje (42 %, nominalus $p < 0,05$) ir 100 mg grupėje (42 %, $p < 0,005$), palyginti su placebo grupės pacientais (27 %).

Tarp 54 % pacientų (247 iš 456), kurie klinikinio tyrimo *PURSUIT-Maintenance* pradžioje kartu vartojo kortikosteroidų, pacientų, kuriems iki 54 savaitės išliko klinikinis atsakas ir kurie 54 savaitę kortikosteroidų nebevartojo, dalis 50 mg grupėje (38 %, 30 iš 78) ir 100 mg grupėje (30 %, 25 iš 82) buvo didesnė, palyginti su placebo grupe (21 %, 18 iš 87). Pacientų, kurie 54 savaitę kortikosteroidų jau nebevartojo, dalis 50 mg grupėje (41 %, 32 iš 78) ir 100 mg grupėje (33 %, 27 iš 82) buvo didesnė, palyginti su placebo grupe (22 %, 19 iš 87). Tarp pacientų, pradėjusių tyrimo pratęsimą, kortikosteroidų ir toliau nebevartojusių tiriamųjų dalis iki 216 savaitės išliko pastovi.

Pacientams, kuriems *PURSUIT- Induction* tyrimų metu po 6 savaitių nebuvo klinikinio atsako, buvo leidžiama po 100 mg golimumabo kas 4 savaites *PURSUIT-Maintenance* tyrimo metu. Po 14 savaitių 28 % šių pacientų buvo pasiekę atsaką, apibrėžtą pagal dalinį Mayo skalės įvertinimą (jo sumažėjimą ≥ 3 balais, palyginus su buvusiu pradedant indukcinį gydymą). Po 54 savaitių klinikiniai rezultatai šiems pacientams buvo panašūs į klinikinius rezultatus pacientų, pasiekusių klinikinį atsaką po 6 savaitių.

Vartojant golimumabo, 6 savaitę reikšmingai pagerėjo gyvenimo kokybė, vertinama specifinės ligai priemonės žarnyno uždegiminės ligos klausimyno (angl. *inflammatory bowel disease questionnaire*, IBDQ) įvertinimo pokyčiu nuo rodmens tyrimo pradžioje. Golimumabo palaikomajam gydymui vartojusiems pacientų gyvenimo kokybės pagerėjimas, matuojant IBDQ, išliko iki pat 54 savaitės.

Maždaug 63 % pacientų, kurie vartojo golimumabo pradedant tyrimo pratęsimą (56 savaitę), buvo gydomi iki pat šio klinikinio tyrimo pabaigos (paskutinioji golimumabo dozė buvo suleista 212 savaitę).

Imunogeniškumas

Gydymo golimumabu metu gali atsirasti antikūnų prieš golimumabą. Antikūnų prieš golimumabą susidarymas gali būti susijęs su sumažėjusia sisteme golimumabo ekspozicija, tačiau akivaizdaus antikūnų susidarymo ir veiksmingumo ryšio stebėta nebuvo. Antikūnų prieš golimumabą buvimas gali padidinti injekcijos vietos reakcijos riziką (žr. 4.8 skyrių).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra golimumabo, tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis opinio kolito indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po vienkartinės golimumabo injekcijos po oda sveikiems savanoriams arba RA sergantiems pacientams laiko, per kurį susidarė didžiausia koncentracija kraujo serume (T_{max}), mediana buvo 2-6 dienos. Po 50 mg golimumabo injekcijos po oda sveikiems savanoriams didžiausios koncentracijos kraujo serume (C_{max}) vidurkis ir standartinis nuokrypis buvo $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

Po vienkartinės 100 mg injekcijos po oda golimumabo absorbcija žaste, pilve ir šlaunyje buvo panaši, vidutinis absoliutus biologinis prieinamumas buvo 51 %. Kadangi vartojant po oda golimumabo farmakokinetika buvo proporcinga dozei, manoma, kad 50 mg ar 200 mg golimumabo dozių absoliutus biologinis prieinamumas yra panašus.

Pasiskirstymas

Po vienkartinės dozės suleidimo į veną vidutinis pasiskirstymo tūris buvo $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Eliminacija

Nustatyta, kad sisteminis golimumabo klirensas yra $6,9 \pm 2,0$ ml/per parą/kg. Galutinis jo pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 12 ± 3 dienos sveikiems savanoriams, panašus rodmuo buvo nustatytas ir RA, PsA, AS ar OK sergantiems pacientams.

Kai RA, PsA ar AS sergantiems pacientams 50 mg golimumabo dozės po oda buvo vartojamos kas 4 savaites, pusiausvyrinė koncentracija kraujo serume susidarė 12 savaitę. Vartojant kartu su MTX, gydant 50 mg golimumabo doze po oda kas 4 savaites, vidutinė ($\pm$ standartinis nuokrypis) pusiausvyrinė mažiausia koncentracija kraujo serume buvo maždaug $0,6 \pm 0,4$ µg/ml aktyviu RA (nepaisant gydymo MTX) sergantiems pacientams, maždaug $0,5 \pm 0,4$ µg/ml aktyviu PsA sergantiems pacientams bei maždaug $0,8 \pm 0,4$ µg/ml AS sergantiems pacientams. Mažiausia vidutinė golimumabo koncentracija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai nr-ašiniu SpA sirgusių pacientų kraujo serume buvo panaši į stebėtą AS sirgusių ir kas 4 savaites po oda leidžiamą 50 mg golimumabo doze gydytų pacientų kraujo serume.

RA, PsA ar AS sergantiems pacientams, kurie kartu nevartojo MTX, golimumabo mažiausia koncentracija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo maždaug 30 % mažesnė nei pacientams, golimumabą vartojusiems kartu su MTX. Nedideliame skaičiui RA sergančių pacientų, ilgiau nei 6 mėnesius vartojusių golimumabą po oda, kartu vartojamas MTX sumažino golimumabo tariamą klirensą maždaug 36 %. Vis dėlto populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė parodė, kad vartojant golimumabą kartu su NVNU, geriamaisiais kortikosteroidais ar sulfasalazinu, poveikio golimumabo tariamajam klirensui nebuvo.

Po indukcijos, kurios metu skirtos 200 mg ir 100 mg golimumabo dozės, atitinkamai, 0 ir 2 savaitėmis, toliau skiriant po oda kas 4 savaites leidžiamas palaikomąsias 50 mg arba 100 mg golimumabo dozes OK sergantiems pacientams, jų kraujo serume golimumabo koncentracija pasiekė pusiausvyros būklę praėjus maždaug 14 savaitėms po gydymo pradžios. 50 mg arba 100 mg golimumabo dozę leidžiant po oda kas 4 savaites palaikomojo gydymo laikotarpiu, kraujo serume susidaranti vidutinė mažiausia koncentracija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo, atitinkamai, maždaug $0,9 \pm 0,5$ µg/ml ir $1,8 \pm 1,1$ µg/ml.

OK sirgusius pacientus gydant 50 mg arba 100 mg golimumabo doze, leidžiant ją po oda kas 4 savaites, kartu vartojami imunomodulatoriai reikšmingos įtakos mažiausiai golimumabo koncentracijai esant pusiausvyros apykaitai neturėjo.

Pacientų, kuriems atsirado antikūnų prieš golimumabą, mažiausia golimumabo koncentracija kraujo serume esant pusiausvyros apykaitai buvo maža (žr. 5.1 skyrių).

Tiesinis pobūdis

Vienkartinių nuo 0,1 iki 10,0 mg/kg į veną suleistų golimumabo dozių farmakokinetika RA sirgusių pacientų organizme buvo maždaug proporcinga dozei. Be to, po vienkartinės po oda suleistos nuo 50 mg iki 400 mg dozės sveikų savanorių organizme buvo stebėta dozei maždaug proporcinga farmakokinetika.

Kūno svorio poveikis farmakokinetikai

Didėjant kūno svoriui, nustatyta golimumabo tariamojo klirenso didėjimo tendencija (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Mutageniškumo, gyvūnų vislumo, ilgos trukmės karcinogeniškumo tyrimų su golimumabu nebuvo atlikta.

Vislumo ir bendros reprodukcinės funkcijos tyrimo su pelėmis metu, kai buvo skiriami analogiški antikūnai, selektyviai slopinantys pelių TNF α funkcinį aktyvumą, vaikingų pelių patelių skaičius sumažėjo. Nežinoma, ar tai buvo susiję su poveikiu patinėliams ir (arba) patelėms. Toksinio poveikio vystymuisi tyrimas, atliktas su pelėmis skiriant tą patį analogišką antikūną ir su ilgauodegėmis makakomis, skiriant golimumabą, neparodė toksinio poveikio patelei ar embrionui arba teratogeninio poveikio.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
L-histidino monohidrochloridas monohidratas
Trehalozė
Polisorbatas 80 (E433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).
Negalima užšaldyti.
Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gotenfia vieną kartą galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 15 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko. Ant dėžutės būtina užrašyti naują tinkamumo laiką (iki 15 dienų nuo išėmimo iš šaldytuvo datos).

Jeigu Gotenfia buvo laikomas kambario temperatūroje, jo negalima grąžinti į šaldytuvą. Jeigu per 30 dienų laikant kambario temperatūroje Gotenfia nesuvartojamas, vaistinį preparatą reikia išmesti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gotenfia 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1 ml tirpalo yra užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su pritvirtinta adata (nerūdijančio plieno) ir adatos dangteliu (iš gumos, kurioje yra latekso). Gotenfia tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 užpildytas švirkštas ir 3 užpildyti švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Gotenfia tiekiamas vienkartiniais užpildytais švirkštais. Kiekvienoje pakuotėje yra instrukcija, kurioje išsamiai yra aprašytas užpildyto švirkšto naudojimas. Prieš leidžiant Gotenfia, iš šaldytuvo išimtą užpildytą švirkštą reikia palaikyti 30 minučių, kad jis sušiltų iki kambario temperatūros. Švirkšto negalima purtyti.

Tirpalas yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba gelsvas. Gotenfia negalima vartoti, jeigu tirpalo spalva pakitusi, tirpalas drumzlinas ar yra matomų priemaišų dalelių.

Išsami Gotenfia užpildyto švirkšto paruošimo ir vartojimo instrukcija pateikta pakuotės lapelyje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/2009/003 [1 užpildytas švirkštas]
EU/1/25/2009/004 [3 užpildyti švirkštai]

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios(-iųj) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo Preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Mokymų programą sudaro Paciento kortelė, kurią turi gauti pacientai. Ši kortelė skirta priminti pacientui, kad reikia užsirašyti specifinių testų atlikimo datas ir jų rezultatus, o taip pat padėti tęstinį gydymą šiuo vaistu vartojančiam pacientui keistis specialia informacija su pacientą gydančiais sveikatos priežiūros specialistais.

Paciento kortelėje turi būti toliau išvardyta svarbiausia informacija:

- priminimas pacientams, kad parodytų Paciento kortelę visiems juos gydantiems sveikatos priežiūros specialistams, įskaitant teikiančius skubią medicinos pagalbą, kad jie būtų informuoti, jog pacientas vartoja Gotenfia;

- teiginys, kad reikia užsirašyti vaistinio preparato prekinį pavadinimą ir serijos numerį;
- rekomendacija užsirašyti tuberkuliozės tyrimo tipą, atlikimo datą ir rezultatą;
- teiginys, kad gydymas Gotenfia gali didinti sunkių infekcijų, oportunistinių infekcijų, tuberkuliozės pasireiškimo, hepatito B pakartotinio suaktyvėjimo bei vakcinos sukeltos infekcijos po gyvųjų vakcinų paskyrimo kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo golimumabo, pasireiškimo riziką, o taip pat nurodymai, kada reikia kreiptis pagalbos į sveikatos priežiūros specialistą;
- kontaktiniai vaistinio preparato paskyrusio gydytojo duomenys.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Gotenfia 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
golimumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 0,5 ml užpildytame švirkšte yra 50 mg golimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas monohidratas, trehalozė, polisorbatai 80 (E433),
injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1 užpildytas švirkštas

3 užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima purtyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Adatos dangtelis pagamintas iš gumos, kurios sudėtyje yra latekso. Daugiau informacijos pateikiama
pakuotės lapelyje.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

EXP, jeigu laikoma kambario temperatūroje _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vieną kartą galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) iki 15 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio tinkamumo laiko.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/2009/001 [1 užpildytas švirkštas]

EU/1/25/2009/002 [3 užpildyti švirkštai]

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Gotenfia 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Gotenfia 50 mg injekcija
golimumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

50 mg/0,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Gotenfia 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
golimumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 1 ml užpildytame švirkšte yra 100 mg golimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas monohidratas, trehalozė, polisorbatai 80 (E433),
injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1 užpildytas švirkštas

3 užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima purtyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Adatos dangtelis pagamintas iš gumos, kurios sudėtyje yra latekso. Daugiau informacijos pateikiama
pakuotės lapelyje.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

EXP, jeigu laikoma kambario temperatūroje _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vieną kartą galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) iki 15 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio tinkamumo laiko.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/2009/003 [1 užpildytas švirkštas]

EU/1/25/2009/004 [3 užpildyti švirkštai]

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Gotenfia 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Gotenfia 100 mg injekcija
golimumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg/1 ml

6. KITA

**Gotenfia Paciento kortelė
golimumabas**

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. pakuotės lapelyje.

Šioje Paciento kortelėje yra svarbios saugumo informacijos, kurią Jums reikia žinoti prieš pradėdant gydymą ir gydant Gotenfia.

Parodykite šią kortelę visiems gydytojams, dalyvaujantiems Jūsų gydyme.

1. Infekcijos

Gydant Gotenfia, Jūs galite būti imlesnis infekcijoms. Infekcijos gali greičiau progresuoti ir gali būti sunkesnės. Be to, gali iš naujo pasikartoti jau buvusios infekcijos.

1.1. Prieš pradėdant gydymą Gotenfia:

- Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums yra infekcija. Jūsų negalima gydyti Gotenfia, jeigu sergate tuberkulioze (TB) ar bet kuria kita sunkia infekcija.
- Jūs turite būti ištirtas, ar nesergate TB. Labai svarbu, kad Jūs pasakytumėte savo gydytojui, jei kada nors sirgote TB arba turėjote artimą kontaktą su asmeniu, kuris sirgo TB. Paprašykite gydytojo žemiau įrašyti paskutinio TB tyrimo tipą ir datą:
Tyrimas _____ Tyrimas _____
Data _____ Data _____
Rezultatas _____ Rezultatas _____
- Pasakykite savo gydytojui, jei žinote arba įtariate, kad esate hepatito B viruso nešiotojas.

1.2. Gydymo Gotenfia metu ir po jo:

- Nedelsiant kreipkitės medicinos pagalbos, jeigu atsiranda infekcijos simptomai, pvz., karščiavimas, nuovargis, (nepraeinantis) kosulys, dusulys ar į gripą panašūs simptomai, svorio netekimas, naktinis prakaitavimas, viduriavimas, žaizdos, dantų problemos ir deginimo pojūtis šlapinantis.

2. Nėštumas ir skiepijimas

Jeigu nėštumo metu Jums buvo skiriamas Gotenfia, labai svarbu apie tai pranešti Jūsų kūdikio gydytojui prieš kūdikį skiepijant bet kokia vakcina. Jūsų kūdikio negalima skiepyti vadinamosiomis „gyvosiomis vakcinomis“, tokiomis kaip BCG (vartojamomis apsaugoti nuo tuberkuliozės), 6 mėnesių laikotarpiu po paskutiniosios Gotenfia injekcijos skyrimo Jūsų nėštumo metu.

3. Gydymo Gotenfia datos

1-asis vartojimas: _____

Vėlesnis vartojimas: _____

Svarbu, kad Jūs ir gydytojas užsirašytumėte Jums skirto vaisto prekinį pavadinimą ir serijos numerį.

4. Kita informacija

Paciento vardas ir pavardė: _____

Gydytojo vardas ir pavardė: _____

Gydytojo telefonas: _____

- Prašome įsitikinti, kad vizito pas sveikatos priežiūros specialistą metu su savimi turite visų kitų kartu vartojamų vaistų sąrašą.
- Išlaikykite šią kortelę su savimi 6 mėnesius po paskutinės Gotenfia dozės, nes nepageidaujami reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug laiko po paskutinės Gotenfia dozės.
- Prieš pradėdant vartoti šį vaistą, atidžiai perskaitykite Gotenfia pakuotės lapelį.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Gotenfia 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte golimumabas (golimumabum)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Jūsų gydytojas Jums taip pat duos Paciento kortelę, kurioje yra svarbios saugumo informacijos, kurią Jums reikia žinoti prieš pradedant gydymą ir gydant Gotenfia.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Gotenfia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Gotenfia
3. Kaip vartoti Gotenfia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Gotenfia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Gotenfia ir kam jis vartojamas

Gotenfia sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos golimumabu.

Gotenfia priklauso vaistų, vadinamų „TNF blokatoriais“, grupei. Jis vartojamas suaugusiems gydyti šias uždegimines ligas:

- reumatoidinį artritą;
- psoriazinį artritą;
- ašinį spondiloartritą, įskaitant ankilozinį spondilitą ir neradiografinį ašinį spondiloartritą;
- opinį kolitą.

Gotenfia vartojamas 2 metų ir vyresniems **vaikams** gydyti daugiasąnarinį jaunatvinį idiopatinį artritą.

Gotenfia veikia blokuodamas baltymo, vadinamo „tumoro nekrozės faktoriu alfa“ (TNF- α), poveikį. Šis baltymas dalyvauja organizmo uždegiminiuose procesuose, o jo blokavimas gali sumažinti uždegimą Jūsų organizme.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga. Jeigu Jums yra aktyvus reumatoidinis artritas, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jei atsakas, gydant tais vaistais, nepakankamai geras, Jums gali būti skiriama Gotenfia kartu su kitu vaistu, vadinamu metotreksatu, kad:

- palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus;
- sulėtintų Jūsų kaulų ir sąnarių pažeidimo greitį;
- pagerintų Jūsų fizinę funkciją.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, dažniausiai lydimą žvynelinės – uždegiminės odos ligos. Jeigu Jums yra aktyvus psoriazinis artritas, Jums pirmiausiai bus skiriami kiti vaistai. Jei atsakas, gydant tais vaistais, nepakankamai geras, Jums gali būti skiriamas Gotenfia, kad:

- palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus;
- sulėtintų Jūsų kaulų ir sąnarių pažeidimą;
- pagerintų Jūsų fizinę funkciją.

Ankilozinis spondilitas ir neradiografinis ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas ir neradiografinis ašinis spondiloartritas yra uždegiminės stuburo ligos. Jeigu sergate ankiloziu spondilitu arba neradiografiniu ašiniu spondiloartritu, Jums pirmiausiai bus skiriami kiti vaistai. Jeigu atsakas gydant tais vaistais būtų nepakankamai geras, Jums gali būti skiriamas Gotenfia, kad:

- palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus;
- pagerintų Jūsų fizinę funkciją.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė storio žarnyno liga. Jeigu sergate opiniu kolitu, iš pradžių Jūs vartosite kitokius vaistus. Jeigu atsakas į gydymą šiais vaistais nebus pakankamas, ligos gydymui Jums bus paskirtas Gotenfia.

Daugiasąnarinis jaunatvinis idiopatinis artritas

Daugiasąnarinis jaunatvinis idiopatinis artritas yra uždegiminė liga, kuri vaikams sukelia sąnarių skausmą ir patinimą. Jeigu sergate daugiasąnariu jaunatviniu idiopatinu artritu, pirmiausiai Jums bus skirti kiti vaistai. Jeigu Jūsų organizmas nepakankamai gerai reaguos į tuos vaistus, šiai ligai gydyti Jums bus skiriamas Gotenfia kartu su metotreksatu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Gotenfia

Gotenfia vartoti DRAUDŽIAMA

- jeigu yra alergija golimumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate tuberkulioze (TB) ar kita sunkia infekcija;
- jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas.

Jei nesate tikri, ar visa tai, kas išvardyta aukščiau, Jums tinka, prieš vartodami Gotenfia pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Gotenfia.

Infekcijos

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums jau yra infekcija arba atsiranda bet kokie infekcijos simptomai gydant ar baigus gydymą Gotenfia. Infekcijos simptomai yra karščiavimas, kosulys, dusulys, gripą panašūs simptomai, viduriavimas, žaizdos, dantų problemos ar deginimo pojūtis šlapinantis.

- Vartojant Gotenfia, Jūs galite būti imlesnis infekcijoms.
- Infekcijos gali progresuoti greičiau ir gali būti sunkesnės. Be to, gali iš naujo pasireikšti buvusios infekcijos.

Tuberkuliozė (TB)

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei gydymo metu arba baigus gydymą, atsiranda TB simptomų. TB simptomai yra nepraeinantis kosulys, svorio netekimas, nuovargis, karščiavimas arba naktinis prakaitavimas.

- Buvo gauta pranešimų apie TB atvejus pacientams, gydytiems golimumabu, retais atvejais ir apie pacientus, jau gydomus vaistais nuo TB. Jūsų gydytojas patikrins, ar nesergate TB. Jūsų gydytojas įrašys šiuos tyrimus į Paciento kortelę.
- Labai svarbu, kad Jūs pasakytumėte savo gydytojui, jei kada nors sirgote TB arba turėjote artimą kontaktą su asmeniu, kuris sirgo TB.
- Jei Jūsų gydytojas mano, kad Jums yra TB rizika, Jūs galite būti gydomas vaistais nuo TB prieš pradėdant vartoti Gotenfia.

Hepatito B virusas (HBV)

- Prieš vartodami Gotenfia, pasakykite savo gydytojui, jei Jūs esate HBV nešiotojas arba sergate ar sirgote hepatitu B;
- Jeigu manote, kad Jums galėtų kilti pavojus užsikrėsti HBV, pasakykite savo gydytojui;
- Gydytojas ištirs Jus dėl HBV infekcijos;
- Gydytas TNF blokatoriais, tokiais kaip Gotenfia, gali sukelti HBV atsinaujinimą pacientams, nešiojantiems šį virusą, kuris, kai kuriais atvejais, gali būti pavojingas gyvybei.

Invazinės grybelinės infekcijos

Jei gyvenote arba keliavote po regionus, kur infekcijos, sukeliamos specifinių tipų grybelių, galinčių paveikti plaučius ar kitas kūno dalis (vadinamos histoplazmoze, koksidioidomikoze ar blastomikoze) yra dažnos, nedelsiant pasakykite savo gydytojui. Paklauskite savo gydytojo, jei nežinote, ar šios infekcijos yra dažnos regione, kuriame gyvenote arba keliavote.

Vėžys ir limfoma

Prieš pradėdant vartoti Gotenfia, pasakykite gydytojui, jei Jums kada nors buvo diagnozuota limfoma (kraujo vėžio tipas) ar koks kitas vėžys.

- Jei vartojate Gotenfia ar kitus TNF blokatorius, Jums gali padidėti limfomos ar kito vėžio atsiradimo rizika.
- Pacientams, sergantiems sunkiu reumatoidiniu artritu ir kitomis uždegiminėmis ligomis ir kuriems liga ilgai tęsėsi, limfomos atsiradimo rizika gali būti didesnė nei vidutinė.
- Yra pasitaikę vėžio, įskaitant neįprastus tipus, atvejų vaikų ir paauglių, vartojančių TNF blokatorius, tarpe. Kai kurie atvejai buvo mirtini.
- Kitais TNF blokuojančiais vaistais gydytiems pacientams yra pastebėti reti specifinės ir sunkios limfomos atvejai, vadinami hepatosplenine T ląstelių limfoma. Dauguma šių pacientų buvo paaugliai arba jauni suaugę vyrai. Šio tipo vėžys dažniausiai baigiasi mirtimi. Beveik visi šie pacientai taip pat vartojo vaistų, vadinamų azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Pasakykite gydytojui, jeigu kartu su Gotenfia vartojate azatioprino arba 6-merkaptopurino.
- Pacientams, kurie serga sunkia nepraeinančia astma, lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) arba daug rūko, bei gydomiems Gotenfia, padidėja vėžio rizika. Jei sergate sunkia nepraeinančia astma, LOPL ar daug rūkote, turite aptarti su gydytoju, ar gydymas TNF blokatoriais Jums yra tinkamas.
- Kai kurie golimumabu gydyti pacientai susirgo tam tikros formos odos vėžiu. Gydomo metu arba po jo pabaigos pastebėję bet kokių odos išvaizdos pokyčių ar išaugų ant odos, pasakykite savo gydytojui.

Širdies nepakankamumas

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškia nauji ar pablogėja esami širdies nepakankamumo simptomai. Širdies nepakankamumo simptomai yra dusulys arba pėdų sutinimas.

- Vartojant TNF blokatorius, įskaitant golimumabą, buvo gauta pranešimų apie naujus ar pasunkėjusio stazinio širdies nepakankamumo atvejus. Kai kurie iš jų baigėsi pacientų mirtimi.
- Jei Jums yra lengvas širdies sutrikimas ir esate gydomas Gotenfia, gydytojas turi Jus atidžiai stebėti.

Nervų sistemos liga

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums kada nors buvo diagnozuota ar atsirado demielinizuojančios ligos, pvz., išsėtinės sklerozės, simptomai. Simptomai yra regėjimo pakitimai,

silpnumas rankose ar kojose, bet kurios kūno dalies sustingimas ar dilgčiojimas. Gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Gotenfia.

Operacijos ar dantų procedūros

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums bus atliekamos bet kokios operacijos ar dantų procedūros.
- Procedūrą atliekančiam chirurgui ar odontologui pasakykite, kad vartojate Gotenfia parodydami jiems Paciento kortelę.

Autoimuninė liga

Pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia ligos, vadinamos vilklige, simptomai. Simptomai yra nepraeinantis bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ir nuovargis.

- Retais atvejais žmonėms, gydytiems TNF blokatoriais, išsivystė vilkligė.

Kraujo ligos

Kai kurių pacientų organizme gali pasigaminti nepakankamai kraujo kūnelių, kurie padeda kovoti su infekcijomis ar padeda kraujui krešėti. Jei Jums atsiranda nepraeinantis karščiavimas, kraujosruva ar kraujavimas arba jei atrodo labai išbalę, nedelsiant skambinkite savo gydytojui. Jūsų gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą.

Jei nesate tikri, ar visa, kas išvardyta anksčiau, Jums tinka, prieš vartodami Gotenfia pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Skiepai

Pasakykite savo gydytojui, jei Jūs buvote paskiepytas ar turite būti skiepijamas.

- Vartojant Gotenfia, Jūs negalite būti skiepijamas tam tikromis (gyvomis) vakcinomis.
- Kai kurios vakcinos gali sukelti infekcijas. Jeigu vartosite Gotenfia nėštumo metu, Jūsų naujagimiui maždaug šešis mėnesius po paskutinės nėštumo metu suvartotos dozės gali būti padidėjęs infekcijų pavojus. Būtinai pasakykite savo vaiko gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui, kad vartojate Gotenfia, ir jis nuspręs, kada reikės Jūsų vaiką skiepyti tam tikra vakcina.

Dėl Jūsų vaiko skiepijimo pasitarkite su jo gydytoju. Jeigu įmanoma, Jūsų vaikas turi būti paskiepytas numatytais vakcinomis prieš pradėdant gydymą Gotenfia.

Infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu neseniai buvote gydytas arba Jus planuojama gydyti infekcinės kilmės vaistine medžiaga (pvz., BCG, kurią instiliuojant gydomas vėžys).

Alerginės reakcijos

Jeigu pavartojus Gotenfia Jums išsivystė alerginės reakcijos simptomai, nedelsdami pasakykite savo gydytojui. Alerginės reakcijos simptomai gali būti veido, lūpų, burnos ar gerklės patinimas, galintis pasunkinti kvėpavimą ar rijimą, odos išbėrimas, dilgėlinė, rankų, pėdų ar kulkšnių patinimas.

- Kai kurios iš šių reakcijų gali būti sunkios arba, retai, pavojingos gyvybei.
- Kai kurios iš šių reakcijų pasireiškė po pirmojo Gotenfia pavartojimo.

Vaikams

Gotenfia nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams, kurie serga daugiasąnariiniu jaunatviniu idiopatinu artritu, kadangi vaisto poveikis šios grupės asmenims netirtas.

Kiti vaistai ir Gotenfia

- Jeigu vartojate, neseniai vartojote ar galbūt vartosite kitų vaistų, tarp jų bet kokių vaistų reumatoidiniam artritui, daugiasąnariiniam jaunatviniui idiopatiniam artritui, psoriaziniam artritui, ankilozuojančiam spondilitui, neradiografiniam ašiniui spondiloartritui ar opiniam kolitui gydyti, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Negalima vartoti Gotenfia kartu su vaistais, kurių veikliosios medžiagos yra anakinra arba abataceptas. Šie vaistai vartojami gydyti reumatines ligas.

- Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, kurie veikia Jūsų imuninę sistemą, pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui.
- Gydomo Gotenfia metu Jūsų negalima skiepyti tam tikromis (gyvomis) vakcinomis.

Jei nesate tikri, ar visa, kas išvardyta anksčiau, Jums tinka, prieš vartodami Gotenfia pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš pradėdant vartoti Gotenfia, pasitarkite su gydytoju, jeigu:

- esate nėščia arba planuojate pastoti vartojant Gotenfia. Turima nedaug informacijos apie šio vaisto poveikį nėščioms moterims. Jei Jūs esate gydoma Gotenfia, Jūs turite vengti pastoti vartojant tinkamą kontracepciją gydymo metu ir mažiausiai 6 mėnesius po paskutinės Gotenfia injekcijos. Gotenfia nėštumo metu turi būti vartojamas tik tuomet, jeigu tai tikrai reikalinga.
- Prieš pradėdant žindyti turi būti praėję mažiausiai 6 mėnesiai po paskutinio gydymo Gotenfia. Jūs turite nustoti žindyti, jei Jums bus skiriamas Gotenfia.
- Jeigu vartosite Gotenfia nėštumo metu, Jūsų naujagimiui gali būti padidėjęs infekcijų pavojus. Būtinai pasakykite prieš skiepijant savo vaiko gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui, kad vartojate Gotenfia (daugiau informacijos rasite skyriuje apie skiepijimą).

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Golimumabas Jūsų gebėjimą vairuoti ir naudotis įrankiais ar mechanizmais veikia silpnai. Nepaisant to, pavartojus Gotenfia, gali atsirasti svaigulys. Jei taip atsitinka, nevairuokite ar nenaudokite jokių įrankių arba mechanizmų.

Gotenfia sudėtyje yra latekso ir polisorbato 80

Jautrumas lateksui

Dalyje užpildyto švirkšto, adatos dangtelio sudėtyje, yra latekso. Prieš pradėdant vartoti Gotenfia, pasitarkite su gydytoju, nes lateksas gali sukelti sunkias alergines reakcijas, jei Jūs ar Jūsų globėjas yra alergiškas lateksui.

Gotenfia sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekvienoje šio vaisto 50 mg (0,5 ml) dozėje yra 0,1 mg polisorbato 80. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate arba Jūsų vaikas yra alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Gotenfia

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek Gotenfia skiriama

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozinį spondilitą ir neradiografinį ašinį spondiloartritą

- Rekomenduojama dozė yra 50 mg (1 užpildyto švirkšto turinys) kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.
- Pasitarkite su gydytoju, jei vartojate ketvirtą dozę. Jūsų gydytojas nuspręs, ar gydymą Gotenfia toliau tęsti.
 - Jei sveriate daugiau nei 100 kg, dozė gali būti padidinta iki 100 mg (2 užpildytų švirkštų turinys) kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.

Daugiasąnarinis jaunatvinis idiopatinis artritas:

- Bent 40 kg sveriantiems pacientams rekomenduojama dozė yra 50 mg, leidžiama vieną kartą per mėnesį tą pačią kiekvieno mėnesio dieną. Mažiau kaip 40 kg sveriantiems pacientams gydyti tiekiami 45 mg/0,45 ml užpildyti švirkštikliai. Gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę.
- Prieš Jums suleidžiant ketvirtąją dozę pasitarkite su gydytoju. Gydytojas nustatys, ar Jums reikia pratęsti gydymą Gotenfia.

Opinis kolitas

- Kiek įprastai reikia vartoti šio vaisto, yra nurodyta žemiau pateiktoje lentelėje.

Pradinis gydymas	Pradinė 200 mg (4 užpildytų švirkštų turinys) dozė, po jos praėjus 2 savaitėms 100 mg (2 užpildytų švirkštų turinys) dozė
Palaikomasis gydymas	• Mažiau kaip 80 kg sveriantiems pacientams leidžiama 50 mg (1 užpildytas švirkštas) praėjus 4 savaitėms po prieš tai buvusios dozės, toliau leidžiama kas 4 savaites. Atsižvelgdamas į Gotenfia poveikį Jums, gydytojas gali paskirti 100 mg dozę (t. y. dviejų užpildytų švirkštų turinį). • 80 kg ar daugiau sveriantiems pacientams leidžiama 100 mg (2 užpildytų švirkštų turinys) praėjus 4 savaitėms po prieš tai buvusios dozės, toliau leidžiama kas 4 savaites.

Kaip Gotenfia vartojamas

- Gotenfia vartojamas injekcijomis po oda.
- Pradžioje Jūsų gydytojas arba slaugytoja gali suleisti Gotenfia. Tačiau, Jūs ir Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad Jūs galite susileisti Gotenfia. Tuo atveju, Jūs būsite apmokytas, kaip susileisti Gotenfia.

Pasitarkite su gydytoju, jei turite bet kokių klausimų, susijusių su injekcijos susileidimu. Šio lapelio pabaigoje rasite išsamias „Vartojimo instrukcijas“.

Pavartojus per didelę Gotenfia dozę

Jei Jūs pavartojote arba Jums buvo suleista per daug Gotenfia (vieną kartą per daug susileidus ar per dažnai), nedelsiant pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Visada su savimi pasiimkite išorinę pakuotę, net jei ji tuščia, ir pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Gotenfia

Jei planuotą dieną pamiršote susileisti Gotenfia, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite.

Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Kada leisti kitą dozę:

- Jei pavėlavote mažiau nei 2 savaites, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite, ir laikykitės iš pradžių nustatyto grafiko.
- Jei pavėlavote daugiau nei 2 savaites, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite, ir pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, kada Jums reikia susileisti kitą dozę.

Jei nesate tikri, ką daryti, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nustojus vartoti Gotenfia

Jei svarstote nutraukti Gotenfia vartojimą, pirmiausia pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kuriems pacientams gali pasireikšti sunkūs nepageidaujami reiškiniai ir gali reikėti gydymo. Vartojantiems 100 mg dozę kyla didesnis kai kurių šalutinių reiškinių pavojus, lyginant su vartojančiais 50 mg dozę pacientais. Nepageidaujami reiškiniai gali pasireikšti praėjus keliems mėnesiams po paskutinės injekcijos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šiuos sunkius šalutinius Gotenfia poveikius, kurie gali būti:

- **alerginės reakcijos, kurios gali būti sunkios arba, retai, pavojingos gyvybei (retos).** Alerginės reakcijos požymiai gali būti veido, lūpų, burnos ar gerklės sutinimas, kuris gali pasunkinti rijimą ar kvėpavimą, odos išbėrimas, pūklės, rankų, kojų ar čiurnų sutinimas. Kai kurios iš šių reakcijų pasireiškė po pirmosios golimumabo injekcijos.
- **sunkios infekcijos (tarp jų TB, bakterinės infekcijos, įskaitant sunkias kraujo infekcijas ir plaučių uždegimą, sunkias grybelines infekcijas ir kitas oportunistines infekcijas) (dažnos).** Infekcijos požymiai gali būti karščiavimas, nuovargis, (nepraeinantis) kosulys, dusulys, į gripą panašūs simptomai, svorio netekimas, naktinis prakaitavimas, viduriavimas, žaizdos, dantų problemos ir deginimo pojūtis šlapinantis.
- **hepatito B viruso infekcijos pakartotinis suaktyvėjimas, jeigu Jūs esate viruso nešiotojas arba anksčiau esate sirgęs hepatitu B (reti).** Požymiai gali būti odos ir akių pageltimas, tamsiai rudos spalvos šlapimas, dešinės pilvo pusės skausmas, karščiavimas, pykinimas, vėmimas ir labai didelio nuovargio pojūtis.
- **nervų sistemos liga, tokia kaip išsėtinė sklerozė (retai).** Nervų sistemos ligos požymiai gali būti regėjimo pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas, bet kurios kūno dalies nutirpimas ar dilgsėjimas.
- **limfmazgių vėžys (limfoma) (retai).** Limfomos požymiai gali būti limfmazgių patinimas, kūno svorio kritimas ar karščiavimas.
- **širdies nepakankamumas (retai).** Širdies nepakankamumo požymiai gali būti dusulys ar pėdų patinimas.
- **imuninės sistemos sutrikimų požymiai, vadinami:**
 - **vilkligė (retai).** Simptomai gali būti sąnarių skausmas arba skruostų ar rankų bėrimas, kuris yra jautrus saulei;
 - **sarkoidoze (retai).** Simptomai gali būti nuolatinis kosulys, dusulys, krūtinės skausmas, karščiavimas, limfmazgių patinimas, kūno svorio mažėjimas, bėrimai odoje ar matomo vaizdo neryškumas.
- **smulkiųjų kraujagyslių patinimas (vaskulitas) (retai).** Simptomai gali būti karščiavimas, galvos skausmas, kūno svorio mažėjimas, prakaitavimas naktimis, bėrimas ir nervų sistemos sutrikimai, tokie kaip nutirpimas ir dilgsėjimo pojūtis.
- **odos vėžys (nedažnai).** Odos vėžio simptomai gali būti Jūsų odos išvaizdos pokyčiai arba išaugos odoje.
- **kraujo liga (dažnai).** Kraujo ligos požymiai gali būti nepraeinantis karščiavimas, labai lengvai atsirandanti kraujosruvos ar kraujavimas, labai išblyškusio žmogaus išvaizda.
- **kraujo vėžys (leukemija) (retai).** Leukemijos simptomai gali būti karščiavimas, nuovargis, dažnos infekcijos, lengvai atsirandanti kraujosruvos bei prakaitavimas naktimis.

Pastebėję bet kurį iš aukščiau paminėtų požymių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vartojant golimumabą, buvo pastebėti dar ir tokie šalutiniai poveikiai:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, gerklės skausmas ar užkimimas, sloga.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nenormalūs kepenų tyrimai (padidėję kepenų fermentų kiekiai), randami gydytojui tiriant kraujo mėginius;
- apsvaigimo jausmas;

- galvos skausmas;
- nutirpimo arba dilgčiojimo jausmas;
- paviršinės grybelinės infekcijos;
- pūlinys;
- bakterinės infekcijos (tokios kaip celiulitas);
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius;
- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius;
- teigiamas vilkligės kraujo tyrimas;
- alerginės reakcijos;
- nevirškinimas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas;
- gripas;
- bronchitas;
- sinusų infekcija;
- pūslelinė;
- aukštas kraujospūdis;
- karščiavimas;
- astma, dusulys, švokštimas;
- skrandžio ir žarnyno sutrikimai, tarp jų skrandžio sienelės ir žarnų uždegimas, kuris gali sukelti karščiavimą;
- burnos skausmas ir opelės;
- injekcijos vietos reakcijos (taip pat paraudimas, sukietėjimas, skausmas, kraujosruva, niežėjimas, dilgčiojimas ir sudirginimas);
- plaukų slinkimas;
- odos bėrimas ir niežėjimas;
- nemiga;
- depresija;
- silpnumas;
- kaulų lūžiai;
- diskomfortas krūtinėje.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- inkstų infekcija;
- vėžys, įskaitant odos vėžį, arba nevėžinės išaugos arba gumbai, įskaitant odos apgamus;
- pūslės odoje;
- sunki organizme išplitusi infekcija (sepsis), kuri kartais gali pasireikšti sumažėjusiu kraujospūdžiu (septinis šokas);
- psoriazė (įskaitant delnų ir (arba) padų ir (arba) odos pūslių formą);
- mažas trombocitų skaičius;
- mažas trombocitų, raudonųjų ir baltųjų kraujo kūnelių skaičius;
- skydliaukės sutrikimai;
- cukraus kiekio kraujyje padidėjimas;
- cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas;
- pusiausvyros sutrikimai;
- regėjimo sutrikimai;
- akies uždegimas (konjunktyvitas);
- akies alergija;
- nereguliaraus širdies plakimo pojūtis;
- širdies kraujagyslių susiaurėjimas;
- kraujo krešuliai;
- paraudimas;
- vidurių užkietėjimas;
- lėtinė uždegiminė plaučių būklė;

- rūgšties atpylimas;
- tulžies pūslės akmenys;
- kepenų sutrikimai;
- krūties sutrikimai;
- menstruacijų sutrikimai.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- kaulų čiulpų negebėjimas pagaminti kraujo ląstelių;
- labai sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius;
- sąnarių ar aplinkinių audinių infekcija;
- pablogėjęs gijimas;
- vidaus organų kraujagyslių uždegimas;
- leukemija;
- melanoma (tam tikro tipo odos vėžys);
- Merkel'io ląstelių karcinoma (tam tikro tipo odos vėžys);
- lichenoidinės reakcijos (niežtintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje);
- pleiskanota, besilupanti oda;
- imuninis sutrikimas, galintis paveikti Jūsų plaučius, odą ar limfinius mazgus (dažniausiai pasireiškia kaip sarkoidozė);
- rankų ir kojų pirštų spalvos pakitimas ir skausmas;
- skonio sutrikimai;
- šlapimo pūslės sutrikimai;
- inkstų sutrikimai;
- odos kraujagyslių uždegimas, kuris pasireiškia išbėrimu.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- retas kraujo vėžys (hepatospleninė T-ląstelių limfoma), kuriuo serga dažniausia jauni žmonės;
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) - 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai;
- ligos, vadinamos dermatomiozitu (pasireiškia odos išbėrimu ir raumenų silpnumu), pasunkėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Gotenfia

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Šį vaistą vieną kartą taip pat galima laikyti ne šaldytuve ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 15 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko. Ant dėžutės užrašykite naują tinkamumo laiką, nuroydamis metus, mėnesį ir dieną (neviršijant 15 dienų nuo vaisto išėmimo iš šaldytuvo datos). Jeigu vaistas sušilo iki kambario temperatūros, jo negalima

grąžinti į šaldytuvą. Jeigu vaistas nebuvo suvartotas iki naujos tinkamumo laiko datos arba ant dėžutės išspausdintos tinkamumo laiko datos (priklausomai nuo to, kuri data ankstesnė), šį vaistą reikia išmesti.

Jeigu pastebite, kad skystis nėra skaidrus ar gelsvas, yra drumstas, jame yra priemaišų, tuomet šio vaisto nevartokite.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Gotenfia sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra golimumabas. Viename 0,5 ml užpildytame švirkšte yra 50 mg golimumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas monohidratas, trehalozė, polisorbato 80 (E433) ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos apie polisorbato 80 pateikiama 2 skyriuje.

Gotenfia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Gotenfia tiekiamas injekcinio tirpalo pavidalu vienkartinio vartojimo užpildytais švirkštais.

Gotenfia tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 užpildytas švirkštas ir 3 užpildyti švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Tirpalas yra skaidrus arba truputį opalinis ir bespalvis arba gelsvas. Nevartokite Gotenfia, jei tirpalo spalva pakitusi, jis yra drumzlinas ar matosi priemaišų dalelės.

Registruotojas ir gamintojas

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Tel: +30 2106664667

España

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

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

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

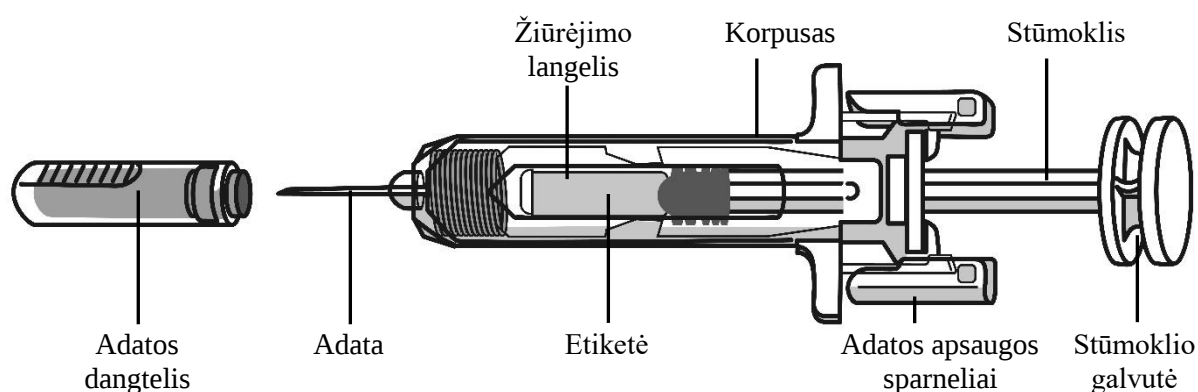
VARTOJIMO INSTRUKCIJOS

Jei norėtumėte susileisti Gotenfia, sveikatos priežiūros specialistas Jus turi apmokyti, kaip paruošti injekciją ir susileisti. Jei Jūs nebuvote apmokytas, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką, kad būtų paskirtas mokymų sesijos laikas.

Šioje instrukcijoje:

1. Užpildyto švirkšto paruošimas vartojimui
2. Injekcijos vietos pasirinkimas ir paruošimas
3. Vaisto suleidimas
4. Po suleidimo

Toliau esančioje diagramoje (žr. 1 pav.) matosi, kaip atrodo užpildytas švirkštas.



1 pav.

1. Užpildyto švirkšto paruošimas vartojimui

Užpildytą švirkštą laikykite už švirkšto korpuso

- Nelaikykite už stūmoklio galvutės, stūmoklio, adatos apsaugos sparnelių ar adatos dangtelio.
- Niekada stūmoklio netraukite atgal.
- Niekada nepurtykite užpildyto švirkšto.
- Nenuimkite adatos dangtelio nuo užpildyto švirkšto, kol nenurodyta tai padaryti.

Patikrinkite užpildytų švirkštų skaičių

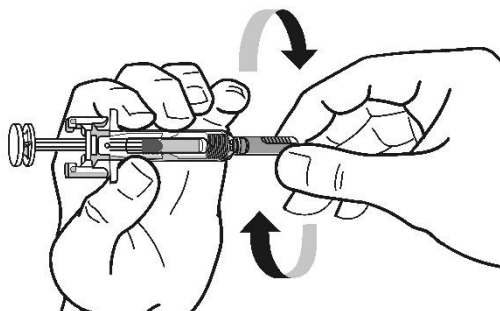
Patikrinkite užpildytus švirkštus ir įsitikinkite, kad:

- užpildytų švirkštų skaičius ir stiprumas yra teisingi;
 - jeigu Jūsų dozė yra 50 mg, gausite vieną 50 mg užpildytą švirkštą;
 - jeigu Jūsų dozė yra 100 mg, gausite du 50 mg stiprumo užpildytus švirkštus ir turėsite susileisti dvi injekcijas. Pasirinkite joms dvi skirtingas kūno vietas (pvz., viena injekcija į dešiniąją šlaunį, o kita injekcija į kairiąją šlaunį) ir susileiskite abi injekcijas vieną po kitos.
 - jeigu Jūsų dozė yra 200 mg, gausite keturis 50 mg užpildytus švirkštus ir turėsite susileisti keturias injekcijas. Pasirinkite joms skirtingas kūno vietas ir susileiskite šias injekcijas vieną po kitos.

Patikrinkite tinkamumo laiką (žr. 2 pav.)

- Patikrinkite atspausdintą ar užrašytą ant dėžutės tinkamumo laiką.
- Patikrinkite ant etiketės tinkamumo laiką (nurodytą po „EXP“), žiūrėdami pro žiūrėjimo langelį, esantį užpildyto švirkšto korpuso.
- Jei per žiūrėjimo langelį tinkamumo laiko nematote, užpildytą švirkštą laikykite už korpuso ir sukite adatos dangtelį, kad tinkamumo laikas pasirodytų žiūrėjimo langelyje.

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jei tinkamumo laikas yra pasibaigęs. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės atspausdinto tinkamumo laiko mėnesio dienos. Pagalbos kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.



2 pav.

Palaukite 30 minučių, kad užpildytas švirkštas sušiltų iki kambario temperatūros

- Tinkamos injekcijos užtikrinimui, išėmę iš dėžutės, užpildytą švirkštą 30 minučių palikite kambario temperatūroje vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Nešildykite užpildyto švirkšto jokiais kitais būdais (pvz., nešildykite mikrobangų krosnelėje arba karštame vandenyje).

Nenuimkite užpildyto švirkšto adatos apsaugos, kol švirkštas šyla iki kambario temperatūros.

Pasiruoškite kitas priemones

Kol laukiate, galite pasiruošti kitas priemones – alkoholiu suvilgytą tamponą, vatos gumulėlį ar marlę ir konteinerį aštriems daiktams laikyti.

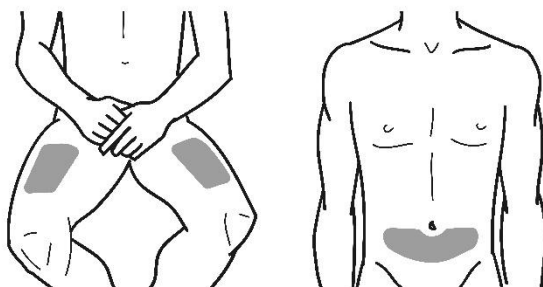
Patikrinkite užpildytame švirkšte esantį skystį

- Užpildytą švirkštą laikykite už jo korpuso uždengta adata žemyn.
- Pažiūrėkite į skystį per užpildyto švirkšto žiūrėjimo langelį ir įsitikinkite, ar jis yra skaidrus arba truputį opalinis ir bespalvis arba gelsvas.
- Jei per žiūrėjimo langelį skysčio nematote, užpildytą švirkštą laikykite už jo korpuso ir sukite adatos dangtelį, kad tirpalas pasirodytų žiūrėjimo langelyje (žr. 2 pav.).

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jei skystis yra kitokios spalvos, drumstas ar jame yra didesnių dalelių. Jei taip atsitinka, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

2. Injekcijos vietos pasirinkimas ir paruošimas (žr. 3 paveikslėlį)

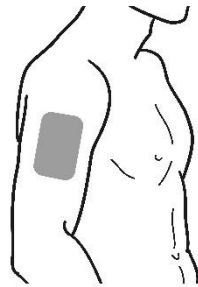
- Jūs dažniausiai vaistą leidžiate į priekinę vidurinę šlaunies dalį.
- Taip pat galima leisti į apatinę pilvo dalį žemiau bambos, išskyrus maždaug 5 cm po pat bamba.
- Negalima leisti į tas vietas, kur oda yra jautri, yra kraujosruvų, raudona, pleiskanota, kieta ar yra randų ar strijų.
- Jeigu vienu kartu reikia susileisti keletą injekcijų, jos turi būti leidžiamos į skirtingas kūno vietas.



3 pav.

Injekcijos vietos parinkimas slaugytojams (žr. 4 pav.)

- Jei slaugytojas Jums leidžia injekciją, jie taip pat gali leisti į žasto išorinę pusę.
- Galima leisti į visas minėtas kūno vietas, neatsižvelgiant į kūno tipą ar dydį.



4 pav.

Injekcijos vietos paruošimas

- Gerai nusiplaukite rankas su muilu ir šiltu vandeniu.
 - Nuvalykite injekcijos vietą su alkoholiu suvilgytu tamponu.
 - Leiskite odai nudžiūti prieš leidžiant. Švarios vietos nevėduokite ir nepūskite.
- Nebelieskite tos vietos prieš leidžiant.

3. Vaisto suleidimas

Adatos dangtelio negalima nuimti tol, kol Jūs nesate pasiruošę leisti vaisto. Nuėmus adatos dangtelį, vaistas turi būti suleistas per 5 min.

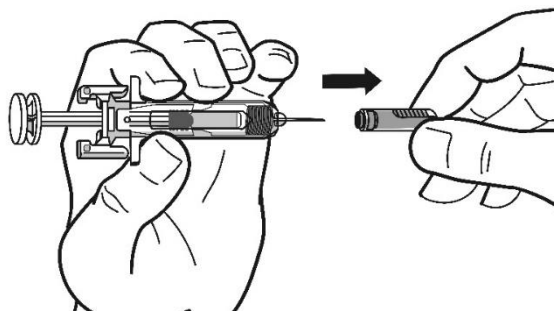
Nuimant adatos dangtelį, nelieskite stūmoklio.

Nuimkite adatos dangtelį (žr. 5 pav.)

- Kai esate pasiruošę leisti, viena ranka laikykite užpildyto švirkšto korpusą.
- Tiesiai patraukite adatos dangtelį ir jį po vaisto suleidimo išmeskite. Tai darydami nelieskite stūmoklio.
- Užpildytame švirkšte galite pastebėti oro burbuliuką arba skysčio lašą ant adatos galo. Tai normalu ir jų pašalinti nereikia.
- Nuėmus adatos dangtelį, greitai suleiskite dozę.

Nelieskite adatos ir ja neprisilieskite jokio paviršiaus.

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jei jis nukrito būdamas be adatos dangtelio. Jei taip atsitinka, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.



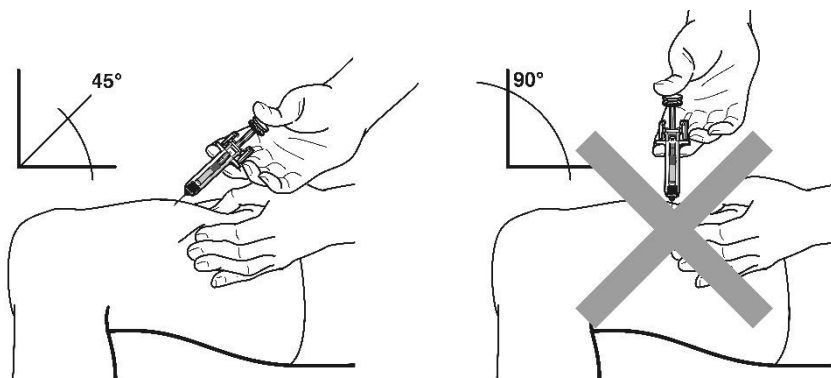
5 pav.

Užpildyto švirkšto padėtis leidžiant

- Užpildyto švirkšto korpusą laikykite viena ranka tarp viduriniojo bei rodomojo piršto ir uždėkite nykštį ant stūmoklio galvutės viršaus, o kita ranka švelniai suimkite anksčiau nuvalytą odą. Laikykite tvirtai. Niekada nepatraukite stūmoklio atgal.

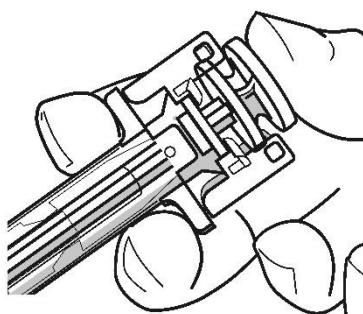
Suleiskite vaistą

- Pridėkite adatą apytikriai 45° kampu prie suimtos odos. Vienu greitu judesiu įbeskite adatą pro odą, kiek ji telpa (žr. 6 pav.).



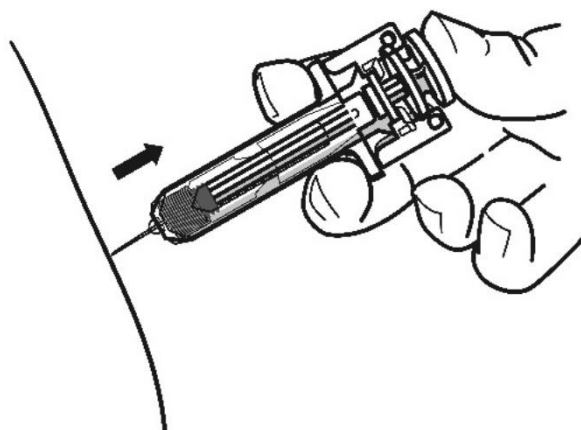
6 pav.

- Visą vaistą suleiskite stumdami stūmoklį, kol stūmoklio galvutė atsiduria tarp adatos apsaugos sparnelių (žr. 7 pav.).



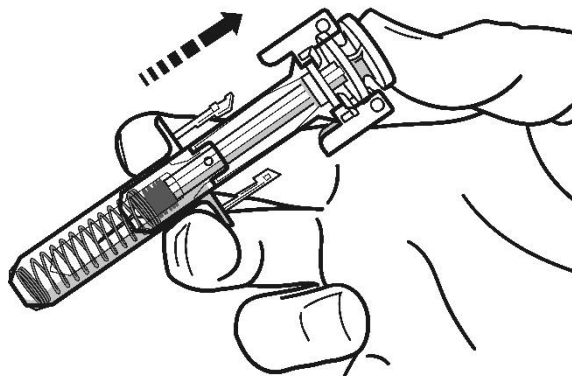
7 pav.

- Kai stūmoklis sustumtas tiek, kiek galima, toliau spauskite stūmoklio galvutę ir iš odos ištraukite adatą (žr. 8 pav.).



8 pav.

- Lėtai nuimkite nykštį nuo stūmoklio galvutės ir leiskite tuščiam švirkštui judėti, kol visa adata bus uždengta adatos apsauga, kaip parodyta 9 pav.



9 pav.

4. Po suleidimo

Panaudokite vatos gumulėlį arba marlę

- Injekcijos vietoje gali būti truputis kraujo arba skysčio. Tai normalu.
 - Vatos gumulėliu arba marle galite užspausti injekcijos vietą ir palaikyti 10 sekundžių.
 - Jei reikia, injekcijos vietą galite užklijuoti mažu lipniu pleistru.
- Odos netrinkite.

Išmeskite užpildytą švirkštą (žr. 10 pav.)

- Iš karto įdėkite savo užpildytą švirkštą į aštriems daiktams skirtą konteinerį. Įsitikinkite, kad konteinerį išmetate, kaip nurodė gydytojas ar slaugytojas.

Nebandykite vėl uždengti adatos.

Niekada nebandykite dar kartą panaudoti užpildytą švirkštą dėl savo pačių bei kitų saugumo ir sveikatos.

Jeigu jaučiate, kad leidžiant vaistą kažkas vyko netinkamai arba dėl to nesate tikri, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.



10 pav.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Gotenfia 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte golimumabas (*golimumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Jūsų gydytojas Jums taip pat duos Paciento kortelę, kurioje yra svarbios saugumo informacijos, kurią Jums reikia žinoti prieš pradedant gydymą ir gydant Gotenfia.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Gotenfia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Gotenfia
3. Kaip vartoti Gotenfia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Gotenfia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Gotenfia ir kam jis vartojamas

Gotenfia sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos golimumabu.

Gotenfia priklauso vaistų, vadinamų „TNF blokatoriais“, grupei. Jis vartojamas suaugusiems gydyti šias uždegimines ligas:

- reumatoidinį artritą;
- psoriazinį artritą;
- ašinį spondiloartritą, įskaitant ankilozinį spondilitą ir neradiografinį ašinį spondiloartritą;
- opinį kolitą.

Gotenfia veikia blokuodamas baltymo, vadinamo „tumoro nekrozės faktoriu alfa“ (TNF- α), poveikį. Šis baltymas dalyvauja organizmo uždegiminiuose procesuose, o jo blokavimas gali sumažinti uždegimą Jūsų organizme.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga. Jeigu Jums yra aktyvus reumatoidinis artritas, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jei atsakas, gydant tais vaistais, nepakankamai geras, Jums gali būti skiriama Gotenfia kartu su kitu vaistu, vadinamu metotreksatu, kad:

- palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus;
- sulėtintų Jūsų kaulų ir sąnarių pažeidimo greitį;
- pagerintų Jūsų fizinę funkciją.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, dažniausiai lydimą žvynelinės – uždegiminės odos ligos. Jeigu Jums yra aktyvus psoriazinis artritas, Jums pirmiausiai bus skiriami kiti vaistai. Jei atsakas, gydant tais vaistais, nepakankamai geras, Jums gali būti skiriamas Gotenfia, kad:

- palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus;
- sulėtintų Jūsų kaulų ir sąnarių pažeidimą;
- pagerintų Jūsų fizinę funkciją.

Ankilozinis spondilitas ir neradiografinis ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas ir neradiografinis ašinis spondiloartritas yra uždegiminės stuburo ligos. Jeigu sergate ankiloziiniu spondilitu arba neradiografiniu ašiniu spondiloartritu, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu atsakas gydant tais vaistais būtų nepakankamai geras, Jums gali būti skiriamas Gotenfia, kad:

- palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus;
- pagerintų Jūsų fizinę funkciją.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė storosios žarnos liga. Jeigu sergate opiniu kolitu, iš pradžių Jūs vartosite kitokius vaistus. Jeigu atsakas į gydymą šiais vaistais nebus pakankamas, ligos gydymui Jums bus paskirtas Gotenfia.

2. Kas žinotina prieš vartojant Gotenfia

Gotenfia vartoti DRAUDŽIAMA

- jeigu yra alergija golimumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate tuberkulioze (TB) ar kita sunkia infekcija;
- jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas.

Jei nesate tikri, ar visa tai, kas išvardyta aukščiau, Jums tinka, prieš vartodami Gotenfia pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Gotenfia.

Infekcijos

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums jau yra infekcija arba atsiranda bet kokie infekcijos simptomai gydant ar baigus gydymą Gotenfia. Infekcijos simptomai yra karščiavimas, kosulys, dusulys, į gripą panašūs simptomai, viduriavimas, žaizdos, dantų problemos ar deginimo pojūtis šlapinant.

- Vartojant Gotenfia, Jūs galite būti imlesnis infekcijoms.
- Infekcijos gali progresuoti greičiau ir gali būti sunkesnės. Be to, gali iš naujo pasireikšti buvusios infekcijos.

Tuberkuliozė (TB)

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei gydymo metu arba baigus gydymą, atsiranda TB simptomų. TB simptomai yra nepraeinantis kosulys, svorio netekimas, nuovargis, karščiavimas arba naktinis prakaitavimas.

- Buvo gauta pranešimų apie TB atvejus pacientams, gydytiems golimumabu, retais atvejais ir apie pacientus, jau gydomus vaistais nuo TB. Jūsų gydytojas patikrins, ar nesergate TB. Jūsų gydytojas įrašys šiuos tyrimus į Paciento kortelę.
- Labai svarbu, kad Jūs pasakytumėte savo gydytojui, jei kada nors sirgote TB arba turėjote artimą kontaktą su asmeniu, kuris sirgo TB.
- Jei Jūsų gydytojas mano, kad Jums yra TB rizika, Jūs galite būti gydomas vaistais nuo TB prieš pradėdami vartoti Gotenfia.

Hepatito B virusas (HBV)

- Prieš vartodami Gotenfia, pasakykite savo gydytojui, jei Jūs esate HBV nešiotas arba sergate ar sirgote hepatitu B;
- Jeigu manote, kad Jums galėtų kilti pavojus užsikrėsti HBV, pasakykite savo gydytojui;
- Gydytojas ištirs Jus dėl HBV infekcijos;
- Gydytas TNF blokatoriais, tokiais kaip Gotenfia, gali sukelti HBV atsinaujinimą pacientams, nešiojantiems šį virusą, kuris, kai kuriais atvejais, gali būti pavojingas gyvybei.

Invazinės grybelinės infekcijos

Jei gyvenote arba keliavote po regionus, kur infekcijos, sukeltos specifinių tipų grybelių, galinčių paveikti plaučius ar kitas kūno dalis (vadinamos histoplazmoze, koksidioidomikoze ar blastomikoze) yra dažnos, nedelsiant pasakykite savo gydytojui. Paklauskite savo gydytojo, jei nežinote, ar šios infekcijos yra dažnos regione, kuriame gyvenote arba keliavote.

Vėžys ir limfoma

Prieš pradėdami vartoti Gotenfia, pasakykite gydytojui, jei Jums kada nors buvo diagnozuota limfoma (kraujo vėžio tipas) ar koks kitas vėžys.

- Jei vartojate Gotenfia ar kitus TNF blokatorius, Jums gali padidėti limfomos ar kito vėžio atsiradimo rizika.
- Pacientams, sergantiems sunkiu reumatoidiniu artritu ir kitomis uždegiminėmis ligomis ir kuriems liga ilgai tęsiasi, limfomos atsiradimo rizika gali būti didesnė nei vidutinė.
- Yra pasitaikę vėžio, įskaitant neįprastus tipus, atvejų vaikų ir paauglių, vartojančių TNF blokatorius, tarpe. Kai kurie atvejai buvo mirtini.
- Kitais TNF blokuojančiais vaistais gydytiems pacientams yra pastebėti reti specifinės ir sunkios limfomos atvejai, vadinami hepatosplenine T ląstelių limfoma. Dauguma šių pacientų buvo paaugliai arba jauni suaugę vyrai. Šio tipo vėžys dažniausiai baigiasi mirtimi. Beveik visi šie pacientai taip pat vartojo vaistų, vadinamų azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Pasakykite gydytojui, jeigu kartu su Gotenfia vartojate azatioprino arba 6-merkaptopurino.
- Pacientams, kurie serga sunkia nepraeinančia astma, lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) arba daug rūko, bei gydomiems Gotenfia, padidėja vėžio rizika. Jei sergate sunkia nepraeinančia astma, LOPL ar daug rūkote, turite aptarti su gydytoju, ar gydymas TNF blokatoriais Jums yra tinkamas.
- Kai kurie golimumabu gydyti pacientai susirgo tam tikros formos odos vėžiu. Gydomo metu arba po jo pabaigos pastebėję bet kokių odos išvaizdos pokyčių ar išaugų ant odos, pasakykite savo gydytojui.

Širdies nepakankamumas

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškia nauji ar pablogėja esami širdies nepakankamumo simptomai. Širdies nepakankamumo simptomai yra dusulys arba pėdų sutinimas.

- Vartojant TNF blokatorius, įskaitant golimumabą, buvo gauta pranešimų apie naujus ar pasunkėjusio stazinio širdies nepakankamumo atvejus. Kai kurie iš jų baigėsi pacientų mirtimi.
- Jei Jums yra lengvas širdies sutrikimas ir esate gydomas Gotenfia, gydytojas turi Jus atidžiai stebėti.

Nervų sistemos liga

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums kada nors buvo diagnozuota ar atsirado demielinizuojančios ligos, pvz., išsėtinės sklerozės, simptomai. Simptomai yra regėjimo pakitimai, silpnumas rankose ar kojose, bet kurios kūno dalies sustingimas ar dilgčiojimas. Gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Gotenfia.

Operacijos ar dantų procedūros

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums bus atliekamos bet kokios operacijos ar dantų procedūros.
- Procedūrą atliekančiam chirurgui ar odontologui pasakykite, kad vartojate Gotenfia parodydami jiems Paciento kortelę.

Autoimuninė liga

Pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia ligos, vadinamos vilklige, simptomai. Simptomai yra nepraėjantis bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ir nuovargis.

- Retais atvejais žmonėms, gydytiems TNF blokatoriais, išsivystė vilkligė.

Kraujo ligos

Kai kurių pacientų organizme gali pasigaminti nepakankamai kraujo kūnelių, kurie padeda kovoti su infekcijomis ar padeda kraujui krešėti. Jei Jums atsiranda nepraėjantis karščiavimas, kraujosruva ar kraujavimas arba jei atrodote labai išbalę, nedelsiant skambinkite savo gydytojui. Jūsų gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą.

Jei nesate tikri, ar visa, kas išvardyta anksčiau, Jums tinka, prieš vartodami Gotenfia pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Skiepai

Pasakykite savo gydytojui, jei Jūs buvote paskiepytas ar turite būti skiepijamas.

- Vartojant Gotenfia, Jūs negalite būti skiepijamas tam tikromis (gyvomis) vakcinomis.
- Kai kurios vakcinos gali sukelti infekcijas. Jeigu vartosite Gotenfia nėštumo metu, Jūsų naujagimiui maždaug šešis mėnesius po paskutinės nėštumo metu suvartotos dozės gali būti padidėjęs infekcijų pavojus. Būtinai pasakykite savo vaiko gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui, kad vartojate Gotenfia, ir jis nuspręs, kada reikės Jūsų vaiką skiepyti tam tikra vakcina.

Infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu neseniai buvote gydytas arba Jus planuojama gydyti infekcinės kilmės vaistine medžiaga (pvz., BCG, kurią instiliuojant gydomas vėžys).

Alerginės reakcijos

Jeigu pavartojus Gotenfia Jums išsivystė alerginės reakcijos simptomai, nedelsdami pasakykite savo gydytojui. Alerginės reakcijos simptomai gali būti veido, lūpų, burnos ar gerklės patinimas, galintis pasunkinti kvėpavimą ar rijimą, odos išbėrimas, dilgėlinė, rankų, pėdų ar kulkšnių patinimas.

- Kai kurios iš šių reakcijų gali būti sunkios arba, retai, pavojingos gyvybei.
- Kai kurios iš šių reakcijų pasireiškė po pirmojo Gotenfia pavartojimo.

Vaikams ir paaugliams

Gotenfia 100 mg nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems nei 18 metų).

Kiti vaistai ir Gotenfia

- Jeigu vartojate, neseniai vartojote ar galbūt vartosite kitų vaistų, tarp jų bet kokių vaistų reumatoidiniam artritui, psoriaziniam artritui, ankilozuojančiam spondilitui, neradiografiniam ašiniam spondiloartritui ar opiniam kolitui gydyti, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Negalima vartoti Gotenfia kartu su vaistais, kurių veikliosios medžiagos yra anakinra arba abataceptas. Šie vaistai vartojami gydyti reumatinės ligos.
- Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, kurie veikia Jūsų imuninę sistemą, pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui.
- Gydymo Gotenfia metu Jūs negalima skiepyti tam tikromis (gyvomis) vakcinomis.

Jei nesate tikri, ar visa, kas išvardyta anksčiau, Jums tinka, prieš vartodami Gotenfia pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš pradėdami vartoti Gotenfia, pasitarkite su gydytoju, jeigu:

- esate nėščia arba planuojate pastoti vartojant Gotenfia. Turima nedaug informacijos apie šio vaisto poveikį nėščioms moterims. Jei Jūs esate gydoma Gotenfia, Jūs turite vengti pastoti

- vartojant tinkamą kontracepciją gydymo metu ir mažiausiai 6 mėnesius po paskutinės Gotenfia injekcijos. Gotenfia nėštumo metu turi būti vartojamas tik tuomet, jeigu tai tikrai reikalinga.
- Prieš pradėdant žindyti turi būti praėję mažiausiai 6 mėnesiai po paskutinio gydymo Gotenfia. Jūs turite nustoti žindyti, jei Jums bus skiriamas Gotenfia.
 - Jeigu vartosite Gotenfia nėštumo metu, Jūsų naujagimiui gali būti padidėjęs infekcijų pavojus. Būtinai pasakykite prieš skiepijant savo vaiko gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui, kad vartojate Gotenfia (daugiau informacijos rasite skyriuje apie skiepijimą).

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Golimumabas Jūsų gebėjimą vairuoti ir naudotis įrankiais ar mechanizmais veikia silpnai. Nepaisant to, pavartojus Gotenfia, gali atsirasti svaigulys. Jei taip atsitinka, nevairuokite ar nenaudokite jokių įrankių arba mechanizmų.

Gotenfia sudėtyje yra latekso ir polisorbato 80

Jautrumas lateksui

Dalyje užpildyto švirkšto, adatos dangtelio sudėtyje, yra latekso. Prieš pradėdant vartoti Gotenfia, pasitarkite su gydytoju, nes lateksas gali sukelti sunkias alergines reakcijas, jei Jūs ar Jūsų globėjas yra alergiškas lateksui.

Gotenfia sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekvienoje šio vaisto 100 mg (1 ml) dozėje yra 0,2 mg polisorbato 80. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Gotenfia

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek Gotenfia skiriama

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozinį spondilitą ir neradiografinį ašinį spondiloartritą

- Rekomenduojama dozė yra 50 mg kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.
- Pasitarkite su gydytoju, jei vartojate ketvirtą dozę. Jūsų gydytojas nuspręs, ar gydymą Gotenfia toliau tęsti.
 - Jei sveriate daugiau nei 100 kg, dozė gali būti padidinta iki 100 mg (1 užpildyto švirkšto turinys) kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.

Opinis kolitas

- Kiek įprastai reikia vartoti šio vaisto, yra nurodyta žemiau pateiktoje lentelėje.

Pradinis gydymas	Pradinė 200 mg (2 užpildytų švirkštų turinys) dozė, po jos praėjus 2 savaitėms 100 mg (1 užpildytų švirkšto turinys) dozė
Palaikomasis gydymas	• Mažiau kaip 80 kg sveriantiems pacientams leidžiama 50 mg (vartojamas 50 mg užpildyto švirkšto turinys) praėjus 4 savaitėms po prieš tai buvusios dozės, toliau leidžiama kas 4 savaites. Atsižvelgdamas į Gotenfia poveikį Jums, gydytojas gali paskirti 100 mg dozę (t. y. vieno užpildyto švirkšto turinį). • 80 kg ar daugiau sveriantiems pacientams leidžiama 100 mg (1 užpildyto švirkšto turinys) praėjus 4 savaitėms po prieš tai buvusios dozės, toliau leidžiama kas 4 savaites.

Kaip Gotenfia vartojamas

- Gotenfia vartojamas injekcijomis po oda.
- Pradžioje Jūsų gydytojas arba slaugytoja gali suleisti Gotenfia. Tačiau, Jūs ir Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad Jūs galite susileisti Gotenfia. Tuo atveju, Jūs būsite apmokytas, kaip susileisti Gotenfia.

Pasitarkite su gydytoju, jei turite bet kokių klausimų, susijusių su injekcijos susileidimu. Šio lapelio pabaigoje rasite išsamias „Vartojimo instrukcijas“.

Pavartojus per didelę Gotenfia dozę

Jei Jūs pavartojote arba Jums buvo suleista per daug Gotenfia (vieną kartą per daug susileidus ar per dažnai), nedelsiant pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Visada su savimi pasiimkite išorinę pakuotę, net jei ji tuščia, ir pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Gotenfia

Jei planuotą dieną pamiršote susileisti Gotenfia, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite.

Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Kada leisti kitą dozę:

- Jei pavėlavote mažiau nei 2 savaites, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite, ir laikykitės iš pradžių nustatyto grafiko.
- Jei pavėlavote daugiau nei 2 savaites, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite, ir pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, kada Jums reikia susileisti kitą dozę.

Jei nesate tikri, ką daryti, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nustojus vartoti Gotenfia

Jei svarstote nutraukti Gotenfia vartojimą, pirmiausia pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kuriems pacientams gali pasireikšti sunkūs nepageidaujami reiškiniai ir gali reikėti gydymo. Vartojantiems 100 mg dozę kyla didesnis kai kurių šalutinių reiškinių pavojus, lyginant su vartojančiais 50 mg dozę pacientais. Nepageidaujami reiškiniai gali pasireikšti praėjus keliems mėnesiams po paskutinės injekcijos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šiuos sunkius šalutinius Gotenfia poveikius, kurie gali būti:

- **alerginės reakcijos, kurios gali būti sunkios arba, retai, pavojingos gyvybei (retos).** Alerginės reakcijos požymiai gali būti veido, lūpų, burnos ar gerklės sutinimas, kuris gali pasunkinti rijimą ar kvėpavimą, odos išbėrimas, pūklės, rankų, kojų ar čiurnų sutinimas. Kai kurios iš šių reakcijų pasireiškė po pirmosios golimumabo injekcijos.
- **sunkios infekcijos (tarp jų TB, bakterinės infekcijos, įskaitant sunkias kraujo infekcijas ir plaučių uždegimą, sunkias grybelines infekcijas ir kitas oportunistines infekcijas) (dažnos).** Infekcijos požymiai gali būti karščiavimas, nuovargis, (nepraeinantis) kosulys, dusulys, į gripą panašūs simptomai, svorio netekimas, naktinis prakaitavimas, viduriavimas, žaizdos, dantų problemos ir deginimo pojūtis šlapinantis.
- **hepatito B viruso infekcijos pakartotinis suaktyvėjimas, jeigu Jūs esate viruso nešiotojas arba anksčiau esate sirgęs hepatitu B (reti).** Požymiai gali būti odos ir akių pageltimas, tamsiai rudos spalvos šlapimas, dešinės pilvo pusės skausmas, karščiavimas, pykinimas, vėmimas ir labai didelio nuovargio pojūtis.

- **nervų sistemos liga, tokia kaip išsėtinė sklerozė (retai).** Nervų sistemos ligos požymiai gali būti regėjimo pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas, bet kurios kūno dalies nutirpimas ar dilgsėjimas.
- **limfmazgių vėžys (limfoma) (retai).** Limfomos požymiai gali būti limfmazgių patinimas, kūno svorio kritimas ar karščiavimas.
- **širdies nepakankamumas (retai).** Širdies nepakankamumo požymiai gali būti dusulys ar pėdų patinimas.
- **imunitinės sistemos sutrikimų požymiai, vadinami:**
 - **vilkligė (retai).** Simptomai gali būti sąnarių skausmas arba skruostų ar rankų bėrimas, kuris yra jautrus saulei;
 - **sarkoidoze (retai).** Simptomai gali būti nuolatinis kosulys, dusulys, krūtinės skausmas, karščiavimas, limfmazgių patinimas, kūno svorio mažėjimas, bėrimai odoje ar matomo vaizdo neryškumas.
- **smulkiųjų kraujagyslių patinimas (vaskulitas) (retai).** Simptomai gali būti karščiavimas, galvos skausmas, kūno svorio mažėjimas, prakaitavimas naktimis, bėrimas ir nervų sistemos sutrikimai, tokie kaip nutirpimas ir dilgsėjimo pojūtis.
- **odos vėžys (nedažnai).** Odos vėžio simptomai gali būti Jūsų odos išvaizdos pokyčiai arba išaugos odoje.
- **kraujo liga (dažnai).** Kraujo ligos požymiai gali būti nepraeinantis karščiavimas, labai lengvai atsirandančios kraujosruvos ar kraujavimas, labai išblyškusio žmogaus išvaizda.
- **kraujo vėžys (leukemija) (retai).** Leukemijos simptomai gali būti karščiavimas, nuovargis, dažnos infekcijos, lengvai atsirandančios kraujosruvos bei prakaitavimas naktimis.

Pastebėję bet kurį iš aukščiau paminėtų požymių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vartojant golimumabą, buvo pastebėti dar ir tokie šalutiniai poveikiai:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, gerklės skausmas ar užkimimas, sloga.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nenormalūs kepenų tyrimai (padidėję kepenų fermentų kiekiai), randami gydytojui tiriant kraujo mėginius;
- apsvaigimo jausmas;
- galvos skausmas;
- nutirpimo arba dilgčiojimo jausmas;
- paviršinės grybelinės infekcijos;
- pūlinys;
- bakterinės infekcijos (tokios kaip celiulitas);
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius;
- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius;
- teigiamas vilkligės kraujo tyrimas;
- alerginės reakcijos;
- nevirškinimas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas;
- gripas;
- bronchitas;
- sinusų infekcija;
- pūslelinė;
- aukštas kraujospūdis;
- karščiavimas;
- astma, dusulys, švokštimas;
- skrandžio ir žarnyno sutrikimai, tarp jų skrandžio sienelės ir žarnų uždegimas, kuris gali sukelti karščiavimą;
- burnos skausmas ir opelės;

- injekcijos vietos reakcijos (taip pat paraudimas, sukietėjimas, skausmas, kraujosruva, niežėjimas, dilgčiojimas ir sudirginimas);
- plaukų slinkimas;
- odos bėrimas ir niežėjimas;
- nemiga;
- depresija;
- silpnumas;
- kaulų lūžiai;
- diskomfortas krūtinėje.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- inkstų infekcija;
- vėžys, įskaitant odos vėžį, arba nevėžinės išaugos arba gumbai, įskaitant odos apgamus;
- pūslės odoje;
- sunki organizme išplitusi infekcija (sepsis), kuri kartais gali pasireikšti sumažėjusiu kraujospūdžiu (septinis šokas);
- psoriazė (įskaitant delnų ir (arba) padų ir (arba) odos pūslių formą);
- mažas trombocitų skaičius;
- mažas trombocitų, raudonųjų ir baltųjų kraujo kūnelių skaičius;
- skydliaukės sutrikimai;
- cukraus kiekio kraujyje padidėjimas;
- cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas;
- pusiausvyros sutrikimai;
- regėjimo sutrikimai;
- akies uždegimas (konjunktyvitas);
- akies alergija;
- nereguliaraus širdies plakimo pojūtis;
- širdies kraujagyslių susiaurėjimas;
- kraujo krešuliai;
- paraudimas;
- vidurių užkietėjimas;
- lėtinė uždegiminė plaučių būklė;
- rūgšties atpylimas;
- tulžies pūslės akmenys;
- kepenų sutrikimai;
- krūties sutrikimai;
- menstruacijų sutrikimai.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- kaulų čiulpų negebėjimas pagaminti kraujo ląstelių;
- labai sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius;
- sąnarių ar aplinkinių audinių infekcija;
- pablogėjęs gijimas;
- vidaus organų kraujagyslių uždegimas;
- leukemija;
- melanoma (tam tikro tipo odos vėžys);
- Merkel'io ląstelių karcinoma (tam tikro tipo odos vėžys);
- lichenoidinės reakcijos (niežintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje);
- pleiskanota, besilupanti oda;
- imuninis sutrikimas, galintis paveikti Jūsų plaučius, odą ar limfinius mazgus (dažniausiai pasireiškia kaip sarkoidozė);
- rankų ir kojų pirštų spalvos pakitimas ir skausmas;
- skonio sutrikimai;

- šlapimo pūslės sutrikimai;
- inkstų sutrikimai;
- odos kraujagyslių uždegimas, kuris pasireiškia išbėrimu.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- retas kraujo vėžys (hepatospleninė T-ląstelių limfoma), kuriuo serga dažniausia jauni žmonės;
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) - 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai;
- ligos, vadinamos dermatomiozitu (pasireiškia odos išbėrimu ir raumenų silpnumu), pasunkėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Gotenfia

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Šį vaistą vieną kartą taip pat galima laikyti ne šaldytuve ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 15 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko. Ant dėžutės užrašykite naują tinkamumo laiką, nurodydami metus, mėnesį ir dieną (neviršijant 15 dienų nuo vaisto išėmimo iš šaldytuvo datos). Jeigu vaistas sušilo iki kambario temperatūros, jo negalima grąžinti į šaldytuvą. Jeigu vaistas nebuvo suvartotas iki naujos tinkamumo laiko datos arba ant dėžutės išspausdintos tinkamumo laiko datos (priklausomai nuo to, kuri data ankstesnė), šį vaistą reikia išmesti.

Jeigu pastebite, kad skystis nėra skaidrus ar gelsvas, yra drumstas, jame yra priemaišų, tuomet šio vaisto nevartokite.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Gotenfia sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra golimumabas. Viename 1 ml užpildytame švirkšte yra 100 mg golimumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas monohidratas, trehalozė, polisorbato 80 (E433) ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos apie polisorbatą 80 pateikiama 2 skyriuje.

Gotenfia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Gotenfia tiekiamas injekcinio tirpalo pavidalu vienkartinio vartojimo užpildytais švirkštais.

Gotenfia tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 užpildytas švirkštas ir 3 užpildyti švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Tirpalas yra skaidrus arba truputį opalinis ir bespalvis arba gelsvas. Nevartokite Gotenfia, jei tirpalo spalva pakitusi, jis yra drumzlinas ar matosi priemaišų dalelės.

Registruotojas ir gamintojas

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

Hrvatska

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

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

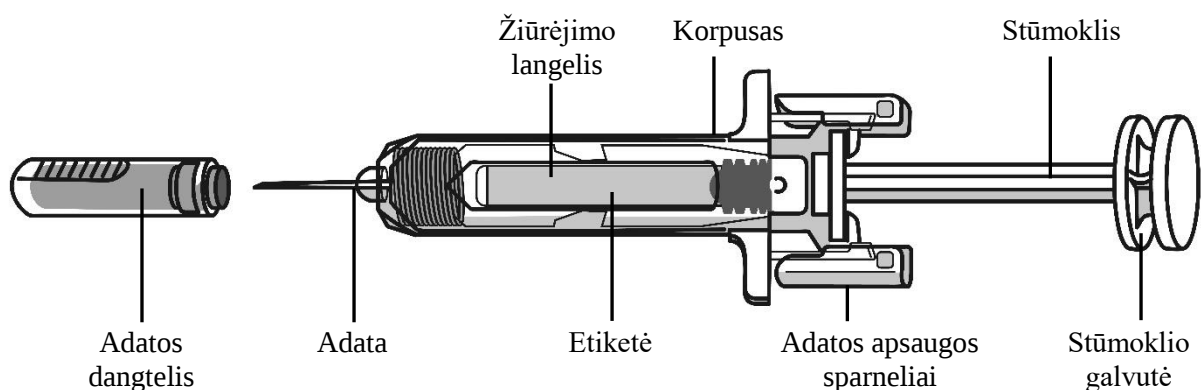
VARTOJIMO INSTRUKCIJOS

Jei norėtumėte susileisti Gotenfia, sveikatos priežiūros specialistas Jus turi apmokyti, kaip paruošti injekciją ir susileisti. Jei Jūs nebuvote apmokytas, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką, kad būtų paskirtas mokymų sesijos laikas.

Šioje instrukcijoje:

1. Užpildyto švirkšto paruošimas vartojimui
2. Injekcijos vietos pasirinkimas ir paruošimas
3. Vaisto suleidimas
4. Po suleidimo

Toliau esančioje diagramoje (žr. 1 pav.) matosi, kaip atrodo užpildytas švirkštas.



1 pav.

1. Užpildyto švirkšto paruošimas vartojimui

Užpildytą švirkštą laikykite už užpildyto švirkšto korpuso

- Nelaikykite už stūmoklio galvutės, stūmoklio, adatos apsaugos sparnelių ar adatos dangtelio.
- Niekada stūmoklio netraukite atgal.
- Niekada nepurtykite užpildyto švirkšto.
- Nenuimkite adatos dangtelio nuo užpildyto švirkšto, kol nenurodyta tai padaryti.

Patikrinkite užpildytų švirkštų skaičių

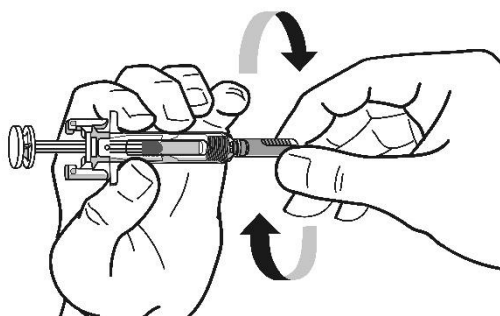
Patikrinkite užpildytus švirkštus ir įsitikinkite, kad:

- užpildytų švirkštų skaičius ir stiprumas yra teisingi;
 - jeigu Jūsų dozė yra 100 mg, gausite vieną 100 mg užpildytą švirkštą;
 - jeigu Jūsų dozė yra 200 mg, gausite du 100 mg užpildytus švirkštus ir turėsite susileisti dvi injekcijas. Pasirinkite joms skirtingas kūno vietas ir susileiskite šias injekcijas vieną po kitos.

Patikrinkite tinkamumo laiką (žr. 2 pav.)

- Patikrinkite atspausdintą ar užrašytą ant dėžutės tinkamumo laiką.
- Patikrinkite ant etiketės tinkamumo laiką (nurodytą po „EXP“), žiūrėdami pro žiūrėjimo langelį, esantį užpildyto švirkšto korpuso.
- Jei per žiūrėjimo langelį tinkamumo laiko nematote, užpildytą švirkštą laikykite už korpuso ir sukite adatos dangtelį, kad tinkamumo laikas pasirodytų žiūrėjimo langelyje.

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jei tinkamumo laikas yra pasibaigęs. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės atspausdinto tinkamumo laiko mėnesio dienos. Pagalbos kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.



2 pav.

Palaukite 30 minučių, kad užpildytas švirkštas sušiltų iki kambario temperatūros

- Tinkamos injekcijos užtikrinimui, išėmę iš dėžutės, užpildytą švirkštą 30 minučių palikite kambario temperatūroje vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Nešildykite užpildyto švirkšto jokiais kitais būdais (pvz., nešildykite mikrobangų krosnelėje arba karštame vandenyje).

Nenuimkite užpildyto švirkšto adatos apsaugos, kol švirkštas šyla iki kambario temperatūros.

Pasiruoškite kitas priemones

Kol laukiate, galite pasiruošti kitas priemones – alkoholiu suvilgytą tamponą, vatos gumulėlį ar marlę ir konteinerį aštriems daiktams laikyti.

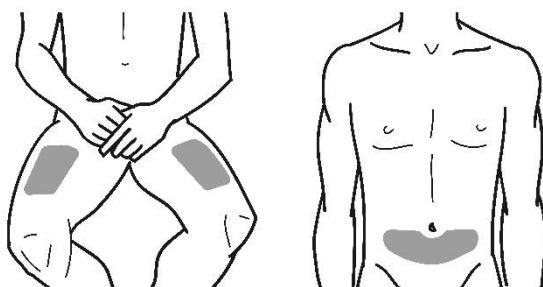
Patikrinkite užpildytame švirkšte esantį skystį

- Užpildytą švirkštą laikykite už jo korpuso uždengta adata žemyn.
- Pažiūrėkite į skystį per užpildyto švirkšto žiūrėjimo langelį ir įsitikinkite, ar jis yra skaidrus arba truputį opalinis ir bespalvis arba gelsvas.
- Jei per žiūrėjimo langelį skysčio nematote, užpildytą švirkštą laikykite už jo korpuso ir sukite adatos dangtelį, kad tirpalas pasirodytų žiūrėjimo langelyje (žr. 2 pav.).

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jei skystis yra kitokios spalvos, drumstas ar jame yra didesnių dalelių. Jei taip atsitinka, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

2. Injekcijos vietos pasirinkimas ir paruošimas (žr. 3 paveikslėlį)

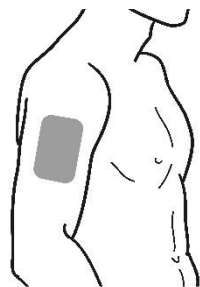
- Jūs dažniausiai vaistą leidžiate į priekinę vidurinę šlaunies dalį.
- Taip pat galima leisti į apatinę pilvo dalį žemiau bambos, išskyrus maždaug 5 cm po pat bambą.
- Negalima leisti į tas vietas, kur oda yra jautri, yra kraujosruvų, raudona, pleiskanota, kieta ar yra randų ar strijų.
- Jeigu vienu kartu reikia susileisti keletą injekcijų, jos turi būti leidžiamos į skirtingas kūno vietas.



3 pav.

Injekcijos vietos parinkimas slaugytojams (žr. 4 pav.)

- Jei slaugytojas Jums leidžia injekciją, jie taip pat gali leisti į žasto išorinę pusę.
- Galima leisti į visas minėtas kūno vietas, neatsižvelgiant į kūno tipą ar dydį.



4 pav.

Injekcijos vietos paruošimas

- Gerai nusiplaukite rankas su muilu ir šiltu vandeniu.
- Nuvalykite injekcijos vietą su alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Leiskite odai nudžiūti prieš leidžiant. Švarios vietos nevėduokite ir nepūskite. Nebelieskite tos vietos prieš leidžiant.

3. Vaisto suleidimas

Adatos dangtelio negalima nuimti tol, kol Jūs nesate pasiruošę leisti vaisto. Nuėmus adatos dangtelį, vaistas turi būti suleistas per 5 min.

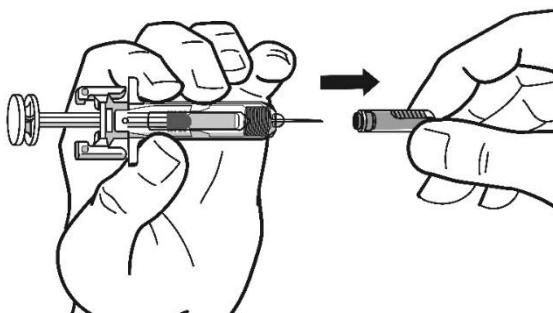
Nuimant adatos dangtelį, nelieskite stūmoklio.

Nuimkite adatos dangtelį (žr. 5 pav.)

- Kai esate pasiruošę leisti, viena ranka laikykite užpildyto švirkšto korpusą.
- Tiesiai patraukite adatos dangtelį ir jį po vaisto suleidimo išmeskite. Tai darydami nelieskite stūmoklio.
- Užpildytame švirkšte galite pastebėti oro burbuliuką arba skysčio lašą ant adatos galo. Tai normalu ir jų pašalinti nereikia.
- Nuėmus adatos dangtelį, greitai suleiskite dozę.

Nelieskite adatos ir ja neprisilieskite jokio paviršiaus.

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jei jis nukrito būdamas be adatos dangtelio. Jei taip atsitinka, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.



5 pav.

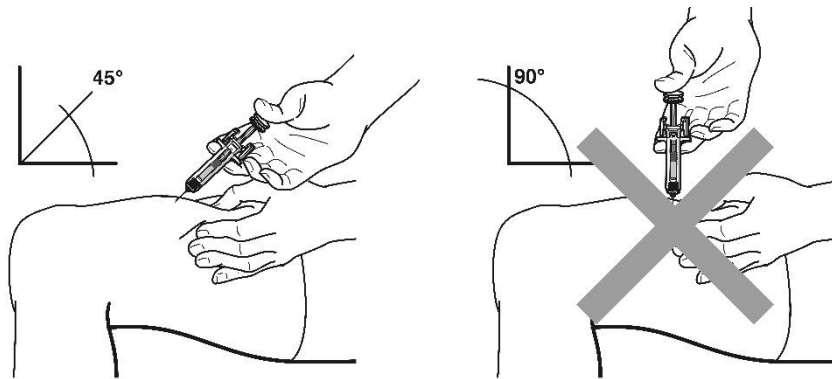
Užpildyto švirkšto padėtis leidžiant

- Užpildyto švirkšto korpusą laikykite viena ranka tarp viduriniojo bei rodomojo piršto ir uždėkite nykštį ant stūmoklio galvutės viršaus, o kita ranka švelniai suimkite anksčiau nuvalytą odą. Laikykite tvirtai.

Niekada nepatraukite stūmoklio atgal.

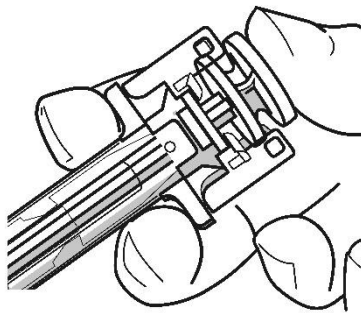
Suleiskite vaistą

- Pridėkite adatą apytikriai 45° kampu prie suimtos odos. Vienu greitu judesiu įbeskite adatą pro odą, kiek ji telpa (žr. 6 pav.).



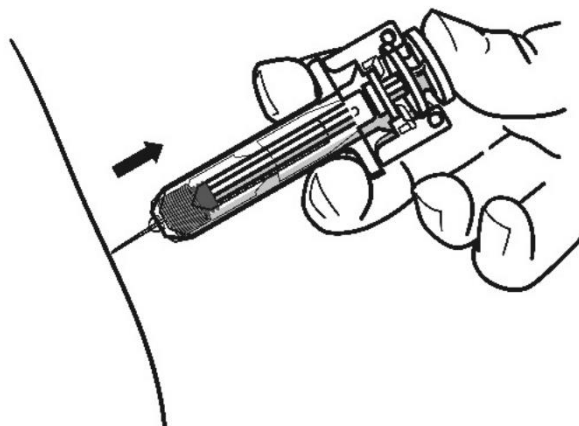
6 pav.

- Visą vaistą suleiskite stumdami stūmoklį, kol stūmoklio galvutė atsiduria tarp adatos apsaugos sparnelių (žr. 7 pav.).



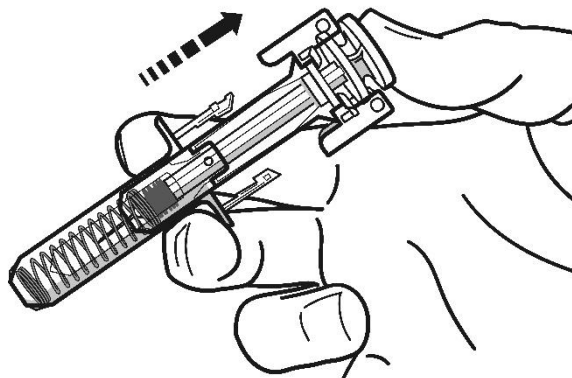
7 pav.

- Kai stūmoklis sustumtas tiek, kiek galima, toliau spauskite stūmoklio galvutę ir iš odos ištraukite adatą (žr. 8 pav.).



8 pav.

- Lėtai nuimkite nykštį nuo stūmoklio galvutės ir leiskite tuščiam švirkštui judėti, kol visa adata bus uždengta adatos apsauga, kaip parodyta 9 pav.



9 pav.

4. Po suleidimo

Panaudokite vatos gumulėlį arba marlę

- Injekcijos vietoje gali būti truputis kraujo arba skysčio. Tai normalu.
- Vatos gumulėliu arba marle galite užspausti injekcijos vietą ir palaikyti 10 sekundžių.
- Jei reikia, injekcijos vietą galite užklijuoti mažu lipniu pleistru.

Odos netrinkite.

Išmeskite užpildytą švirkštą (žr. 10 pav.)

- Iš karto įdėkite savo užpildytą švirkštą į aštriems daiktams skirtą konteinerį. Įsitikinkite, kad konteinerį išmetate, kaip nurodė gydytojas ar slaugytojas.

Nebandykite vėl uždengti adatos.

Niekada nebandykite dar kartą panaudoti užpildytą švirkštą dėl savo pačių bei kitų saugumo ir sveikatos.

Jeigu jaučiate, kad leidžiant kažkas vyko netinkamai arba dėl to nesate tikri, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.



10 pav.