

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GOBIVAZ 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

GOBIVAZ 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Viena 0,5 ml pilnšļirce satur 50 mg golimumaba* (*golimumab*).

- * Monoklonāla cilvēka IgG1κ antiķiela, kas ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību iegūta no grauzēju hibridomas šūnu līnijas.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra pilnšļirce satur 20,5 mg sorbīta (E420) 50 mg devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts (RA)

Gobivaz lietošana kombinācijā ar metotreksātu (MTX) indicēta:

- vidēji smaga vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, ja atbildes reakcija uz terapiju ar slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPRL), tai skaitā MTX, nav bijusi adekvāta;
- smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšana pieaugušiem pacientiem, kuri agrāk nav ārstēti ar MTX.

Ir pierādīts, ka golimumabs kombinācijā ar MTX mazina locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu (noteikts rentģenoloģiski) un uzlabo fiziskās funkcijas.

Juvenils idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (pJIA)

Gobivaz lietošana kombinācijā ar MTX indicēta poliartikulārā idiopātiskā juvenilā artrīta ārstēšanai bērniem no 2 gadu vecuma, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz iepriekšējo MTX terapiju.

Psoriātiskais artrīts (PsA)

Gobivaz lietošana monoterapijā vai kombinācijā ar MTX indicēta aktīva un progresējoša psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušiem, ja atbildes reakcija uz iepriekšēju terapiju ar SMPRL nav bijusi adekvāta. Veicot rentgenoloģiskus mērījumus, ir pierādīts, ka golimumabs samazina perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu pacientiem ar poliartikulāru simetrisku slimības apakštipu (skatīt 5.1. apakšpunktu), kā arī uzlabo fizisko funkciju.

Aksiāls spondilartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Gobivaz ir indicēts smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušiem, kuriem atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju nav bijusi adekvāta.

Aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma (nr-aksiāls SpA)

Gobivaz ir indicēts smaga, aktīva aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir objektīvas iekaisuma pazīmes, par ko liecina paaugstināts C reaktīvā olbaltuma (CRO) līmenis un/vai magnētiskās rezonanses attēldiagnostikas (MRI) atrade, un bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu ārstēšanu (NPL) vai ir to nepanesība.

Čūlainais kolīts (ČK)

Gobivaz indicēts vidēji smaga vai smaga aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju, arī uz kortikosteroīdiem un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), vai kuriem ir šo zāļu nepanesība vai medicīniskas kontrindikācijas to lietošanai.

Pediatrikais čūlainais kolīts (pČK)

Gobivaz indicēts vidēji smaga vai smaga aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pediatrikiem pacientiem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 15 kg, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju, tostarp kortikosteroīdiem un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), vai kuriem ir šo zāļu nepanesība vai medicīniskas kontrindikācijas to lietošanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst sākt un tā jāuzrauga kvalificētiem ārstiem ar pieredzi reimatoīdā artrīta, poliartikulārā juvenilā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma vai čūlainā kolīta diagnozes noteikšanā un terapijā. Pacientiem, kuri lieto Gobivaz, jāizsniedz Pacienta kartīte.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Gobivaz 50 mg ievada vienu reizi mēnesī vienā noteiktā mēneša dienā. Gobivaz jālieto vienlaicīgi ar MTX.

Psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts, vai aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma
Gobivaz 50 mg ievada vienu reizi mēnesī vienā noteiktā mēneša dienā.

Visām augstāk minētajām indikācijām, pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti rodas pēc 12 - 14 terapijas nedēļām (pēc 3 – 4 devām). Terapijas turpināšana atkārtoti jāapsver pacientiem, kuriem šai laikā nav pierādījumu par terapeitisku uzlabošanos.

Pacienti, kuru ķermeņa masa lielāka par 100 kg

Visām augstāk minētajām indikācijām, attiecībā uz pacientiem ar RA, PsA, AS, vai nr-aksiāla SpA, kuru ķermeņa masa lielāka par 100 kg un kuri nav sasnieguši adekvātu klīnisku atbildes reakciju pēc trim vai četrām devām, var apsvērt golimumaba devas palielināšanu līdz 100 mg vienu reizi mēnesī, tomēr jāņem vērā palielināts dažu nopietnu nevēlamu blakusparādību risks, ko rada 100 mg deva salīdzinājumā ar 50 mg devu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Terapijas turpināšana atkārtoti jāapsver

pacienti, kuriem pēc 3 - 4 papildu devām pa 100 mg nav pierādījumu par terapeitisku uzlabošanos.

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts

Gobivaz 50 mg bērniem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ievada vienu reizi mēnesī, vienā un tajā pašā mēneša datumā.

Gobivaz nav pieejams tādā zāļu forma, kas ļautu noteikt devu bērniem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, balstoties uz ķermeņa svaru. Tādējādi Gobivaz nav iespējams ievadīt pacientiem, kuriem nepieciešama deva kas ir mazāka par 50 mg. Ja nepieciešama cita deva, jālieto citas golimumaba saturošas zāles.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12-14 nedēļu ārstēšanas laikā (pēc 3-4 devām). Terapijas turpināšana jāapsver bērniem, kuriem šai laikā nav pierādījumu par terapeitisku uzlabošanos.

Pieaugušo čūlainais kolīts

Pacienti, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 80 kg

Gobivaz sākumdeva ir 200 mg, pēc tam lieto 100 mg 2. nedēļā. Pacientiem ar atbilstošu atbildes reakciju būtu jāsaņem 50 mg 6. nedēļā un pēc tam ik pēc 4 nedēļām. Pacienti ar neatbilstošu atbildes reakciju var turpināt lietot 100 mg 6. nedēļā un pēc tam ik pēc 4 nedēļām. (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuru ķermeņa masa pārsniedz vai ir vienāda ar 80 kg

Gobivaz sākumdeva ir 200 mg, pēc tam lieto 100 mg 2. nedēļā, tad 100 mg ik pēc 4 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Uzturošās terapijas laikā kortikosteroīdu devu var samazināt saskaņā ar klīniskās prakses vadlīnijām.

Pieejamie dati liecina, ka klīniska atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 - 14 ārstēšanas nedēļās (pēc 4 devām). Pacientiem, kuriem šajā periodā nekonstatē nekādas terapeitiska ieguvuma pazīmes, jāpārvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība.

Pediātriskais čūlainais kolīts (pČK)

2–17 gadus veciem bērniem, kuriem ir čūlainais kolīts, ieteicamā Gobivaz deva ir atkarīga no ķermeņa masas (1. tabula). Gobivaz paredzēts subkutānai lietošanai.

1. tabula: Gobivaz deva pediātriskiem pacientiem ar čūlaino kolītu

Pacienta svars	Indukcijas deva	Balstterapijas deva sākot ar 6. nedēļu	Papildus uzturošās devas samazināšana*
≥80 kg	200 mg 0. nedēļā un 100 mg 2. nedēļā	100 mg ik pēc četrām nedēļām	Nav piemērojams
≥40 kg to <80 kg	200 mg 0. nedēļā un 100 mg 2. nedēļā	100 mg ik pēc četrām nedēļām	50 mg ik pēc četrām nedēļām
≥15 kg to <40 kg	100 mg 0. nedēļā un 50 mg 2. nedēļā	50 mg ik pēc četrām nedēļām	25 mg ik pēc četrām nedēļām **

* Ārsts var apsvērt iespēju samazināt uzturošo devu pacientiem, kuriem remisija ir 54. nedēļā vai vēlāk.

** Gobivaz zāļu forma pilnšīrcē, kas ļautu ievadīt 25 mg devu bērniem ar pediātrisko čūlaino kolītu, kuru ķermeņa svars ir no ≥15 kg līdz <40 kg, nav pieejama. Tādējādi Gobivaz nav iespējams ievadīt pacientiem, kuriem nepieciešama 25 mg deva. Ja nepieciešama 25 mg deva, jāizmanto citas golimumaba saturošas zāles.

Informāciju par 100 mg golimumaba devām un lietošanu skatīt 100 mg injekciju šķīduma pilnšīrcē

zāļu aprakstā.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12-14 nedēļu ārstēšanas laikā (pēc 4 devām). Terapijas turpināšana jāapsver bērniem, kuriem šai laikā nav pierādījumu par terapeitisku uzlabošanos.

Izlaista deva

Ja pacients aizmirst plānotajā datumā injicēt Gobivaz, aizmirstā deva jāinjicē pēc iespējas drīz pēc tam, kad pacients par to atcerējies. Pacienti ir jānodrošina ar norādījumiem neinjicēt dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Nākamā deva jāievada, ievērojot turpmākos norādījumus:

- ja deva nokavēta par mazāk nekā divām nedēļām, pacientam jāinjicē aizmirstā deva un jāpaliek pie sākotnējā grafika;
- ja deva nokavēta par vairāk nekā divām nedēļām, pacientam jāinjicē aizmirstā deva un, sākot ar šīs injekcijas datumu, jāizveido jauns grafiks.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Golimumaba lietošana šajās pacientu grupās nav pētīta. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pediatriskā populācija

Gobivaz lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem līdz 18 gadu vecumam nav noteikta citām indikācijām, izņemot pJIA un pČK. Dati nav pieejami.

Gobivaz nav būtiska lietojuma bērniem līdz 2 gadu vecumam pJIA vai pČK ārstēšanai.

Lietošanas veids

Gobivaz paredzēts subkutānai lietošanai. Ja ārsts to uzskata par piemērotu un nepieciešamības gadījumā veic turpmākus izmeklējumus, pēc piemērotas apmācības subkutānu injekciju veikšanā pacienti var zāles sev injicēt paši. Pacienti ir jānodrošina ar norādījumiem injicēt visu Gobivaz devu, ievērojot vispusīgos lietošanas instrukcijā sniegtos norādījumus par lietošanu. Ja jāveic vairākas injekcijas, tās jāievada dažādās ķermeņa vietās. Katra pilnšļirce ir paredzēta vienreizējai lietošanai vienam pacientam, un tā ir jāiznīcina tūlīt pēc lietošanas.

Norādījumus par ievadišanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze (TB) vai cita veida smaga infekcija, piemēram, sepse, kā arī oportūnistiska infekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV klase pēc *NYHA*) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas slimības

Pacienti pirms golimumaba terapijas sākšanas, tās laikā un pēc tās rūpīgi jākontrolē, vai nerodas infekcijas slimības, tai skaitā tuberkuloze. Tā kā golimumaba eliminācija var ilgt pat 5 mēnešus, pacientu kontrole jāturpina visā šajā laikā. Ja pacientam rodas nopietna infekcija vai sepse, terapiju ar golimumabu nedrīkst turpināt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Golimumabu nedrīkst lietot pacientiem ar klīniski nozīmīgu, aktīvu infekcijas slimību. Piesardzība jāievēro, apsverot golimumaba lietošanu pacientiem ar hronisku infekciju vai atkārtotu infekciju anamnēzē. Pacienti atbilstoši jāinformē par iespējamiem infekcijas riska faktoriem un jāiesaka no tiem izvairīties.

TNF blokatoru lietotāji ir daudz uzņēmīgāki pret nopietnām infekcijas slimībām. Pacientiem, kuri lietojuši golimumabu, ziņots par baktēriju (tai skaitā sepsi un pneimoniju), mikobaktēriju (tai skaitā tuberkuloze), invazīvām sēnīšu un oportūnistiskām infekcijām, tai skaitā letāliem to gadījumiem. Daži nopietnas infekcijas gadījumi radušies pacientiem, kuriem vienlaicīgi tiek veikta imūnsupresīva terapija, kas šādiem pacientiem papildus pamatsaslimšanai var radīt noslieci uz infekciju. Pacienti, kuriem golimumaba terapijas laikā rodas jauna infekcija, rūpīgi jākontrolē, un šādiem pacientiem jāveic pilnīga diagnostiska izvērtēšana. Golimumaba lietošana jāpārtrauc, ja pacientam rodas jauna nopietna infekcija vai sepse, un jāsāk atbilstoša antimikrobā vai pretsēnīšu terapija, līdz infekcija tiek kontrolēta.

Pacientiem, kuri uzturējušies reģionos, kur invazīvas sēnīšu infekcijas slimības, piemēram, histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas, vai uz šādiem reģioniem ceļojuši, pirms golimumaba terapijas sākšanas rūpīgi jānovērtē tās sniegtais ieguvums un radītais risks. Ja riska grupas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar golimumabu, attīstās nopietna sistēmiska slimība, var būt aizdomas par invazīvo sēnīšu infekciju. Ja iespējams, šiem pacientiem pretsēnīšu zāļu ievadīšana būtu jāveic, konsultējoties ar ārstu, kas specializējies pacientu ar invazīvo sēnīšu infekciju ārstēšanā.

Tuberkuloze

Saņemti ziņojumi par tuberkulozi golimumabu lietojušiem pacientiem. Jāpiezīmē, ka vairumā šo ziņojumu tuberkuloze bija ekstrapulmonāla un izpaudās ar vietēju vai diseminētu slimības formu.

Pirms golimumaba terapijas sākšanas visiem pacientiem jānovērtē aktīvas un neaktīvas ("latentas") tuberkulozes iespēja. Šajā vērtējumā jāiekļauj detalizēta medicīniskā anamnēze ar personisku tuberkulozes anamnēzi vai informāciju par iepriekšējo saskari ar tuberkulozi, kā arī iepriekš un/vai pašlaik lietotu imūnsupresīvu terapiju. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīningizmeklējumi, t.i., tuberkulīna ādas tests vai asins analīze un krūškurvja rentgenogramma (var būt piemērojamas vietējās vadlīnijas). Informāciju par šo izmeklējumu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta kartītē. Zāļu ordinētājiem tiek atgādināts par tuberkulīna ādas testa viltus negatīva rezultāta risku, īpaši pacientiem ar smagu slimību vai nomāktu imūno sistēmu.

Ja tiek noteikta aktīvas tuberkulozes diagnoze, terapiju ar golimumabu nedrīkst sākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja rodas aizdomas par latentu tuberkulozi, jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze tuberkulozes ārstēšanā. Visos turpmāk aprakstītajos gadījumos ļoti rūpīgi jāapsver golimumaba terapijas sniegtā ieguvuma/radītā riska līdzsvars.

Ja tiek noteikta neaktīva ("latenta") tuberkuloze, pirms golimumaba lietošanas sākšanas jāsāk tās ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem atbilstoši vietējām vadlīnijām.

Pacientiem, kuri ir vairāki vai nozīmīgi tuberkulozes riska faktori un negatīvs rezultāts latentas tuberkulozes izmeklējumā, pirms golimumaba lietošanas sākšanas jāapsver prettuberkulozes terapija. Pirms golimumaba lietošanas prettuberkulozes terapija jāapsver arī pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, ja nav iespējams pierādīt adekvātas terapijas kursa veikšanu.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar golimumabu latentas tuberkulozes terapijas laikā un pēc tās, tika

novēroti aktīvas tuberkulozes gadījumi. Pacientus, kuri lieto golimumabu, rūpīgi jākontrolē, vai nerodas aktīvas tuberkulozes pazīmes un simptomi, ieskaitot pacientus, kuriem latentas tuberkulozes izmeklējumu rezultāti ir negatīvi, pacientus, kuri lieto latentas tuberkulozes terapiju, vai pacientus, kuriem agrāk tika ārstēta tuberkulozes infekcija.

Visiem pacientiem jānorāda meklēt medicīnisku palīdzību, ja golimumaba terapijas laikā vai pēc tās rodas izpausmes/simptomi, kas liecina par tuberkulozi (piemēram, pastāvīgs klepus, novājēšana/ķermeņa masas samazināšanās, subfebrils drudzis).

B hepatīta vīrusa reaktivizēšanās

Pacientiem, kuri lietojuši TNF antagonistu, tai skaitā golimumabu, un ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji (t.i., pozitīva reakcija virsmas antigēna testā), radusies B hepatīta reaktivizēšanās. Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls iznākums.

Pirms ārstēšanas ar golimumabu pacienti jāpārbauda attiecībā uz B hepatīta infekciju. Pacientiem, kuriem ir pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

B hepatīta vīrusa nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar golimumabu, visā terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc tās pabeigšanas rūpīgi jākontrolē, vai nerodas aktīvas B hepatīta infekcijas izpausmes un simptomi. Nav pieejama adekvāta informācija par B hepatīta vīrusa nēsātāju ārstēšanu ar pretvīrusu terapiju vienlaicīgi ar TNF antagonista terapiju, lai novērstu B hepatīta reaktivizēšanos. Pacientiem, kuriem B hepatīts reaktivizējas, golimumaba lietošana jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošo terapiju.

Ļaundabīgas un limfoproliferatīvas slimības

Iespējamā TNF blokatoru terapijas nozīme ļaundabīgu slimību izcelsmē nav zināma. Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt iespējamu limfomas, leikozes vai citu ļaundabīgu slimību rašanās risku pacientiem, kas lietojuši TNF antagonistu. Apsverot TNF bloķējošu terapiju pacientiem ar ļaundabīgu slimību anamnēzē un šādas terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem radusies ļaundabīga slimība, jāievēro piesardzība.

Ļaundabīgi jaunveidojumi bērniem

Pēcreģistrācijas apstākļos ar TNF blokatoriem ārstētiem bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam) gadījumos, kad ārstēšana sāka līdz 18 gadu vecumam, ir aprakstīti ļaundabīgi jaunveidojumi, no kuriem daži bijuši ar letālu iznākumu. Aptuveni pusē gadījumu tās bija limfomas. Pārējos gadījumos ir novēroti daudzu un dažādu veidu ļaundabīgi jaunveidojumi, tai skaitā reti ļaundabīgi jaunveidojumi, kas parasti saistīti ar imūnās sistēmas darbības nomākumu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem bērniem un pusaudžiem nav iespējams izslēgt ļaundabīgu jaunveidojumu attīstības risku.

Limfoma un leikozes

Visu TNF bloķējošo līdzekļu, tai skaitā golimumaba, klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā pacientiem, kuri lietojuši anti-TNF terapiju, novēroja vairāk limfomas gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem. Golimumaba RA, PsA un AS IIb un III fāzes klīniskajos pētījumos saslimstība ar limfomu golimumabu lietojušiem pacientiem bija lielāka nekā sagaidāmā saslimstība vispārējā iedzīvotāju populācijā. Ar golimumabu ārstētajiem pacientiem ir aprakstīti leikozes gadījumi. Pacienti ar ilgstošu ļoti aktīvu reimatoīdo artrītu un iekaisīgu slimību, kas apgrūtināja riska vērtēšanu, ir pakļauti palielinātam limfomu un leikozes fona riskam.

Pacientiem, kuri ārstēti ar citiem TNF blokatoriem, pēcreģistrācijas periodā ziņots par retiem hepatospleniskās T šūnu limfomas (*hepatosplenic T-cell lymphoma*; HSTCL) gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šis reti sastopamais T šūnu limfomas paveids ir ļoti agresīvas gaitas slimība, kas parasti ir letāla. Vairums gadījumu bija pusaudžiem un jauniem pieaugušajiem vīriešiem, kuriem gandrīz visiem vienlaicīgi tika ārstēta iekaisīga zarnu slimība ar azatiopriņu (AZA) vai 6-merkaptopurīnu (6-MP). Rūpīgi jāapsver iespējamais AZA vai 6-MP kombinēšanas risks ar golimumabu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt hepatospleniskās T šūnu limfomas risku.

Ļaundabīgas slimības, izņemot limfomu

Golimumaba IIb un III fāzes RA, PsA, AS un ČK klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā saslimstība ar ļaundabīgām slimībām, kas nebija limfoma (izņemot nemelanomas ādas vēzi), golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga.

Lokzarnas displāzija/karcinoma

Nav zināms, vai ārstēšana ar golimumabu ietekmē displāzijas vai lokzarnas vēža rašanās risku. Visiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kuriem ir palielināts displāzijas vai lokzarnas karcinomas risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerotizējošu holangītu) vai kuriem anamnēzē ir displāzija vai lokzarnas karcinoma, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāpārbauda, vai nav displāzijas. Šiem izmeklējumiem jāietver kolonoskopija un biopsija (atbilstoši vietējiem ieteikumiem). Ar golimumabu ārstētiem pacientiem, kuriem pirmreizēji diagnosticē displāziju, uzmanīgi jāpārvērtē individuālais risks un guvumi, kā arī jāapsver, vai turpināt terapiju.

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā golimumaba lietošana vērtēta pacientiem ar smagu pastāvīgu astmu, pacientiem golimumaba grupā bija vairāk ļaundabīgas slimības gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs atrades nozīme nav zināma.

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā vērtēta cita anti-TNF līdzekļa infliksimaba lietošana pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), pacientiem infliksimaba terapijas grupā bija vairāk ļaundabīgu, galvenokārt plaušu vai galvas un kakla, audzēju gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem. Visiem pacientiem anamnēzē bija nopietna smēķēšana. Tādēļ, lietojot jebkuru TNF antagonistu HOPS pacientiem, kā arī pacientiem ar nopietnas smēķēšanas radītu palielinātu ļaundabīgas slimības risku, jāievēro piesardzība.

Ādas vēzi

Pacientiem, kuriem ārstēšanā lietoja TNF blokatorus, ieskaitot golimumabu, ziņots par melanomu un Merķeļa šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicama periodiska ādas pārbaude, īpaši pacientiem ar ādas vēža riska faktoriem.

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

TNF blokatoru (tai skaitā arī golimumaba) lietošanas laikā ir aprakstīti sastrēguma sirds mazspējas (SSM) saasināšanās, kā arī pirmreizējas SSM gadījumi. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Cita TNF antagonista klīniskajā pētījumā novērota sastrēguma sirds mazspējas stāvokļa pasliktināšanās un mirstības palielināšanās. Golimumaba darbība pacientiem ar SSM nav pētīta. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II klase pēc *NYHA*) golimumabs jālieto piesardzīgi. Pacienti rūpīgi jākontrolē, un pacientiem, kuriem rodas jauni vai pasliktinās jau esoši sirds mazspējas simptomi, golimumaba lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Neiroloģiskas komplikācijas

TNF blokatoru (tai skaitā arī golimumaba) lietošana ir bijusi saistīta ar pirmreizējiem vai pastiprinātiem klīniskiem simptomiem un/vai radiogrāfiski iegūtiem pierādījumiem, kas liecina par traucējumiem, kas saistīti ar centrālās nervu sistēmas demielinizāciju, tai skaitā arī multiplo sklerozi un perifēriem ar demielinizāciju saistītiem traucējumiem. Pacientiem, kuriem jau ir demielinizējoša slimība vai tā nesen sākusies, pirms golimumaba terapijas sākšanas rūpīgi jāapsver anti-TNF terapijas sniegtais ieguvums un radītais risks.

Ja attīstās šādi traucējumi, jāapsver golimumaba lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ķirurģiskas operācijas

Pieredze par golimumaba terapijas drošumu pacientiem, kuriem veiktas ķirurģiskas procedūras, tai skaitā artroplastija, ir ierobežota. Ja plānota ķirurģiska procedūra, jāņem vērā zāļu ilgais izvadīšanas pusperiods. Pacients, kuram golimumaba terapijas laikā nepieciešama ķirurģiska operācija, ir rūpīgi jākontrolē, vai nerodas infekcijas izpausmes un jāsāk atbilstoši terapeitiski pasākumi.

Imūnās sistēmas nomākšana

Iespējams, ka TNF blokējošie līdzekļi, tai skaitā golimumabs, ietekmē organisma aizsargreakciju pret

infekciju un ļaundabīgām slimībām, jo TNF mediē iekaisumu un modulē šūnu imūnās reakcijas.

Autoimūnās norises

Anti-TNF terapijas radītais relatīvais TNF α deficīts var izraisīt autoimūno norišu sākšanos. Ja pacientam pēc terapijas ar golimumabu rodas simptomi, kas liecina par vilkēdei līdzīgo sindromu, un ir pozitīvs rezultāts izmeklējumā, kurā nosaka antivielas pret dubultspirāles DNS, golimumaba terapija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskas reakcijas

Pacientiem, kuri saņem TNF blokatorus, tajā skaitā golimumabu, ziņots par pancitopēniju, leikopēniju, neitropēniju, agranulocitozi, aplastisko anēmiju un trombocitopēniju. Visiem pacientiem jānorāda nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja rodas par asins sastāva pārmaiņām liecinoši simptomi (piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums). Pacientiem ar apstiprinātām nozīmīgām hematoloģiskām patoloģijām jāapsver golimumaba terapijas pārtraukšana.

Vienlaicīga TNF antagonistu un anakinras lietošana

Klīniskajos pētījumos, kuros vienlaicīgi tika lietota anakinra un cits TNF blokators – etanercepts, novērotas smagas infekcijas un neitropēnija bez papildu klīniskā ieguvuma. Šīs kombinētās terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī anakinras un citu TNF blokatoru kombinētās lietošanas gadījumā. Golimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama.

Vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana bijusi saistīta ar palielinātu infekciju, arī smagu infekciju, risku, salīdzinot ar TNF antagonista monoterapiju, bez palielināta klīniskā ieguvuma. Golimumaba un abatacepta kombinācija nav ieteicama.

Vienlaicīga citu bioloģisko līdzekļu lietošana

Nav pietiekami daudz datu par golimumaba lietošanu vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu, kā golimumaba gadījumā, ārstēšanā. Golimumaba lietošana vienlaicīgi ar šādiem bioloģiskiem līdzekļiem nav ieteicama, jo pastāv paaugstināts infekcijas risks un iespējamās citas farmakoloģiskās mijiedarbības.

Terapijas maiņa starp bioloģiskajiem SMPRL grupas līdzekļiem

Nomainot terapiju no viena bioloģiskā līdzekļa uz citu, jāievēro piesardzība, un pacients jāturpina kontrolēt, jo bioloģiskās aktivitātes pārklāšanās dēļ var vēl vairāk paaugstināties nevēlamo blakusparādību, tai skaitā infekcijas, risks.

Vakcinācija/terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Pacientus, kuri ārstēti ar golimumabu, var vakcinēt, izņemot vakcinēšanu ar dzīvām vakcīnām (skatīt 4.5 un 4.6. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem anti-TNF terapiju pieejami ierobežoti dati par reakciju uz vakcinēšanu, izmantojot dzīvas vakcīnas vai sekundāru infekcijas pārvešanu ar dzīvām vakcīnām. Dzīvo vakcīnu lietošana var izraisīt klīniskas infekcijas, tajā skaitā diseminēto infekciju.

Cita veida terapeitisko infekcijas izraisītāju lietošana, piemēram, dzīvu, novājinātu baktēriju (piemēram, BCG instilācija urīnpūslī vēža terapijai), var izraisīt klīniskas infekcijas, ieskaitot diseminēto infekciju. Ieteicams nelietot terapeitiskos infekcijas ierosinātājus vienlaicīgi ar golimumabu.

Alerģiskas reakcijas

Pēcreģistrācijas perioda laikā pēc golimumaba lietošanas aprakstītas nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā arī anafilaktiska reakcija). Dažas no šīm reakcijām parādījās pēc pirmās golimumaba lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai citas nopietnas alerģiskas reakcijas, golimumaba ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša terapija.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

III fāzes RA, PsA, AS un ČK pētījumos pacienti no 65 gadu vecuma, kas lietoja golimumabu, pēc nevēlamu blakusparādību (NB), nopietnu nevēlamu blakusparādību (NNB) un nopietnas infekcijas rašanās neatšķīrās no gados jaunākiem pacientiem. Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus cilvēkus, un īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas rašanās iespējamībai. Nr-aksiāla SpA pētījumā netika iekļauti 45 gadus veci un vecāki pacienti.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Īpaši golimumaba pētījumi, kuros piedalītos pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, nav veikti. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem golimumabs jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Vakcinācija

Pediatriskajiem pacientiem pirms golimumaba terapijas uzsākšanas, ja tas ir iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamo imunizācijas kursu saskaņā ar spēkā esošām imunizācijas vadlīnijām (skatīt iepriekš "Vakcinācija/ terapeitiskie infekcijas izraisītāji").

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Sorbīts

Gobivaz satur sorbītu (E420). Pacientiem ar reti pārmantotiem fruktozes nepanesības traucējumiem jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu (skatīt 2. apakšpunktu).

Terapijas kļūdu iespējamība

Gobivaz ir reģistrēts subkutānai lietošanai ar zāļu stiprumiem 50 mg un 100 mg. Svarīgi ievērot, lai ievadīšanai tiktu lietota pareizā zāļu deva, kā norādīts sadaļā „Devas” (skatīt 4.2. apakšpunktu). Jānodrošina, lai tiktu izvēlēts pareizais zāļu stiprums un pacienti nesaņemtu mazāku zāļu devu, vai zāles netiktu pārdozētas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Lietošana vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Nav ieteicama golimumaba lietošana vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu ārstēšanai kā golimumabu, ieskaitot anakinru un abataceptu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvas vakcīnas/terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Dzīvas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaicīgi ar golimumabu (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Terapeitiskos infekcijas ierosinātājus nedrīkst lietot vienlaicīgi ar golimumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metotreksāts

Lai arī lietošana vienlaicīgi ar MTX pacientiem ar RA, PsA vai AS rada lielāku golimumaba līdzsvara koncentrāciju pirms nākamās devas ievadīšanas, dati noliecina, ka nepieciešama golimumaba vai MTX devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto pietiekami efektīva kontracepcijas metode grūtniecības nepieļaušanai un tās izmantošana jāturpina vismaz sešus mēnešus pēc pēdējās ārstēšanas ar golimumabu.

Grūtniecība

Prospektīvi ir apkopoti dati par vidēji lielu skaitu (aptuveni 400) grūtniecību, kuras bijušas pakļautas golimumaba iedarbībai, kā rezultātā ir piedzimuši dzīvi bērni ar zināmu iznākumu, tai skaitā, par 220 grūtniecībām, kuras golimumaba iedarbībai bija pakļautas pirmajā trimestrī. Ziemeļeiropā notikušā populācijas pētījumā, kura laikā tika analizēti dati par 131 grūtniecību (un 134 zīdaiņiem), sešos no 134 gadījumiem (4,5 % gadījumu) pēc golimumaba iedarbības *in utero* bija atklātas nopietnas iedzimtas patoloģijas, salīdzinot ar 599 no 10 823 gadījumiem (5,5 % gadījumu) pēc nebioloģiskas izcelsmes sistēmisku zāļu lietošanas salīdzinājumā ar 4,6 % gadījumu pētījuma kopējā populācijā. Pēc jaucējfaktora korigētā izredžu attiecība (*odds ratio*, OR), lietojot golimumabu, bija 0,79 (95 % TI 0,35– 1,81) salīdzinājumā ar nebioloģiskās izcelsmes sistēmisku zāļu lietošanu, un salīdzinājumā ar kopējo populāciju OR, lietojot golimumabu, bija 0,95 (95 % TI 0,42–2,16).

Tā kā golimumabs inhibē TNF, tā lietošana grūtniecības laikā var ietekmēt jaundzimušā normālās imūnās atbildes reakcijas. Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pieejamā klīniskā pieredze ir ierobežota. Grūtniecības laikā golimumaba lietošana ir atļauta tikai absolūtu indikāciju gadījumos.

Golimumabs šķērso placentu. Pēc tam, kad grūtnieces ir ārstētas ar TNF bloķējošajām monoklonālajām antivielām, ārstētajām mātēm dzimušo zīdaiņu serumā antivielas ir konstatētas līdz sešiem mēnešiem pēc piedzimšanas. Tādēļ šiem zīdaiņiem var būt lielāks infekciju risks. Zīdaiņiem, kuri *in utero* bijuši pakļauti golimumaba iedarbībai, sešus mēnešus pēc tam, kad mātei grūtniecības laikā pēdējo reizi injicēts golimumabs, nav ieteicams ievadīt dzīvās vakcīnas (skatīt 4.4 un 4.5. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai golimumabs tiek izvadīts ar mātes pienu un pēc norīšanas uzsūcas vispārējā asinsritē. Pierādīts, ka pērtiķiem golimumabs nonāk mātes pienā, un, tā kā cilvēka imūnglobulīni tiek izvadīti ar pienu, sievietes golimumaba terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās nedrīkst barot zīdaiņi ar krūti.

Fertilitāte

Dzīvnieku fertilitātes pētījumi ar golimumabu nav veikti. Fertilitātes pētījumā ar pelēm, izmantojot analoģu antivielu, kas selektīvi inhibē peļu TNF α funkcionālo aktivitāti, nozīmīga ietekme uz fertilitāti netika konstatēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Gobivaz minimāli ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Tomēr pēc Gobivaz ievadīšanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

RA, PsA, AS, nr-aksiāla SpA un ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības (NBP) bija augšējo elpceļu infekcijas, kas radās 12,6% ar golimumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 11,0% kontroles grupas pacientu. Visnopietnākās golimumaba lietošanas laikā aprakstītās NBP ir nopietnas infekcijas (tai skaitā arī sepse, pneimonija un tuberkuloze, kā arī invazīvas sēnīšu un oportūnistiskas infekcijas), ar demielinizāciju saistīti traucējumi, B hepatīta vīrusa reaktivācija, sastrēguma sirds mazspēja, autoimūni procesi (vilkēdei līdzīgs sindroms), hematoloģiskas reakcijas un nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā arī anafilaktiska reakcija), vaskulīts, limfoma un leikoze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā apkopotas klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas perioda laikā visā pasaulē aprakstītās golimumaba izraisītās NBP. Norādītajās orgānu sistēmu grupās NBP uzskaitītas sastopamības biežuma grupās, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to

nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula.
NBP saraksts tabulas veidā

Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži: augšējo elpceļu infekcija (nazofaringīts, faringīts, laringīts un rinīts) Bieži: bakteriālas infekcijas (piemēram, celulīts), dziļo elpceļu infekcija (piemēram, pneimonija), vīrusu infekcijas (piemēram, gripa un herpes), bronhīts, sinusīts, virspusējas sēnīšu infekcijas, abscess Retāk: sepse (arī septisks šoks), pielonefīts Reti: tuberkuloze, oportūnistiskas infekcijas (piemēram, invazīvas sēnīšu infekcijas [histoplazmoze, kokcidioidomikoze, pneimocitoze], bakteriāla, atipiska mikobaktēriju infekcija un protozoju infekcija), B hepatīta reaktivācija, bakteriāls artrīts, infekciozs bursīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	Retāk: audzēji (piemēram, ādas vēzis, plakanšūnu vēzis un melanocītiskas dzimumzīmes) Reti: limfoma, leikoze, melanoma, Merķeļa šūnu karcinoma Nav zināms: hepatospleniska T šūnu limfoma*, Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskas sistēmas traucējumi	Bieži: leukopēnija (tajā skaitā neitropēnija), anēmija Retāk: trombocitopēnija, pancitopēnija Reti: aplastiskā anēmija, agranulocitoze
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži: alerģiskas reakcijas (bronhu spazmas, paaugstināta jutība, nātrene), pozitīvas autoantivielas Reti: nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā arī anafilaktiska reakcija), vaskulīts (sistēmisks), sarkoidoze
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk: vairogdziedzera funkciju traucējumi (piemēram, hipotireoze, hipertireoze un podagra)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk: paaugstināts glikozes līmenis asinīs, paaugstināts lipīdu līmenis
Psihiskie traucējumi	Bieži: depresija, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: reibonis, galvassāpes, parestēzija Retāk: līdzsvara traucējumi Reti: demielinizējoši traucējumi (centrāli un perifēri), disgeizija
Acu bojājumi	Retāk: redzes traucējumi (piemēram, neskaidra redze un samazināts redzes asums), konjunktivīts, acu alerģija (piemēram, nieze un kairinājums)
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk: aritmija, išēmiska koronāro artēriju slimība Reti: sastrēguma sirds mazspēja (pirmreizēja vai pastiprināšanās)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži: hipertensija Retāk: tromboze (piemēram, dziļo vēnu un aortas), pietvīkums Reti: Reino sindroms

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži: astma un ar to saistīti simptomi (piemēram, sēkšana un bronhu hiperaktivitāte) Retāk: intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži: dispepsija, gastrointestinālas un sāpes vēderā, slikta dūša, gastrointestināli iekaisīgi traucējumi (piemēram, gastrīts un kolīts), stomatīts Retāk: aizcietējums, gastroezofageālā atvēršanas slimība,
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži: alanīna aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, aspartāta aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās Retāk: holelitiāze, aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: nieze, izsitumi, alopēcija, dermatīts Retāk: bullozas ādas reakcijas, psoriāze (plaukstu, pēdu un pustulozas psoriāzes parādīšanās vai jau esošas psoriāzes pastiprināšanās), nātrene Reti: lihenoidas reakcijas, ādas lobīšanās, vaskulīts (ādas) Nav zināms: dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Reti: sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Reti: urīnpūšļa traucējumi, nieru darbības traucējumi
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk: krūšu dziedzeru slimības, menstruāciju traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži: drudzis, astēnija, reakcija injekcijas vietā (piemēram, eritēma injekcijas vietā, nātrene, sacietējums, sāpes, zilums, nieze, kairinājums un parestēzija), diskomforta sajūta krūtīs Reti: traucēta dzīšana
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži: kaulu lūzumi

* Novērots citu TNF blokatoru lietošanas gadījumā.

Visur šajā apakšpunktā visiem golimumaba lietošanas gadījumiem piemērota novērošanas ilguma mediāna (aptuveni 4 gadi). Kad aprakstīta atsevišķu golimumaba devu lietošana, novērošanas ilguma mediāna variē (aptuveni 2 gadi 50 mg devai, aptuveni 3 gadi 100 mg devai), jo pacientiem var būt izmantotas dažādas devas.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija augšējo elpceļu infekcijas, kas radās 12,6% ar golimumabu ārstēto pacientu (sastopamība uz 100 pacientgadiem: 60,8 (95% TI: 55,0; 67,1)); salīdzinājumam, kontroles grupas pacientu vidū tā radās 11,0% pacientu (sastopamība uz 100 pacientgadiem: 54,5 (95% TI: 46, 1, 64,0)). Pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar novērošanas laika mediānu aptuveni 4 gadi augšējo elpceļu infekciju sastopamība ar golimumabu ārstēto pacientu grupā bija 34,9 notikumi uz 100 pacientgadiem;

95% TI: 33,8; 36,0.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos infekcijas novēroja 23,0% ar golimumabu ārstēto pacientu (sastopamība uz 100 pacientgadiem: 132,0 (95% TI: 123,3; 141,1); salīdzinājumam, kontroles grupas pacientu vidū tā radās 20,2% pacientu (sastopamība uz 100 pacientgadiem: 122,3 (95% TI: 109,5; 136,2)). Pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar novērošanas laika mediānu aptuveni 4 gadi infekciju sastopamība ar golimumabu ārstēto pacientu grupā bija 81,1 notikumi uz 100 pacientgadiem; 95% TI: 79,5; 82,8.

RA, PsA, AS un nr-aksiāla SpA pētījumu kontrolētajos periodos smagas infekcijas novēroja 1,2% ar golimumabu ārstēto pacientu un 1,2% ar kontroles preparātu ārstēto pacientu. Smagu infekciju sastopamība uz 100 pacientgadiem RA, PsA un AS pētījumu kontrolētajos periodos golimumaba 100 mg devas grupā bija 7,3 (95% TI: 4,6; 11,1), golimumaba 50 mg devas grupā — 2,9 (95% TI: 1,2; 6,0) un placebo grupā — 3,6 (95% TI: 1,5; 7,0). ČK pētījumu par golimumaba indukciju kontrolētajos periodos smagas infekcijas novēroja 0,8% ar golimumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,5% ar kontroles preparātu ārstēto pacientu. Ar golimumabu ārstētajiem pacientiem novērotās smagās infekcijas bija, piemēram, tuberkuloze, bakteriālas infekcijas, tai skaitā sepse un pneimonija, invazīvas sēnīšu infekcijas un citas oportūnistiskas infekcijas. Dažas no šīm infekcijām bija ar letālu iznākumu. Pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar novērošanas laika mediānu līdz 3 gadiem pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, bija lielāka smagu infekciju, tai skaitā oportūnistisku infekciju un tuberkulozes, sastopamība nekā pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā. Visu smago infekciju sastopamība uz 100 pacientgadiem bija 4,1 (95% TI: 3,6; 4,5) pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, un 2,5 (95% TI: 2,0; 3,1) pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā.

Ļaundabīgas slimības

Limfoma

Limfomas sastopamība pivotālos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar golimumabu, bija lielāka nekā vispārējā populācijā prognozējamais. Šo pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar novērošanas laika mediānu līdz 3 gadiem, lielāku limfomas sastopamību novēroja pacientiem, kuri saņēma 100 mg golimumaba, nekā pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba. Limfoma tika diagnosticēta 11 pacientiem (1 pacientam golimumaba 50 mg devas grupā un 10 pacientiem golimumaba 100 mg devas grupā), un tās sastopamība uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā golimumaba 50 mg un 100 mg devu grupās bija attiecīgi 0,03 (95% TI: 0,00; 0,15) un 0,13 (95% TI: 0,06; 0,24), bet placebo grupā — 0,00 (95% TI: 0,00; 0,57). Lielākā daļa limfomu radās pētījumā *GO-AFTER*, kurā tika iekļauti pacienti ar ilgāku un refraktārāku slimību, kas agrāk bijuši pakļauti anti-TNF līdzekļu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļaundabīgas slimības, izņemot limfomu

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos un aptuveni 4 gadus ilgas novērošanas laikā saslimstība ar ļaundabīgām slimībām, kas nebija limfoma (izņemot melanomas ādas vēzi), golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga. Aptuveni 4 gadu novērošanas laikā ne limfomas ļaundabīgu slimību (izņemot ne melanomas ādas vēzi) sastopamība bija līdzīga tai, kas ir kopējā populācijā.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu līdz 3 gadiem ādas vēzi, kas nebija melanoma, diagnosticēja 5 ar placebo ārstētiem pacientiem, 10 ar golimumabu 50 mg devā ārstētiem pacientiem un 31 ar golimumabu 100 mg devā ārstētam pacientam, un sastopamība uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā bija 0,36 (95% TI: 0,26; 0,49) golimumabam kopumā un 0,87 (95% TI: 0,28; 2,04) placebo.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu līdz 3 gadiem ļaundabīgus veidojumus, neskaitot ādas vēzi, kas nebija melanoma, un limfomu, diagnosticēja 5 ar placebo ārstētiem pacientiem, 21 ar golimumabu 50 mg devā ārstētam pacientam un 34 ar golimumabu 100 mg devā ārstētiem pacientiem, un to sastopamība uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā bija 0,48 (95% TI: 0,36; 0,62) golimumabam kopumā un 0,87 (95% TI: 0,28; 2,04) placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gadījumi, par kuriem ziņots astmas klīniskos pētījumos

Pētnieciskā klīniskā pētījumā pacientiem ar smagu pastāvīgu astmu 0. nedēļā subkutāni tika ievadīta

golimumaba sākumdeva (150% piešķirtās terapijas devas), bet turpmāk ik pēc 4 nedēļām laikā līdz 52. nedēļai subkutāni tika ievadīti 200 mg golimumaba, 100 mg golimumaba vai 50 mg golimumaba. Tika ziņots par astoņiem ļaundabīgas slimības gadījumiem kopējā golimumaba terapijas grupā (n = 230) un nevienu gadījumu placebo grupā (n = 79). Limfoma bija radusies 1 pacientam, nemelanomas ādas vēzis – 2 pacientiem, bet citas ļaundabīgas slimības – 5 pacientiem. Nebija specifiskas jebkādas ļaundabīgas slimības formas grupēšanās.

Placebo kontrolētajā šī pētījuma daļā saslimstība (95% TI) ar visām ļaundabīgām slimībām uz 100 novērošanas pacientgadiem golimumaba grupā bija 3,19 (1,38, 6,28). Šajā pētījumā ar golimumabu ārstētiem pētījuma dalībniekiem saslimstība (95% TI) uz 100 novērošanas pacientgadiem ar limfomu bija 0,40 (0,01, 2,20), ar nemelanomas ādas vēzi 0,79 (0,10, 2,86) un ar citām ļaundabīgām slimībām – 1,99 (0,64, 4,63). Pētījuma dalībniekiem placebo grupā saslimstība (95% TI) uz 100 novērošanas pacientgadiem ar šīm ļaundabīgajām slimībām bija 0,00 (0,00, 2,94). Šīs atrades nozīme nav zināma.

Neiroloģiskas komplikācijas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas laika mediānu līdz 3 gadiem pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, tika novērota lielāka demielinizācijas sastopamība nekā pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās (> 1 un < 3 x virs normas augšējās robežas (NAR)) RA un PsA pētījumos radās līdzīgam pacientu īpatsvaram golimumaba un kontroles grupā (no 22,1% līdz 27,4% pacientu), bet AS un nr-aksiāla SpA pētījumā neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās radās vairāk ar golimumabu ārstētiem pacientiem (26,9%) nekā kontroles grupas pacientiem (10,6%). RA un PsA pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas laika mediānu aptuveni 5 gadi vieglas ALAT līmeņa paaugstināšanās sastopamība pacientiem golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga. ČK pivotālo pētījumu kontrolētajā periodā par golimumaba indukciju ALAT līmenis nedaudz paaugstinājās (> 1 un < 3 x NAR) līdzīgam ar golimumabu ārstēto pacientu un kontroles grupas pacientu īpatsvaram (attiecīgi 8,0% un 6,9%). ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas ilguma mediānu aptuveni 2 gadi pacientu īpatsvars ar nelielu ALAT līmeņa paaugstināšanos bija 24,7% pacientu, kuri saņēma golimumabu ČK pētījuma uzturošās terapijas daļā ,

RA un AS pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos ALAT līmeņa paaugstināšanās ≥ 5 x NAR radās retāk, un biežāk bija novērojama pacientiem golimumaba terapijas grupā (no 0,4% līdz 0,9%) nekā pacientiem kontroles grupā (0,0%). Šī tendence netika novērota PsA pacientu grupā. RA, PsA un AS pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu 5 gadi ALAT līmeņa paaugstināšanās ≥ 5 x NAR sastopamība golimumaba terapijas un kontroles grupas pacientiem bija līdzīga. Kopumā šāda līmeņa paaugstināšanās bija asimptomātiska, un patoloģija mazinājās vai izzuda neatkarīgi no golimumaba terapijas turpināšanas un pārtraukšanas vai vienlaicīgi lietoto zāļu modificēšanas. nr-Aksiāla SpA pētījuma kontrolētajos un nekontrolētajos periodos (līdz 1 gadam) par tādiem gadījumiem nav ziņots. ČK pivotālo pētījumu kontrolētajā periodā par golimumaba indukciju ALAT līmenis ≥ 5 x NAR paaugstinājās līdzīgam ar golimumabu ārstēto un ar placebo ārstēto pacientu īpatsvaram (attiecīgi 0,3% un 1,0%). ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas ilguma mediānu aptuveni 2 gadi pacientu īpatsvars ar ALAT līmeņa paaugstināšanos ≥ 5 x NAR bija 0,8%. pacientu, kuri saņēma golimumabu ČK pētījuma uzturošās terapijas daļā

RA, PsA, AS un nr-aksiāla SpA pivotālajos pētījumos vienam pacientam RA pētījumā, kuram jau pirms terapijas bija aknu patoloģija un to veicinošas zāles un kas tika ārstēts ar golimumabu, radās neinfekciozs letāls hepatīts ar dzelti. Golimumaba kā veicinoša vai pastiprinoša faktora nozīmi nevar izslēgt.

Reakcijas ievadīšanas vietā

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos reakcijas ievadīšanas vietā radās 5,4% pacientu golimumaba terapijas grupā, salīdzinot ar 2,0% pacientu kontroles grupā. Antivielu klātbūtne pret golimumabu var palielināt reakciju risku injekcijas vietā. Vairums reakciju ievadīšanas vietā bija vieglas vai vidēji

smagas, un biežākā izpausme bija apsārtums injekcijas vietā. Reakciju gadījumā injekcijas vietā parasti nebija nepieciešams pārtraukt zāļu lietošanu.

Kontrolētajos IIb un/vai III fāzes RA, PsA, AS, nr-aksiāla SpA, smagas pastāvīgas astmas un II/III fāzes ČK pētījumos nevienam pacientam golimumaba terapijas grupā neradās anafilaktiska reakcija.

Autoimūnās antivielas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos viena novērošanas gada laikā jauna ANA pozitīva reakcija (ar titru 1:160 vai lielāku) bija 3,5% pacientu golimumaba terapijas grupā un 2,3% pacientu kontroles grupā. Viena novērošanas gada laikā anti-dpDNS antivielu rašanās biežums pacientiem, kuriem pētījuma sākumā anti-dpDNS antivielu nebija, bija 1,1%.

Pediātriskā populācija

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts

Golimumaba drošums tika pētīts III fāzes klīniskajā pētījumā 173 pJIA pacientiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem. Vidējais novērošanas periods bija aptuveni divi gadi. Šajā pētījumā novēroto blakusparādību veids un biežums parasti bija līdzīgs tām blakusparādībām, kas tika novērotas pieaugušajiem pacientiem RA pētījumos.

Čūlainais kolīts

Golimumaba drošums ir pētīts III fāzes pētījumā 69 pacientiem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu čūlaino kolītu. Šajā pētījumā novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda golimumaba drošuma profilam, kas noteikts pieaugušiem pacientiem ar ČK.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajā pētījumā bez devu ierobežojošām toksiskām reakcijām intravenozi tika ievadītas atsevišķas devas līdz 10 mg/kg. Pārdozēšanas gadījumā pacientu ieteicams kontrolēt, vai nerodas jebkādas nevēlamu blakusparādību izpausmes vai simptomi un nekavējoties jāsāk atbilstoša simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēju nekrozes faktora alfa (TNF- α) inhibitori, ATK
kods: L04AB06

GOBIVAZ ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Golimumabs ir cilvēka monoklonāla antiViela, kas ar augstu afinitāti veido stabilus kompleksus gan ar šķīstošo, gan ar transmembrāno bioloģiski aktīvo cilvēka TNF- α formu, novēršot TNF- α piesaistīšanos pie tā receptoriem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pierādīts, ka golimumaba piesaistīšanās pie cilvēka TNF neitralizē TNF- α ierosinātu adhēzijas molekulu E selektīna, asinsvada šūnu adhēzijas molekulas (*vascular cell adhesion molecule*; VCAM)-

1 un starpšūnu adhēzijas molekulas (*intercellular adhesion molecule*; ICAM)-1 ekspresiju uz cilvēka endotēlija šūnu virsmas. *In vitro* golimumabs inhibēja arī TNF ierosinātu interleikīna (IL)-6, IL-8 un granulocītu-makrofāgu kolonijstumulējošā faktora (GM-CSF) sekrēciju no cilvēka endotēlija šūnām.

Salīdzinot ar placebo grupām, tika novērota C-reaktīvā proteīna (CRP) līmeņa uzlabošanās, un, salīdzinot ar kontroles terapiju, terapija ar golimumabu izraisīja nozīmīgu IL-6, ICAM-1, matricas metaloproteināzes (MMP)-3 un asinsvadu endotēlija augšanas faktora (*vascular endothelial growth factor*; VEGF) līmeņa pazemināšanos serumā, salīdzinot ar terapijas sākumu. Bez tam RA un AS pacientiem pazeminājās TNF- α līmenis, bet PsA pacientiem pazeminājās IL-8 līmenis. Šīs pārmaiņas tika novērotas pirmajā izmeklēšanā (4. nedēļā) pēc pirmreizējas golimumaba ievadīšanas un kopumā saglabājās līdz 24. nedēļai.

Klīniskā efektivitāte

Pieaugušo reimatoīdais artrīts

Golimumaba efektivitāte pierādīta trīs daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos vairāk nekā 1 500 pacientiem ≥ 18 gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, diagnosticētu saskaņā ar Amerikas Reimatoloģijas koledžas (ACR) kritērijiem vismaz 3 mēnešus pirms skrīninga. Pacientiem bija vismaz 4 pietūkušas un 4 jutīgas locītavas. Golimumabs vai placebo subkutāni tika ievadīts ik pēc 4 nedēļām.

Pētījumā GO-FORWARD tika vērtēti 444 pacienti, kuriem bija aktīvs RA, neraugoties uz stabilu MTX devu vismaz 15 mg/nedēļā, un kuri iepriekš nebija lietojuši nekādu anti-TNF līdzekli. Pacienti randomizēti, lai saņemtu placebo + MTX, golimumabu 50 mg + MTX, golimumabu 100 mg + MTX vai golimumabu 100 mg + placebo. Pacientiem, kuri saņēma placebo + MTX, pēc 24. nedēļas terapija tika nomainīta uz golimumabu 50 mg + MTX. 52. nedēļā pacienti pārgāja ilgtermiņa atklātajā pagarinājuma fāzē.

Pētījumā GO-AFTER tika vērtēti 445 pacienti, kas iepriekš bija lietojuši vienu vai vairākus anti-TNF līdzekļus adalimumabu, etanerceptu vai infliksimabu. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo, golimumabu 50 mg vai golimumabu 100 mg. Pacientiem pētījuma laikā ļāva turpināt vienlaicīgu SMPRL terapiju ar MTX, sulfasalazīnu (SSZ) un/vai hidroksihlorohīnu (HCQ). Iepriekšējās anti-TNF terapijas pārtraukšanas iemesli, par kuriem ziņots, bija efektivitātes trūkums (58%), nepanesība (13%) un/vai iemesli, kas nebija saistīti ar drošumu vai efektivitāti (29%, vairumā gadījumu – finansiāli iemesli).

Pētījumā GO-BEFORE tika vērtēti 637 pacienti ar aktīvu RA, kuri nebija saņēmuši MTX un agrāk nebija ārstēti ar anti-TNF līdzekļiem. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo + MTX, golimumabu 50 mg + MTX, golimumabu 100 mg + MTX vai golimumabu 100 mg + placebo. 52. nedēļā pacienti pārgāja pētījuma ilgtermiņa atklātajā pagarinājuma fāzē, kuras laikā pacienti saņēma placebo + MTX, bet pacienti, kam bija vismaz viena jutīga vai pietūkusi locītava, tika pārcelti uz golimumaba 50 mg + MTX lietošanu.

Pētījumā GO-FORWARD paralēlie primārie mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars, kuri līdz 14. nedēļai sasniedza ACR 20 atbildes reakciju, un pēc Veselības vērtēšanas anketas (HAQ) noteikto stāvokļa uzlabošanās 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pētījumā GO-AFTER primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuri līdz 14. nedēļai sasniedza ACR 20 atbildes reakciju. Pētījumā GO-BEFORE paralēlie primārie mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars, kuri līdz 24. nedēļai sasniedza ACR 50 atbildes reakciju, un izmaiņas no sākotnējā stāvokļa pēc *van der Heijde* modificētās *Sharp* skalas (*vdH-S*) noteiktā vērtējumpunktu skaitā 52. nedēļā. Bez primārajiem mērķa kritērijiem tika veikts papildu vērtējums par golimumaba terapijas ietekmi uz artrīta pazīmēm un simptomiem, rentģenoloģisku atbildes reakciju, fiziskām funkcijām un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti.

Pētījumā GO-FORWARD un GO-BEFORE līdz 104. nedēļai un pētījumā GO-AFTER līdz 24. nedēļai kopumā netika novērotas klīniski nozīmīgas efektivitātes mērījumu atšķirības, lietojot golimumaba 50 mg vai 100 mg devas lietošanas shēmu kombinācijā ar MTX. Visu RA pētījumu ilgtermiņa pagarinājuma fāzēs pacienti atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem var būt

pārcelti uz golimumaba 50 mg un 100 mg devu lietošanu.

Pazīmes un simptomi

Galvenie uz ACR attiecīgie rezultāti, kas pētījumos *GO-FORWARD*, *GO-AFTER* un *GO-BEFORE* pēc golimumaba 50 mg devu lietošanas iegūti 14., 24. un 52. nedēļā, parādīti 3. tabulā un aprakstīti turpmāk. Atbildes reakcija tika novērota, veicot pirmos izmeklējumus (4. nedēļā) pēc pirmās golimumaba lietošanas.

Pētījumā *GO-FORWARD* no 89 pacientiem, kuri tika randomizēti, lai saņemtu golimumabu 50 mg + MTX saņemšanai, 104. nedēļā šādā veidā joprojām tika ārstēti 48 pacienti. No šiem pacientiem 104. nedēļā ACR 20/50/70 atbildes reakcija bija attiecīgi 40, 33 un 24 pacientiem. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotie ACR 20/50/70 atbildes reakcijas rādītāji bija līdzīgi.

Pētījumā *GO-AFTER* pacientu īpatsvars, kuriem tika panākta ACR 20 atbildes reakcija, golimumaba grupā bija lielāks nekā placebo grupā neatkarīgi no faktoriem, kas norādīti kā vienas vai vairāku iepriekšējo anti-TNF terapijas pārtraukšanas iemesli.

3. tabula.
Galvenie efektivitātes rezultāti pētījumu *GO-FORWARD*, *GO-AFTER* un *GO-BEFORE* kontrolēto daļu laikā

	GO-FORWARD Aktīvs RA, neraugoties uz MTX lietošanu		GO-AFTER Aktīvs RA, kas iepriekš ārstēts ar vienu vai vairākiem anti-TNF līdzekļiem		GO-BEFORE Aktīvs RA, ar MTX iepriekš nav ārstēts	
	Placebo + MTX	Golimumabs 50 mg + MTX	Placebo	Golimumabs 50 mg	Placebo + MTX	Golimumabs 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Pacienti ar atbildes reakciju, %pacientu						
ACR 20						
14. nedēļā	33%	55%*	18%	35%*	NP	NP
24. nedēļā	28%	60%*	16%	31%* p = 0,002	49%	62%
52. nedēļā	NP	NP	NP	NP	52%	60%
ACR 50						
14. nedēļā	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NP	NP
24. nedēļā	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. nedēļā	NP	NP	NP	NP	36%	42%
ACR 70						
14. nedēļā	4%	14%, p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NP	NP
24. nedēļā	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. nedēļā	NP	NP	NP	NP	22%	28%

^a n = randomizēto pacientu skaits. Reālais vērtējamo pacientu skaits katrā vērtēšanas parametrā var mainīties atkarīgi no vērtēšanas laika.

* p ≤ 0,001.

NP: Nav piemērojams.

Pētījumā *GO-BEFORE* primārās analīzes rezultāti pacientiem ar vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu (salīdzinot golimumaba 50 vai 100 mg + MTX grupas ar MTX monoterapiju attiecībā uz ACR 50) 24. nedēļā nebija statistiski nozīmīgi (p = 0,053). 52. nedēļā kopējā populācijā pacientu īpatsvars golimumaba 50 mg + MTX grupā, kuri sasniedza ACR atbildes reakciju, kopumā bija lielāka, tomēr

salīdzinot ar MTX monoterapijas grupu, tā nozīmīgi neatšķīrās (skatīt 3. tabulu). Tika veiktas papildu analīzes norādītajās populācijas apakšgrupās pacientiem ar smagu, aktīvu un progresējošu RA. Salīdzinot ar kopējo populāciju, norādītajā populācijā novērotā golimumaba 50 mg + MTX iedarbība kopumā bija izteiktāka nekā MTX monoterapijas iedarbība.

GO-FORWARD un GO-AFTER pētījumā klīniski un statistiski nozīmīgu atbildes reakciju Slimības aktivitātes skalā (DAS)28 novēroja katrā iepriekš izvēlētajā laika brīdī 14. nedēļā un 24. nedēļā ($p \leq 0,001$). Pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar golimumabu, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, DAS28 atbildes reakcija saglabājās arī 104. nedēļā. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotās DAS28 atbildes reakcijas bija līdzīgas.

Pētījumā *GO-BEFORE* tika noteikta nozīmīga klīniska atbildes reakcija, kas definēta kā nepārtraukta sešus mēnešus ilga ACR 70 atbildes reakcijas saglabāšanās. 52. nedēļā golimumaba 50 mg + MTX grupā nozīmīgu klīnisku atbildes reakciju sasniedza 15% pacientu, salīdzinot ar 7% pacientu placebo + MTX grupā ($p = 0,018$). No 159 pacientiem, kuri tika randomizēti golimumaba 50 mg + MTX saņemšanai, 104. nedēļā šādā veidā joprojām tika ārstēti 96 pacienti. No šiem pacientiem 104. nedēļā ACR 20/50/70 atbildes reakcija bija attiecīgi 85, 66 un 53 pacientiem. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotie ACR 20/50/70 atbildes reakcijas rādītāji bija līdzīgi.

Radiogrāfiska atbildes reakcija

Pētījumā *GO-BEFORE* strukturālo bojājumu pakāpes vērtēšanai tika izmantotas *vdH-S* skalas vērtējumpunktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, apvienotie radiogrāfiskās locītavu eroziju skaita un izmēru noteikšanas rezultāti un roku/plaukstu pēdu locītavu spraugas sašaurināšanās. Golimumaba 50 mg devu lietošanas galvenie rezultāti 52. nedēļā parādīti 4. tabulā.

Golimumaba terapijas grupā pacientu skaits, kuriem nebija jaunu eroziju vai *vdH-S* skalas kopējā vērtējumpunktu skaita (≤ 0) izmaiņu salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, bija ievērojami lielāks nekā kontroles grupā ($p = 0,003$). 52. nedēļā radiogrāfiski novērotais efekts saglabājās līdz 104. nedēļai (ieskaitot). Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai radiogrāfiski novērotais efekts bija līdzīgs.

4. tabula.

Pētījuma *GO-BEFORE* kopējā populācijā 52. nedēļā radiogrāfiskās vidējās (SN) *vdH-S* skalas kopējā vērtējumpunktu skaita izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli

	Placebo + MTX	Golimumabs 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Kopējais vērtējums		
Sākumā	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erozijas vērtējuma vērtējums		
Sākumā	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Locītavas spraugas sašaurinājuma vērtējums		
Sākumā	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n = randomizēto pacientu skaits.

* $p = 0,015$.

** $p = 0,044$.

Fiziskās funkcijas un ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

GO-FORWARD un GO-AFTER pētījumā fiziskās funkcijas un darbnespēja tika vērtēta kā atsevišķs

mērķa kritērijs, izmantojot HAQ DI darbnespējas rādītāju. Šajos pētījumos 24. nedēļā, salīdzinot ar kontroli, golimumabam bija klīniski nozīmīga un statistiski ticama HAQ DI uzlabošanās, salīdzinot ar terapijas sākumu.

Pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar golimumabu, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, HAQ DI uzlabošanās saglabājās arī 104. nedēļā. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai HAQ DI stāvokļa uzlabošanās bija līdzīga.

Pētījuma *GO-FORWARD* 24. nedēļā ar golimumabu ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo tika pierādīta klīniski un statistiski nozīmīga ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās (nosakot pēc SF-36 skalas fizisko spēju komponentes). Pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar golimumabu, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, SF-36 skalas fizisko spēju komponentes uzlabošanās saglabājās arī 104. nedēļā. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai SF-36 fizisko spēju komponentes uzlabošanās bija līdzīga. *GO-FORWARD* un *GO-AFTER* tika novērota statistiski nozīmīga noguruma novērtējuma uzlabošanās, kā noteikts pēc hroniskas saslimšanas terapijas-noguruma funkcionālā novērtējuma skalas (*functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale* – FACIT-F).

Pieaugušo psoriātiskais artrīts

Golimumaba drošums un efektivitāte 405 pieaugušajiem pacientiem ar aktīvu PsA (≥ 3 pietūkušas locītavas un ≥ 3 jutīgas locītavas), neraugoties uz nesteroido pretiekaisuma (NPL) vai SMPRL terapiju, tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (*GO-REVEAL*). Pacientiem šajā pētījumā PsA diagnoze bija vismaz 6 mēnešus un bija vismaz viegla ar psoriāzi saistīta slimība. Pētījumā tika iesaistīti pacienti ar visu formu psoriātisku artrītu, tai skaitā poliartikulāru artrītu bez reimatoīdiem mezgliņiem (43%), asimetrisku perifēro artrītu (30%), distālo starpfalangu locītavu artrītu (15%), spondilītu ar perifēru artrītu (11%) un *arthritis mutilans* (1%).

Netika iekļauti pacienti, kuriem iepriekš veikta terapija ar anti-TNF līdzekli. Ik pēc 4 nedēļām subkutāni tika ievadīts golimumabs vai placebo. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo, golimumabu 50 mg vai golimumabu 100 mg. Pēc 24. nedēļas placebo saņēmušie pacienti sāka lietot golimumabu 50 mg. 52. nedēļā pacienti uzsāka dalību nemaskētā, ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā. Aptuveni četrdesmit astoņi procenti pacientu turpināja lietot stabilas metotreksāta devas (≤ 25 mg/nedēļā). Paralēlie primārie mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars, kuriem 14. nedēļā bija panākta ACR 20 atbildes reakcija, un kopējās PsA modificētās vdH-S skalas rādītāju izmaiņas 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem.

Kopumā līdz 104. nedēļai netika novērotas klīniski nozīmīgas efektivitātes rādītāju atšķirības golimumaba 50 mg un 100 mg devu shēmās. Pacienti ilgtermiņa pagarinājuma fāzē atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem varēja pāriet uz golimumaba 50 mg un 100 mg devu lietošanu.

Pazīmes un simptomi

5. Svarīgākie rezultāti 50 mg devai 14. un 24. nedēļā ir attēloti 5. tabulā un aprakstīti tālāktabulā.

Galvenie GO-REVEAL efektivitātes galarezultāti

	Placebo	Golimumabs 50 mg*
n ^a	113	146
Pacienti ar atbildes reakciju, % pacientu		
ACR 20		
14. nedēļā	9%	51%
24. nedēļā	12%	52%
ACR 50		
14. nedēļā	2%	30%
24. nedēļā	4%	32%

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

* $p < 0,05$ visiem salīdzinājumiem.

^a n atspoguļo randomizētos pacientus; faktiskais pacientu skaits, kas bija vērtējami katram vērtēšanas parametram, dažādā laikā var atšķirties.

^b Psoriāzes skartā laukuma un smaguma pakāpes rādītājs (*Psoriasis Area and Severity Index*).

^c Pamatojoties uz to pacientu apakškopu, kuriem pētījumā sākumā BSA pakāpe $\geq 3\%$, 79 pacienti (69,9%) placebo grupā un 109 (74,3%) pacienti golimumaba 50 mg grupā.

Atbildes reakciju novēroja pirmajā novērtējumā (4. nedēļā) pēc golimumaba lietošanas uzsākšanas. Līdzīga ACR 20 atbildes reakcija 14. nedēļā bija novērojama pacientiem ar šādu apakšgrupu PsA: poliartikulārs artrīts bez reimatoīdiem mezgliņiem un asimetrisks perifērs artrīts. Pacientu skaits ar citu apakšgrupu PsA bija pārāk mazs, lai iegūtu nozīmīgu novērtējumu. Golimumaba terapijas grupās novērotā atbildes reakcija pacientiem, kuri lietoja MTX, un tiem pacientiem, kuri MTX nelietoja, bija līdzīga. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotie ACR 20/50/70 atbildes reakcijas rādītāji bija līdzīgi.

No 146 pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu golimumabu 50 mg devā, 70 pacienti joprojām saņēma to pašu ārstēšanu 104. nedēļā. No šiem 70 pacientiem 64, 46 un 31 pacientam bija attiecīgi ACR 20/50/70 atbildes reakcija.

14. un 24. nedēļā tika novērota arī statistiski nozīmīga atbildes reakcija pēc DAS28 ($p < 0,05$).

Pacientiem, kuri ārstēti ar golimumabu 24. nedēļā novēroja psoriātiskā artrīta perifērās aktivitātes rādītāju uzlabošanos (piemēram, pietūkušu locītavu, sāpīgu/jutīgu locītavu skaita, daktilīta un entezīta).

Golimumaba terapija izraisīja nozīmīgu fizisko funkciju uzlabošanos, kā noteikts pēc HAQ DI, kā arī nozīmīgu ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanos, kā noteikts pēc SF-36 fiziskās un psihiskās komponentes kopējā vērtējumpunktu skaita. Pacientiem, kuri joprojām turpināja saņemt tādu pašu ārstēšanu ar golimumabu, kādai viņi tika randomizēti pētījuma sākumā, atbildes reakcija pēc DAS28 un HAQ DI bija saglabājusies līdz 104. nedēļai. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai DAS28 un ar HAQ DI atbildes reakcijas bija līdzīgas.

Rentģenoloģiskā atbildes reakcija

Strukturālos bojājumus abās plaukstās un pēdās novērtēja rentģenoloģiski, nosakot vdH-S vērtējumpunktu izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, modificējot atbilstoši PsA un papildinot ar plaukstu distālo starpfalangu (DIP) locītavu rādītājiem.

Ārstēšana ar golimumabu 50 mg devā salīdzinājumā ar placebo 24. nedēļā bija samazinājusi perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, ko noteica pēc kopējo modificēto vdH-S vērtējumpunktu izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem (vidējais aritmētiskais $\pm$ SN placebo grupā bija $0,27 \pm 1,3$, bet golimumaba grupā $-0,16 \pm 1,3$; $p = 0,011$). No 146 pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu golimumabu 50 mg, 52. nedēļas rentģenoloģiskie dati bija pieejami par 126 pacientiem, no kuriem 77% nebija progresēšanas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. 104. nedēļā rentģenoloģiskie dati bija pieejami par 114 pacientiem, un 77% bija progresēšana, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai pacientu īpatsvars, kuriem netika novērota slimības progresēšana salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, bija līdzīgs.

Pieaugušo aksiālais spondilartrīts

Pieaugušo ankilozējošais spondilīts

Golimumaba drošums un efektivitāte 356 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu (kas definēts kā Bātas ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes rādītājs (*Bath Ankylosing Spondylitis*

Disease Activity Index – BASDAI) ≥ 4 un muguras sāpju kopējā VAS ≥ 4 skalā no 0 līdz 10 cm) tika vērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (GO-RAISE). Šajā pētījumā iesaistītajiem pacientiem bija aktīva slimība, neraugoties uz pašreiz vai iepriekš lietotu NPL vai SMPRL terapiju, un viņi iepriekš nebija lietojuši anti-TNF līdzekļus. Ik pēc 4 nedēļām subkutāni tika ievadīts golimumabs vai placebo. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo, golimumabu 50 mg vai golimumabu 100 mg un drīkstēja vienlaicīgi turpināt SMPRL terapiju (MTX, SSZ un/vai HCQ). Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem 14. nedēļā bija panākta Ankilozējošā spondilīta vērtēšanas pētījuma grupas (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group – ASAS*) 20 atbildes reakcija. Tika iegūti un analizēti placebo kontrolēti dati par efektivitāti līdz 24. nedēļai.

Galvenie rezultāti 50 mg devas grupā redzami 6. tabulā un ir aprakstīti zemāk. Kopumā golimumaba 50 mg un 100 mg devu grupās līdz 24. nedēļai netika novērotas klīniski nozīmīgas efektivitātes mērījumu atšķirības. Pacienti ilgtermiņa pagarinājuma fāzē atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem varēja pāriet uz golimumaba 50 mg un 100 mg devu lietošanu.

6. tabula.
Galvenie GO-RAISE efektivitātes galarezultāti

	Placebo	Golimumabs 50 mg*
n ^a	78	138
Pacienti ar atbildes reakciju,% pacientu		
ASAS 20		
14. nedēļā	22%	59%
24. nedēļā	23%	56%
ASAS 40		
14. nedēļā	15%	45%
24. nedēļā	15%	44%
ASAS 5/6		
14. nedēļā	8%	50%
24. nedēļā	13%	49%

* $p \leq 0,001$ visiem salīdzinājumiem.

^a n atspoguļo randomizētos pacientus; faktiskais pacientu skaits, kas bija vērtējami katram vērtēšanas parametram, dažādā laikā var atšķirties.

No pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, pacientu īpatsvars, kuriem laikā no 24. līdz 256. nedēļai tika novērota ASAS 20 un ASAS 40 atbildes reakcija, daļa bija līdzīga.

Statistiski nozīmīga atbildes reakcija, kā vērtēts pēc BASDAI 50, 70 un 90 ($p \leq 0,017$), bija novērojama arī 14. un 24. nedēļā. Galveno slimības aktivitātes mērījumu uzlabošanās tika novērota pirmajā vērtējumā (4. nedēļā) pēc pirmās golimumaba ievadīšanas un saglabājās līdz 24. nedēļai. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, BASDAI izmaiņu (salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) rādītāji laikā no 24. līdz 256. nedēļai bija līdzīgi. Konsekventa efektivitāte pacientiem bija novērojama neatkarīgi no SMPRL (MTX, sulfasalazīns un/vai hidroksihlorohīns) lietošanas, HLB-B27 antigēna vai CRP līmeņa pētījuma sākumā, kā novērtēts pēc ASAS 20 atbildes reakcijas 14. nedēļā.

Ārstēšana ar golimumabu izraisīja nozīmīgu fiziskās funkcijas uzlabošanos, kas tika novērtēta kā BASFI izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, 14. un 24. nedēļā. 14. un 24. nedēļā bija nozīmīgi uzlabojusies arī ar veselību saistītā dzīves kvalitāte, kā noteikts pēc SF-36 fiziskās komponentes vērtējumpunktiem. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 24. līdz 256. nedēļai fizisko funkciju un ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās bija līdzīga.

Pieaugušo aksiālais spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

GO-AHEAD

Golimumaba lietošanas drošums un efektivitāte vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (GO-AHEAD) 197 pieaugušiem pacientiem ar smagu, aktīvu nr-aksiālu SpA (definēti kā tie pacienti, kuri atbilst aksiāla spondilartrīta ASAS klasifikācijas kritērijiem, bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas AS kritērijiem). Šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem bija aktīva slimība (definēta kā BASDAI ≥ 4 un muguras sāpju kopējā Vizuāli analogā skala (VAS) ≥ 4 , katrs skalā 0-10 cm), neskatoties uz notiekošu vai agrāku NPL terapiju, un iepriekš nebija ārstēti ar jebkādam bioloģiskām zālēm, piemēram, anti-TNF līdzekļi. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo vai golimumabu 50 mg, ievadītu subkutāni ik pēc 4 nedēļām. 16. nedēļā pacienti sāka atklāto periodu, kurā visi pacienti līdz 48. nedēļai saņēma golimumabu 50 mg, ievadītu subkutāni ik pēc 4 nedēļām; efektivitāti vērtēja līdz 52. nedēļai, bet drošuma novērošana turpinājās līdz 60. nedēļai. Aptuveni 93% pacientu, kuri saņēma golimumabu atklātā pagarinājuma sākumā (16. nedēļā), turpināja to lietot līdz pētījuma beigām (52. nedēļā). Analizēja gan Visu ārstēto (*All Treated*, AT, N = 197) populāciju, gan populāciju ar Objektīvām iekaisuma pazīmēm (*Objective Signs of Inflammation*, OSI, N = 158, definēta kā paaugstināts CRO līmenis un/vai sakroilīta pazīmes MRI sākotnējā stāvoklī). Līdz 16. nedēļai apkopoja un analizēja placebo kontrolētos efektivitātes datus. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuri 16. nedēļā sasniedza ASAS 20 atbildes reakciju. Galvenie rezultāti parādīti 7. tabulā un aprakstīti tālāk.

7. tabula.
Galvenie efektivitātes galarezultāti GO-AHEAD 16. nedēļā

Pazīmju un simptomu mazināšanās				
	Visa ārstētā populācija (AT)		Objektīvo iekaisuma pazīmju populācija (OSI)	
	Placebo	Golimumabs 50 mg	Placebo	Golimumabs 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Pacienti ar atbildes reakciju, % pacientu				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS daļēja remisija	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1.3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Iekaisuma nomākums sakroiliakālās (SI) locītavās, nosakot MRI				
	Placebo	Golimumabs 50 mg	Placebo	Golimumabs 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Vidējās SPARCC ^d MRI sakroiliakālās locītavās vērtējumpunktu izmaiņas	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n atspoguļo randomizētos un ārstētos pacientus.

^b Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skalas C reaktīvais proteīns (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein*); AT-Placebo, N = 90; AT-golimumabs 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-golimumabs 50 mg, N = 71).

^c n atspoguļo pacientu skaitu sākotnējā stāvoklī un 16. nedēļas MRI datus.

^d SPARCC (Kanādas Spondilartrīta izpētes konsorcijs; *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*).

** p < 0,0001 golimumaba un placebo salīdzinājumiem.

* p < 0,05 golimumaba un placebo salīdzinājumiem.

Ar golimumabu 50 mg ārstētiem pacientiem 16. nedēļā novēroja statistiski nozīmīgu smaga, aktīva nr-aksiālā SpA pazīmju un simptomu mazināšanos, salīdzinot ar placebo (7. tabula). Uzlabošanas novēroja pirmajā izmeklējumā (4. nedēļā) pēc golimumaba lietošanas sākšanas. SPARCC vērtējumpunktu skaits, noteikts MRI, ar golimumabu 50 mg ārstētiem pacientiem 16. nedēļā parādīja statistiski nozīmīgu SI locītavu iekaisuma mazināšanos, salīdzinot ar placebo (7. tabula). Arī sāpes, novērtētas ar Kopējo muguras sāpju un Nakts muguras sāpju VAS, kā arī slimības aktivitāte, noteikta ar ASDAS-C, ar golimumabu 50 mg ārstētiem pacientiem no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai,

salīdzinot ar placebo, samazinājās statistiski nozīmīgi ($p < 0,0001$).

Ar golimumabu 50 mg ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri ārstēti ar placebo, statistiski nozīmīgi uzlabojās mugurkaulāja kustīgums, vērtējot ar BASMI (Bātas ankilozējošā spondilīta metroloģijas rādītāju; *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*), un fiziskās funkcijas, vērtējot ar BASFI ($p < 0,0001$). Ar golimumabu ārstētie pacienti izjuta nozīmīgi lielāku ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanu, vērtējot ar ASQoL, EQ-5D un fiziskajām un psihiskajām SF-36 komponentēm, kā arī nozīmīgi lielāku produktivitātes uzlabošanu, vērtējot pēc lielākā vispārējo darbības traucējumu un aktivitātes traucējumu samazinājuma, kas noteikts WPAI aptaujā, nekā placebo saņēmušie pacienti.

Visiem iepriekš aprakstītajiem mērķa kritērijiem statistiski nozīmīgus rezultātus ieguva arī OSI populācijā 16. nedēļā.

Gan AT, gan OSI populācijā ar golimumabu 50 mg ārstētajiem pacientiem, kuri bija palikuši pētījumā 52. nedēļā, bija saglabājusies 16. nedēļā novērotā pazīmju un simptomu samazināšanās un mugurkaulāja kustīguma, fizisko funkciju, dzīves kvalitātes un produktivitātes uzlabošanās.

GO-BACK

Golimumaba terapijas turpināšanas (nemainot vai samazinot zāļu lietošanas biežumu) vai terapijas pārtraukšanas efektivitāte un drošums tika salīdzināts pieaugušiem pacientiem (vecumā no 18 līdz 45 gadiem) ar aktīvu nr-axSpA, kuriem 10 mēnešus ilgas terapijas laikā ar vienu reizi mēnesī atklāti lietotu golimumabu (GO-BACK) bija panākta noturīga remisija. Sākoties pētījuma dubultmaskētās terapijas pārtraukšanas posmam, dalībai pētījumā piemērotie pacienti (kuriem līdz 4. mēnesim bija iestājusies klīniska atbildes reakcija un gan 7., gan 10. mēnesī slimība nebija aktīva (ASDAS indekss bija $< 1,3$)) tika randomizēti, lai turpinātu terapiju ar golimumabu katru mēnesi (pilnas terapijas shēma, $N = 63$), ar golimumabu ik pēc 2 mēnešiem (samazinātas terapijas shēma, $N = 63$) vai ar placebo katru mēnesi (terapijas pārtraukšana, $N = 62$); līdz aptuveni 12 mēnešiem.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem netika novērots slimības aktivitātes paasinājums. Pacienti, kuriem radās slimības paasinājums, t.i., divos secīgos vērtējumos ASDAS absolūtā vērtība bija $\geq 2,1$ vai salīdzinājumā ar 10. mēnesi (atklātā perioda beigas) vērtība pēc terapijas pārtraukšanas bija palielinājusies par $\geq 1,1$, atsāka golimumaba lietošanu katru mēnesī pētījuma atklātās atkārtotas terapijas fāzē, lai raksturotu klīnisko atbildes reakciju.

Klīniskā atbildes reakcija pēc dubultmaskētās terapijas pārtraukšanas

No 188 pacientiem ar neaktīvu slimību, kuri bija saņēmuši vismaz vienu dubultmaskētās terapijas devu, nozīmīgi ($p < 0,001$) lielākam pacientu īpatsvaram neradās slimības paasinājums, ja turpināja golimumaba lietošanu pilnas terapijas shēmā (84,1 %) vai samazinātas terapijas shēmā (68,3 %), salīdzinot ar terapijas pārtraukšanu (33,9 %) (8. tabula).

8. tabula.

Dalībnieku bez slimības paasinājuma īpatsvara analīze^a Pilnas analīzes kopas populācija (2. periods - dubultmaskēta terapija)

Terapija	n/N	%	Starpība % salīdzinājumā ar placebo	
			Novērtējums (95 % TI) ^b	p vērtība ^b
GLM s.c. vienu reizi mēnesī	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	$< 0,001$
GLM s.c. ik pēc 2 mēnešiem	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	$< 0,001$
Placebo	21/62	33,9		

Pilnas analīzes kopa ietver visus randomizētos dalībniekus, kuriem pētījuma 1. periodā slimība bija kļuvusi neaktīva un kuri bija saņēmuši vismaz vienu maskēto pētāmās terapijas devu.

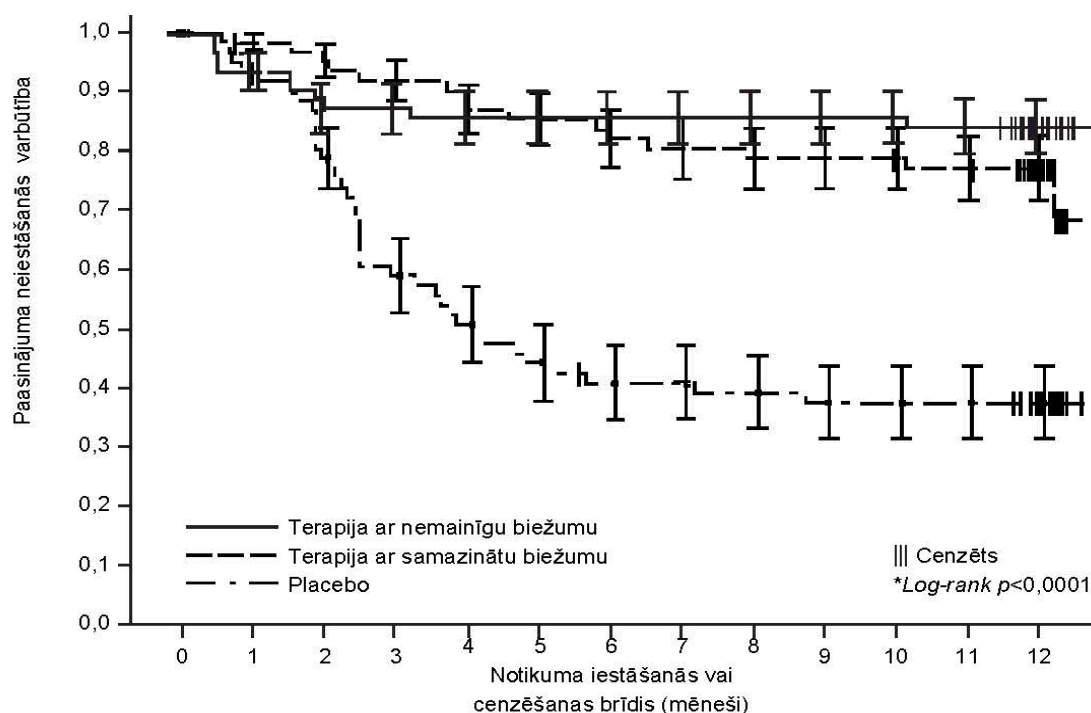
^a Definēts kā ASDAS absolūtā vērtība divos secīgos vērtējumos $\geq 2,1$ vai vērtības palielināšanās par $\geq 1,1$ pēc terapijas pārtraukšanas salīdzinājumā ar 10. mēnesi (23. vizīti).

^b I tipa kļūdas rādītājs vairākkārtējos terapijas grupu salīdzinājumos (GLM s.c. vienu reizi mēnesī salīdzinājumā ar placebo un GLM s.c. ik pēc 2 mēnešiem salīdzinājumā ar placebo) tika kontrolēts, izmantojot

secīgu hipotēžu pārbaudes procedūru (sākot ar statistiski nozīmīgākām atšķirībām). Atvasināts, pamatojoties uz stratificētu *Miettinen* un *Nurminen* metodi ar CRP līmeni (> 6 mg/l vai ≤ 6 mg/l) kā stratifikācijas faktoru. Dalībnieki, kas priekšlaicīgi pārtrauca dalību 2. periodā un pirms “paasinājuma”, tika uzskatīti par dalībniekiem ar “paasinājumu”. N = dalībnieku kopējais skaits; n = dalībnieku skaits, kuriem nebija paasinājuma; GLM = golimumabs; s.c. = subkutāni.

Laika līdz pirmajam paasinājumam atšķirības terapijas pārtraukšanas grupā un golimumaba terapijas grupās ir redzamas 1. attēlā (*log-rank* p vērtība ir $< 0,0001$ katram salīdzinājumam). Placebo grupā paasinājumi sāka rasties aptuveni 2 mēnešus pēc golimumaba lietošanas pārtraukšanas, un lielākā daļa paasinājumu sākās 4 mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas (1. attēls).

1. attēls. Laika līdz pirmajam paasinājumam Kaplana-Meijera analīze



Riskam pakļautie dalībnieki												
GLM reizi mēnesī	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM reizi 2 mēnešos	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	10

*Merķa kritērijs nav korigēts pēc vairākkārtēja salīdzinājuma. Stratificēts pēc CRP līmeņa (> 6 mg/l vai ≤ 6 mg/l). Paasinājums bija definēts kā ASDAS indeksa absolūtā vērtība divās secīgās vizītēs $\geq 2,1$ vai ASDAS indeksa pieaugums pēc terapijas pārtraukšanas par $\geq 1,1$ salīdzinājuma ar 10. mēnesi (23. vizīti). Dalībnieki, kuriem neradās paasinājums, tika cenzēti terapijas pilnīgas pārtraukšanas brīdī vai 2. perioda dubultmaskētās terapijas 13. mēnesī. Otrā perioda sākums atbilst Keiplena-Meijera analīzes 1. dienai pilnā analīzes kopā.

Klīniskā atbildes reakcija uz atkārtotu terapiju slimības paasinājuma gadījumā

Klīniskā atbildes reakcija bija definēta kā BASDAI uzlabošanās par ≥ 2 vai par ≥ 50 % salīdzinājumā ar vidējo vērtību no divām secīgām BASDAI vērtībām, kas bija noteiktas slimības paasinājuma laikā. No 53 pacientiem samazināta zāļu lietošanas biežuma vai terapijas pārtraukšanas grupās, kuriem bija apstiprināts slimības paasinājums, klīniskā atbildes reakcija uz golimumaba terapiju pirmo 3 mēnešu laikā radās 51 (96,2 %) dalībniekam, taču visus 3 mēnešus tā saglabājās mazākai daļai pacientu (71,7 %).

Pieaugušo čūlainais kolīts

Golimumaba efektivitāte tika vērtēta divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pieaugušiem pacientiem.

Indukcijas pētījumā (*PURSUIT-Induction*) vērtēja pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu čūlaino

kolītu (*Mayo* punktu skaits no 6 līdz 12; endoskopijas apakšpunktu skaits ≥ 2), kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju vai tās nepanesamība vai kuri bija atkarīgi no kortikosteroīdiem. Pētījuma devas apstiprināšanas daļā 761 pacients tika randomizēts, lai saņemtu vai nu golimumabu 400 mg s.c. 0. nedēļā un 200 mg 2. nedēļā, golimumabu 200 mg s.c. 0. nedēļā un 100 mg 2. nedēļā, vai placebo s.c. 0. un 2. nedēļā. Vienlaicīgi bija atļauts lietot stabilas perorālas aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru devas. Šajā pētījumā golimumaba efektivitāti vērtēja līdz 6. nedēļai.

Uzturošās terapijas pētījuma (*PURSUIT-Maintenance*) rezultāti pamatojās uz 456 pacientu, kuri sasniedza klīnisku atbildes reakciju no iepriekšējās indukcijas terapijas ar golimumabu, vērtējumu. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu golimumabu 50 mg, golimumabu 100 mg vai placebo, kas tika ievadīti subkutāni ik pēc 4 nedēļām. Vienlaicīgi bija atļauts lietot stabilas perorālas aminosalicilātu un/vai imūnmodulatoru devas. Kortikosteroīdu deva bija pakāpeniski jāsamazina uzturošās terapijas sākumā. Šajā pētījumā golimumaba efektivitāti vērtēja līdz 54. nedēļai. Pacienti, kuri līdz 54. nedēļai bija piedalījušies uzturošās terapijas pētījumā, turpināja saņemt zāles pētījuma pagarinājumā, kurā efektivitāti vērtēja līdz 216. nedēļai.

Efektivitātes vērtēšana pētījuma pagarinājumā pamatojās uz izmaiņām kortikosteroīdu lietošanā, ārsta vispārēju slimības aktivitātes novērtējumu (*Physician's Global Assessment (PGA) of disease activity*) un dzīves kvalitātes uzlabošanos, vērtējot pēc iekaisīgas zarnu slimības aptaujas (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ*).

9. tabula.

Galvenie efektivitātes galarezultāti *PURSUIT- Induction* un *PURSUIT – Maintenance* pētījumā

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Golimumabs 200/100 mg N = 253	
Pacientu īpatsvars			
Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju 6. nedēļā ^a	30%	51%**	
Pacienti ar klīnisku remisiju 6. nedēļā ^b	6%	18%**	
Pacienti ar dzīstošu gļotādu 6. nedēļā ^c	29%	42%**	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Golimumabs 50 mg N = 151	Golimumabs 100 mg N = 151
Pacientu īpatsvars			
Atbildes reakcijas saglabāšanās (pacienti ar klīnisku atbildes reakciju līdz 54. nedēļai) ^e	31%	47%*	50%**
Ilgstoša remisija (pacienti ar klīnisku remisiju gan 30., gan 54. nedēļā) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = pacientu skaits.

** $p \leq 0,001$.

* $p \leq 0,01$.

^a Definēta kā *Mayo* punktu skaita samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, par $\geq 30\%$ un ≥ 3 punktiem vienlaikus ar rektālās asiņošanas apakšpunktu skaita samazināšanos par ≥ 1 vai rektālās asiņošanas apakšpunktu skaits 0 vai 1.

^b Definēta kā *Mayo* punktu skaits ≤ 2 nevienam individuālajam apakšpunktam nepārsniedzot > 1 .

^c Definēta kā 0 vai 1 *Mayo* punktu skaits endoskopijas apakšpunktu skaitā.

^d Tikai golimumaba indukcija.

^e Pacientiem ČK slimības aktivitāte tika vērtēta pēc daļēja *Mayo* punktu skaita ik pēc 4 nedēļām (atbildes reakcijas zudumu apstiprināja endoskopijā). Tādēļ pacients, kuram saglabājās atbildes reakcija, bija pastāvīgas klīniskas atbildes reakcijas stāvoklī katrā izmeklējumā līdz 54. nedēļai.

- ^f Pacients, kuram remisija bijusi gan 30., gan 54. nedēļā (bez atbildes reakcijas zuduma pazīmēm kādā brīdī līdz 54. nedēļai), lai sasniegtu ilgstošu remisiju.
- ^g No pacientiem, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 80 kg, pacientu īpatsvars, kuri saņēma 50 mg uzturošo terapiju un kuriem bija ilgstoša klīniska remisija, bija lielāks nekā no pacientiem, kuri saņēma placebo.

Ilgstošu gļotādas sadzīšanu (pacienti, kuriem gļotāda bija sadzījusī gan 30. gan 54. nedēļā) 50 mg grupā (42%, nominālā $p < 0,05$) un 100 mg grupā (42%, $p < 0,005$) ar golimumabu ārstētiem pacientiem konstatēja biežāk nekā pacientiem placebo grupā (27%).

No 54% pacientu (247/456), kuri *PURSUIT-Maintenance* pētījuma sākumā vienlaicīgi saņēma kortikosteroīdus, pacientu īpatsvars, kuriem saglabājās klīniska atbildes reakcija līdz 54. nedēļai un vienlaicīgi nesaņēma kortikosteroīdus 54. nedēļā, 50 mg grupā (38%, 30/78) un 100 mg grupā (30%, 25/82) bija lielāks nekā placebo grupā (21%, 18/87). Pacientu īpatsvars, kuri bija pārtraukuši kortikosteroīdu lietošanu līdz 54. nedēļai, bija lielāks 50 mg grupā (41%, 32/78) un 100 mg grupā (33%, 27/82) nekā placebo grupā (22%, 19/87). Pacientiem, kuri iesaistījās pētījuma pagarinājumā, kopumā līdz 216. nedēļai saglabājās kortikosteroīdus nelietojošo pacientu īpatsvars.

Pacienti, kuri *PURSUIT - Induction* pētījumā nerasniedza klīnisku atbildes reakciju 6. nedēļā, saņēma golimumabu 100 mg ik pēc 4 nedēļām *PURSUIT-Maintenance* pētījumā. 14. nedēļā 28% no šiem pacientiem sasniedza atbildes reakciju, kas definēta kā daļējs Mayo vērtējums (samazinājās par ≥ 3 punktiem salīdzinājumā ar indukcijas sākumu). 54. nedēļā klīniskie rezultāti, kas novēroti šiem pacientiem, bija līdzīgi klīniskajiem rezultātiem, par kuriem ziņoja pacienti, kuri 6. nedēļā sasniedz klīnisku atbildes reakciju.

6. nedēļā golimumabs nozīmīgi uzlaboja dzīves kvalitāti, nosakot pēc slimībai specifiskā mērījuma – IBDQ (iekaisīgas zarnu slimības anketa) – izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Pacientiem, kuri saņēma golimumaba uzturošo terapiju, dzīves kvalitātes uzlabošanās, nosakot pēc IBDQ, saglabājās līdz 54. nedēļai.

Aptuveni 63% pacientu, kas pētījuma pagarinājuma sākumā (56. nedēļa) saņēma golimumabu, turpināja saņemt šīs zāles līdz pat pētījuma beigām (pēdējā golimumaba lietošanas reize 212. nedēļā).

Pediatriskā populācija

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts

Golimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, izstāšanās pētījumā (*GO-KIDS*) 173 bērniem (2-17 gadu vecumā) ar aktīvo pJIA ar vismaz 5 aktīvām locītavām un ar neatbilstošu atbildes reakciju uz MTX terapiju. Bērni ar poliartikulāro JIA (poliartrīts ar pozitīvu vai negatīvu reimatoīdo faktoru, plašs oligoartrīts, juvenīls psoriātisks artrīts vai sistēmiskais JIA bez pašreizējiem sistēmiskiem simptomiem) tika iekļauti pētījumā. Terapijas sākumā aktīvo locītavu skaita mediāna bija 12 un CRP mediāna bija 0,17 mg/dl.

Pētījuma 1. daļa sastāvēja no 16 nedēļu atklātās fāzes, kuras laikā 173 iekļauto bērnu saņēma golimumabu 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) subkutāni ik pēc 4. nedēļām un MTX. 154 bērni, kuri sasniedza ACR Ped 30 atbildes reakciju 16. nedēļā tika iekļauti pētījuma 2. daļā – randomizētajā izstāšanās fāzē, un saņēma golimumabu 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) + MTX vai placebo + MTX ik pēc 4. nedēļām. Pēc slimības paasinājuma bērni saņēma golimumabu 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) + MTX. 48. nedēļā bērni tika iekļauti ilgtermiņa pagarinājumā.

Bērniem šajā pētījumā bija ACR Ped 30, 50, 70 un 90 atbildes reakcija sākot ar 4. nedēļu.

16. nedēļā 87% bērnu bija ACR Ped 30 atbildes reakcija un 79%, 66% un 36% bērnu bija attiecīgi ACR Ped 50, ACR Ped 70 un ACR Ped 90 atbildes reakcija. 16. nedēļā 34% bērnu bija neaktīva slimība, kas definēta kā visa šāda atrade: nav locītavu ar aktīvo artrītu, nav drudža, izsitumu, serozīta, splenomegālijas, hepatomegālijas vai ģeneralizētās limfadenopātijas attiecināmas uz JIA; nav aktīva uveīta, ir normāls EGĀ (< 20 mm/st) vai CRP ($< 1,0$ mg/dl); ārstā vispārējais slimības aktivitātes novērtējums ($VAS \leq 5$ mm), rīta stīvuma ilgums < 15 minūtēm.

16. nedēļā visās ACR Ped komponentēs bija klīniski nozīmīga uzlabošanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (skatīt 10. tabulu).

10. tabula.

ACR Ped komponentu uzlabošanās 16. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli^a

	Uzlabošanās procentu mediāna
	Golimumabs 30 mg/m ² n ^b = 173
Ārsta vispārējais slimības novērtējums (VAS ^c 0-10 cm)	88%
Pacienta/vecāka vispārējais labsajūtas novērtējums (VAS 0-10 cm)	67%
Aktīvo locītavu skaits	92%
Locītavu skaits ar ierobežotu kustības amplitūdu	80%
Fiziskas funkcijas atbilstoši CHAQ ^d	50%
EGĀ (mm/st) ^e	33%

^a terapijas sākums = 0 nedēļa.

^b "n" atspoguļo iekļauto pacientu skaitu.

^c VAS: Vizuāli analogā skala.

^d CHAQ: Bērnu Veselības Novērtējuma Aptauja (*Child Health Assessment Questionnaire*).

^e EGĀ (mm/st): eritrocītu grimšanas ātrums (milimetri stundā).

Primārais mērķa kritērijs, bērnu īpatsvars, kuriem bija ACR Ped 30 atbildes reakcija 16. nedēļā un kuriem netika novērots slimības paasinājums no 16. līdz 48. nedēļai, netika sasniegts. Vairākumam bērnu nebija paasinājuma no 16. līdz 48. nedēļai (59% golimumaba + MTX un 53% placebo + MTX grupās, attiecīgi; $p = 0.41$).

Iepriekš noteiktajā primārā mērķa kritērija apakšgrupu analizē pēc sākotnējā stāvokļa CRP (≥ 1 mg/dl, salīdzinot ar < 1 mg/dl), pierādīja lielākus slimības paasinājumu rādītājus placebo + MTX grupā salīdzinājumā ar golimumaba + MTX grupu pacientiem ar CRP ≥ 1 mg/dl sākotnējā stāvoklī (87% salīdzinot ar 40% $p = 0.0068$).

48. nedēļā 53% un 55% bērnu attiecīgi golimumaba + MTX grupā un placebo + MTX grupā bija ACR Ped 30 atbildes reakcija, un 40% un 28% bērnu attiecīgi golimumaba + MTX grupā un placebo + MTX grupā panāca neaktīvu slimību.

Pediātriskais čūlainais kolīts

Golimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēta III fāzes daudzcentru, atklātā pētījumā (PURSUIT 2), kurā tika iekļauti bērni vecumā no 2 līdz 17 gadiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu ČK, kas definēts kā Mayo kopējais punktu skaits pētījuma sākumā no 6 līdz 12, ieskaitot; endoskopijas apakšpunktu skaits ≥ 2 . Bērni, kuri iepriekš bija saņēmuši TNF- α antivielas, nebija piemēroti dalībai. Lielākā daļa no 69 dalībniekiem (97,1%) saņēma ar ČK saistītas zāles (kortikosteroīdus, imūnmodulatorus un/vai 5-ASS); 52,2 % dalībnieku saņēma kortikosteroīdus un 88,4% saņēma iekšķīgi 5-ASS. Dalībnieku vidējais vecums bija 13,4 gadi (diapazons no 4 līdz 17). 53,6% (37) dalībnieku bija sieviešu dzimuma. Vidējā ķermeņa masa bija 52,4 kg (diapazons no 16 līdz 107). Slimības raksturojums pētījuma sākumā kopējai golimumaba populācijai bija atbilstošs arī pediātriskiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu ČK.

Indukcijas fāzē (no 0. līdz 6. nedēļai) bērni 0. un 2. nedēļā s.c. saņēma ķermeņa masai atbilstošu golimumaba devu. Bērni ar ķermeņa masu ≥ 45 kg saņēma fiksētu indukcijas devu 200 mg s.c. 0. nedēļā un 100 mg 2. nedēļā. Bērni ar ķermeņa masu < 45 kg saņēma ķermeņa virsmas laukumam pielāgotas indukcijas devas 120 mg/m² s.c. (ne vairāk kā 200 mg) 0. nedēļā un 60 mg/m² s.c. (ne vairāk kā 100 mg) 2. nedēļā. 6. nedēļā bērniem tika vērtēta efektivitāte un drošums.

Balstterapijas fāzē (no 6. līdz 54. nedēļai) bērni ar klīnisku atbildes reakciju pret golimumabu (kopējais Mayo punktu skaita samazinājums kopš pētījuma sākuma par $\geq 30\%$ un ≥ 3 punktiem un rektālās asiņošanas apakšvērtējuma samazinājums no pētījuma sākuma par ≥ 1 vai rektālās asiņošanas apakšvērtējums 0 vai 1, izmantojot endoskopijas apakšvērtējuma vietēji noteikto rezultātu) turpināja saņemt golimumabu s.c. 100 mg (bērni ar ķermeņa masu ≥ 45 kg) vai 60 mg/m² (bērni ar ķermeņa masu < 45 kg) ik pēc 4 nedēļām līdz 50. nedēļai. Bērniem, kuriem 6. nedēļā nebija klīniskas atbildes reakcijas, 6. un 10. nedēļā varēja ievadīt papildu devas, pēc tam 14. nedēļā tika novērtēta atbildes reakcija, lai noteiktu, vai bērniem turpināt golimumaba lietošanu ik pēc 4 nedēļām līdz 50. nedēļai. No 41 balstterapijas fāzē iekļautā bērna 54. nedēļā dalību pētījumā turpināja 39 bērni (viņiem tika noteikta efektivitāte pēc kopējā Mayo punktu skaita).

Klīniskās remisijas primārais mērķa kritērijs, vērtējot pēc Mayo punktu skaita, bija definēts kā Mayo punktu skaits ≤ 2 punkti bez individuālā apakšpunktu skaita > 1 (pamatojoties uz Mayo endoskopijas apakšpunktu skaitu, ko bija noteicis vietējais endoskopists). Kopumā 22 (31,9%) bērniem 6. nedēļā konstatēja klīnisku remisiju. 54. nedēļā klīniska remisija bija 31,7% no tiem pacientiem, kuriem 6. nedēļā bija klīniska atbildes reakcija.

11. tabula

PURSUIT 2 – Induction un PURSUIT 2 - Maintenance galvenie efektivitātes iznākumi

PURSUIT 2 - Induction	
Primārais mērķa kritērijs	Golimumabs N=69
Pētāmās personas ar klīnisku remisiju, vērtējot pēc Mayo punktu skaita 6. nedēļā ^a	22 (31,9%)
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji	
Pētāmās personas ar klīnisku atbildes reakciju 6. nedēļā ^b	39 (56,5%)
Pētāmās personas ar endoskopiski konstatētu dzīšanu 6.nedēļā ^c	28 (40,6%)
PURSUIT 2 – Maintenance	
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji	Golimumabs N=41
Pētāmās personas ar klīnisku remisiju 54. nedēļā, vērtējot pēc Mayo punktu skaita ^{a,c}	13 (31,7%)
Pētāmās personas ar endoskopiski konstatētu dzīšanu 54.nedēļā ^c	15 (36,6%)
Pētāmās personas ar klīnisku remisiju 54. nedēļā, vērtējot pēc Mayo punktu skaita, dalībniekiem ar klīnisku remisiju 6. nedēļā ^{a,d,e}	12 (54,5%)

N = pacientu skaits

^a Klīniska remisija ir definēta kā Mayo punktu skaits ≤ 2 , nevienam individuālajam apakšpunktam nepārsniedzot > 1 .

^b Klīniska atbildes reakcija ir definēta kā Mayo punktu skaita samazinājums, salīdzinot ar sākumstāvokli, par $\geq 30\%$ un ≥ 3 punktiem vienlaikus ar rektālās asiņošanas apakšpunktu skaita samazināšanos par ≥ 1 vai rektālās asiņošanas apakšpunktu skaits 0 vai 1.

^c Endoskopiski konstatēta dzīšana ir definēta kā endoskopijas apakšpunktu skaits 0 vai 1, pamatojoties uz vietēji veiktu endoskopiju.

^d Saucējs ir pacienti, kuriem 6. nedēļā bija klīniskā remisija.

^e Tika uzskatīts, ka pētāmajām personām, kurām 54. nedēļā nebija datu par endoskopijas punktu skaitu, nav klīniskas remisijas.

Imūngenitāte

Ārstēšanas ar golimumabu laikā var attīstīties antivielas pret golimumabu. Antivielu pret golimumabu veidošanās var būt saistīta ar samazinātu golimumaba sistēmisko iedarbību, bet acīmredzama antivielu attīstības korelācija ar efektivitāti nav novērota. Antivielu klātbūtne pret golimumabu var palielināt reakciju risku injekcijas vietā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas golimumaba subkutānas ievadīšanas veseliem cilvēkiem vai pacientiem ar RA vidējais laiks (T_{max}) līdz maksimālas koncentrācijas serumā sasniegšanai bija no 2 līdz 6 dienām. Pēc subkutānas 50 mg golimumaba ievadīšanas veseliem cilvēkiem vidējā $\pm$ standartnovirze maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) bija $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$.

Pēc vienas 100 mg subkutānas injekcijas golimumaba uzsūkšanās no augšdelma, vēdera un augšstilba bija līdzīga, un vidējā absolūtā biopieejamība bija 51%. Tā kā golimumabam pēc subkutānas ievadīšanas piemīt aptuveni devai proporcionāla FK, sagaidāms, ka golimumaba 50 mg un 200 mg devu biopieejamība būs līdzīga.

Izkliede

Pēc vienreizējas golimumaba intravenozas ievadīšanas vidējais izkļiedes tilpums bija 115 ± 19 ml/kg.

Eliminācija

Tika aplēsts, ka golimumaba sistēmiskais klīrenss bija $6,9 \pm 2,0$ ml/dienā/kg. Terminālais eliminācijas pusperiods veseliem cilvēkiem bija aptuveni 12 ± 3 dienas, un līdzīgas vērtības tika novērotas pacientiem ar RA, PsA, AS vai ČK.

Ik pēc 4 nedēļām pacientiem ar RA, PsA vai AS subkutāni ievadot 50 mg golimumaba, koncentrācija serumā sasniedza līdzsvara stāvokli 12. nedēļā. Lietojot vienlaicīgi ar MTX, terapija ar 50 mg subkutāni ik pēc 4 nedēļām radīja šādu vidējo ($\pm$ standartnovirze) līdzsvara koncentrāciju serumā pirms nākamās devas ievadīšanas: RA pacientiem ar aktīvu RA, neraugoties uz MTX terapiju, $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$, pacientiem ar aktīvu PsA – aptuveni $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ un pacientiem ar AS – aptuveni $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$. Pēc subkutānas 50 mg golimumaba ievadīšanas ik pēc 4 nedēļām vidējā golimumaba līdzsvara koncentrācija serumā pirms nākamās devas ievadīšanas pacientiem ar nr-aksiālo SpA bija līdzīga tai, kas novērota pacientiem ar AS.

Pacientiem ar RA, PsA vai AS, kuri vienlaicīgi nelietoja MTX, golimumaba līdzsvara koncentrācija pirms nākamās devas ievadīšanas bija par aptuveni 30% mazāka nekā pacientiem, kuri golimumabu lietoja vienlaicīgi ar MTX. Ierobežotam skaitam RA pacientu, kas ārstēti, 6 mēnešus subkutāni ievadot golimumabu, vienlaicīga MTX lietošana samazināja golimumaba šķietamo klīrensu par aptuveni 36%. Tomēr populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vienlaicīga NPL, perorālo kortikosteroīdu vai sulfasalazīna lietošana golimumaba šķietamo klīrensu neietekmēja.

Pēc 200 mg un 100 mg golimumaba indukcijas devām attiecīgi 0. un 2. nedēļā un 50 mg vai 100 mg golimumaba uzturošām devām subkutāni pēc tam ik pēc 4 nedēļām pacientiem ar ČK, golimumaba koncentrācija serumā sasniedza līdzsvara stāvokli aptuveni 14 nedēļas pēc terapijas sākuma. Ārstēšana ar 50 mg vai 100 mg golimumaba subkutāni ik pēc 4 nedēļām uzturošās terapijas periodā izraisīja aptuveni attiecīgi $0,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ un $1,8 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ vidējo līdzsvara stāvokļa minimālo koncentrāciju serumā.

ČK pacientiem, kuri tika ārstēti ar 50 mg vai 100 mg golimumaba subkutāni ik pēc 4 nedēļām, vienlaicīgai imūnmodulatoru lietošanai nebija nozīmīgas ietekmes uz minimālo golimumaba līmeni līdzsvara stāvoklī.

Pacientiem, kuriem radās antivielas pret golimumabu, kopumā bija maza golimumaba līdzsvara koncentrācija serumā pirms nākamās devas ievadīšanas (skatīt 5.1. apakšpunktā).

Linearitāte

Pacientiem ar RA pēc vienas intravenozi ievadītas devas intervālā no 0,1 līdz 10,0 mg/kg golimumabam bija aptuveni devai proporcionāla farmakokinētika. Pēc vienas s.c. devas veselām pētāmām personām devai aptuveni proporcionālu farmakokinētiku konstatēja arī devu robežās no 50 mg līdz 400 mg.

Ķermeņa masas ietekme uz farmakokinētiku

Golimumaba šķīdamajam klīrensam bija tendence palielināties līdz ar ķermeņa masas palielināšanos (skatīt 4.2. apakšpunktā).

Pediatriskā populācija

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts

Golimumaba farmakokinētika tika noteikta 173 bērniem ar pJIA vecumā no 2 līdz 17 gadiem. pJIA pētījumā bērniem, kuri saņēma 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) golimumaba zemādas injekcijas ik pēc 4 nedēļām, bija golimumaba līdzsvara koncentrācijas stāvokļa zemākās koncentrācijas mediāna, kas bija līdzīga dažādās vecuma grupās, kā arī bija līdzīga vai nedaudz augstāka par novēroto pieaugušajiem RA pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba ik pēc 4. nedēļām.

Populācijas farmakokinētikas/farmakodinamikas modelēšana un simulācija bērniem ar pJIA apstiprināja saistību starp golimumaba seruma koncentrāciju un klīnisko efektivitāti, un atbalsta to, ka golimumaba dozēšanas shēma 50 mg ik pēc 4. nedēļām bērniem ar pJIA ar ķermeņa masu vismaz 40 kg sasniedz līdzīgu koncentrāciju, kāda bija efektīva pieaugušajiem.

Čūlainais kolīts

Golimumaba farmakokinētika pediatriskiem un pieaugušiem pacientiem ar čūlino kolītu bija līdzīga. Populācijas farmakokinētika apstiprināja, ka Gobivaz ieteicamā dozēšanas shēma pediatriskām pētāmām personām nodrošināja līdzīgu vai nedaudz augstāku golimumaba iedarbību serumā salīdzinājumā ar pieaugušajiem visā ķermeņa masas diapazonā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Nav veikti pētījumi par golimumaba mutagenitāti, dzīvnieku fertilitātes pētījumi un ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumi.

Fertilitātes un vispārējo reproduktīvo funkciju pētījumā ar pelēm, izmantojot analogisku antivielu, kas selektīvi nomāc peles TNF α funkcionālo aktivitāti, mazinājās to peļu skaits, kam iestājās grūsnība. Nav zināms, vai šo atradi izraisa ietekme uz tēviņiem un/vai mātītēm. Attūstības toksicitātes pētījumā ar pelēm pēc šādas analogiskās antivielas ievadīšanas un *Macaca fascicularis* pēc golimumaba ievadīšanas netika iegūti pierādījumi par toksisku ietekmi uz mātīti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Sorbīts (E420)

L-histidīns

L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts

Poloksamērs 188

Ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Pilnšļirci uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Gobivaz drīkst uzglabāt temperatūrā līdz 25°C vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz kastītes. Jaunais derīguma termiņš jāuzraksta uz kartona iepakojuma (līdz 30 dienām pēc izņemšanas no ledusskapja).

Gobivaz nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī pēc tam, kad tas uzglabāts istabas temperatūrā. Ja Gobivaz uzglabāts istabas temperatūrā ilgāk par 30 dienām, tas jāiznīcina.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Gobivaz 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,5 ml šķīdums pilnšļircē (1. klases stikls) ar piestiprinātu adatu (nerūsējošs tērauds) un adatas aizsargapvalku. Gobivaz ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 pilnšļirci, un vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 3 (3 iepakojumi pa 1) pilnšļirci.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Gobivaz tiek izplatīts vienreizējas lietošanas pilnšļircē. Katram iepakojumam pievienota lietošanas instrukcija, kurā pilnīgi aprakstīta šļirci lietošana. Pēc pilnšļirci izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, pagaidot 30 minūtes pirms Gobivaz ievadīšanas. Šļirci nedrīkst sakratīt.

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens un var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. Šādi izskatās daudzi proteīnus saturoši šķīdumi. Gobivaz nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Vispusīgi norādījumi par Gobivaz sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu ar pilnšļirci sniegti lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1988/003 1 pilnšļirce
EU/1/25/1988/004 3 pilnšļirci

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2025. gada 17. novembrī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GOBIVAZ 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

GOBIVAZ 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Viena 0,5 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mg golimumaba* (*golimumab*).

* Monoklonāla cilvēka IgG1κ anti viela, kas ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību iegūta no grauzēju hibridomas šūnu līnijas.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 20,5 mg sorbīta (E420) 50 mg devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeutiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts (RA)

Gobivaz lietošana kombinācijā ar metotreksātu (MTX) indicēta:

- vidēji smaga vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, ja atbildes reakcija uz terapiju ar slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPRL), tai skaitā MTX, nav bijusi adekvāta.
- smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšana pieaugušiem pacientiem, kuri agrāk nav ārstēti ar MTX.

Ir pierādīts, ka golimumabs kombinācijā ar MTX mazina locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu (noteikts rentgenoloģiski) un uzlabo fiziskās funkcijas.

Juvenils idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (pJIA)

Gobivaz lietošana kombinācijā ar metotreksātu (MTX) indicēta poliartikulārā idiopātiskā juvenilā artrīta ārstēšanai bērniem no 2 gadu vecuma, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz iepriekšējo MTX terapiju.

Psoriātiskais artrīts (PsA)

Gobivaz lietošana monoterapijā vai kombinācijā ar MTX indicēta aktīva un progresējoša psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušiem, ja atbildes reakcija uz iepriekšēju terapiju ar SMPRL nav bijusi adekvāta. Veicot rentgenoloģiskus mērījumus, ir pierādīts, ka golimumabs samazina perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu pacientiem ar poliarikulāru simetrisku slimības apakštipu (skatīt 5.1 apakšpunktā), kā arī uzlabo fizisko funkciju.

Aksiāls spondilartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Gobivaz ir indicēts smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju nav bijusi neadekvāta.

Aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma (nr-aksiāls SpA)

Gobivaz ir indicēts smaga, aktīva aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir objektīvas iekaisuma pazīmes, par ko liecina paaugstināts C reaktīvā olbaltuma (CRO) līmenis un/vai magnētiskās rezonanses attēldiagnostikas (MRI) atrade, un bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) vai ir to nepanesība.

Čūlainais kolīts (ČK)

Gobivaz indicēts vidēji smaga vai smaga aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju, arī uz kortikosteroīdiem un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatiopurīnu (AZA), vai kuriem ir šo zāļu nepanesība vai medicīniskas kontraindikācijas to lietošanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst sākt un tā jāuzrauga kvalificētiem ārstiem ar pieredzi reimatoīdā artrīta, poliarikulārā juvenilā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma, vai čūlainā kolīta diagnozes noteikšanā un terapijā. Pacientiem, kuri lieto Gobivaz, jāizsniedz Pacienta kartīte.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Gobivaz 50 mg ievada vienu reizi mēnesī vienā noteiktā mēneša dienā.

Gobivaz jālieto vienlaicīgi ar MTX.

Psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts, vai aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

Gobivaz 50 mg ievada vienu reizi mēnesī vienā noteiktā mēneša dienā.

Visām augstāk minētajām indikācijām, pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti rodas pēc 12 - 14 terapijas nedēļām (pēc 3 – 4 devām). Terapijas turpināšana atkārtoti jāapsver pacientiem, kuriem šajā laikā nav pierādījumu par terapeitisku uzlabošanos.

Pacienti, kuru ķermeņa masa lielāka par 100 kg

Visām augstāk minētajām indikācijām, attiecībā uz pacientiem ar RA, PsA, AS vai nr-aksiālu SpA, kuru ķermeņa masa lielāka par 100 kg un kuri nav sasnieguši adekvātu klīnisku atbildes reakciju pēc trim vai četrām devām, var apsvērt golimumaba devas palielināšanu līdz 100 mg vienu reizi mēnesī, tomēr jāņem vērā palielināts dažu nopietnu nevēlamu blakusparādību risks, ko rada 100 mg deva salīdzinājumā ar 50 mg devu (skatīt 4.8 apakšpunktu). Terapijas turpināšana atkārtoti jāapsver pacientiem, kuriem pēc 3 - 4 papildu devām pa 100 mg nav pierādījumu par terapeitisku uzlabošanos.

Pieaugušo čūlainais kolīts

Pacienti, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 80 kg

Gobivaz sākumdeva ir 200 mg, pēc tam lieto 100 mg 2. nedēļā. Pacientiem ar atbilstošu atbildes reakciju būtu jāsaņem 50 mg 6. nedēļā un pēc tam ik pēc 4 nedēļām. Pacienti ar neatbilstošu atbildes reakciju var turpināt lietot 100 mg 6. nedēļā un pēc tam ik pēc 4 nedēļām. (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuru ķermeņa masa pārsniedz vai ir vienāda ar 80 kg
Gobivaz sākumdeva ir 200 mg, pēc tam lieto 100 mg 2. nedēļā, tad 100 mg ik pēc 4 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Uzturošās terapijas laikā kortikosteroīdu devu var samazināt saskaņā ar klīniskās prakses vadlīnijām.

Pieejamie dati liecina, ka klīniska atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 - 14 ārstēšanas nedēļās (pēc 4 devām). Pacientiem, kuriem šajā periodā nekonstatē nekādas terapeitiska ieguvuma pazīmes, jāpārvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība.

Izlaista deva

Ja pacients aizmirst plānotajā datumā injicēt Gobivaz, aizmirstā deva jāinjicē pēc iespējas drīz pēc tam, kad pacients par to atcerējies. Pacientiem ir jādod norādījumi neinjicēt dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Nākamā deva jāievada, ievērojot turpmākos norādījumus:

- ja deva nokavēta par mazāk nekā divām nedēļām, pacientam jāinjicē aizmirstā deva un jāpaliek pie sākotnējā grafika;
- ja deva nokavēta par vairāk nekā divām nedēļām, pacientam jāinjicē aizmirstā deva un, sākot ar šīs injekcijas datumu, jāizveido jauns grafiks.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Golimumaba lietošana šajās pacientu grupās nav pētīta. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pediātriskā populācija

Gobivaz lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem līdz 18 gadu vecumam nav noteikta citām indikācijām, izņemot pJIA. Dati nav pieejami. Gobivaz lietošana pJIA ārstēšanai bērniem līdz divu gadu vecumam nav piemērota. Gobivaz 50 mg pildspalvveida pilnšļirču lietošana pČK ārstēšanai nav pētīta, un šajā pediātriskajā populācijā tā nav ieteicama. Informāciju par devām un to ievadīšanas veidu pČK pacientiem no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir > 15 kg, skatīt 50 mg vai 100 mg pilnšļirču ZA.

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts

Gobivaz 50 mg bērniem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ievada vienu reizi mēnesī, vienā un tajā pašā mēneša datumā.

Gobivaz zāļu forma pildspalvveida pilnšļircē, kas ļautu ievadīt 45 mg/0,45 ml devu bērniem ar poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, nav pieejama. Tādējādi Gobivaz nav iespējams ievadīt pacientiem, kuriem nepieciešama 45 mg deva. Ja nepieciešama 45 mg/0,45 ml deva, jāizmanto citas golimumabu saturošas zāles.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12-14 nedēļu ārstēšanas laikā (pēc 3-4 devām). Terapijas turpināšana jāapsver bērniem, kuriem šai laikā nav pierādījumu par terapeitisku uzlabošanos.

Lietošanas veids

Gobivaz paredzēts subkutānai lietošanai. Ja ārsts to uzskata par piemērotu un nepieciešamības gadījumā veic turpmākus izmeklējumus, pēc piemērotas apmācības subkutānu injekciju veikšanā

pacienti var zāles sev injicēt paši. Pacientiem ir jādod norādījumi injicēt visu Gobivaz devu, ievērojot vispusīgos lietošanas instrukcijā sniegtos norādījumus par lietošanu. Ja jāveic vairākas injekcijas, tās jāievada dažādās ķermeņa vietās. Katra pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta vienreizējai lietošanai vienam pacientam, un tā ir jāiznīcina tūlīt pēc lietošanas.

Norādījumus par ievadišanu skatīt 6.6 apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze (TB) vai cita veida smaga infekcija, piemēram, sepse, kā arī oportūnistiska infekcija (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV klase pēc *NYHA*) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas slimības

Pacienti pirms golimumaba terapijas sākšanas, tās laikā un pēc tās rūpīgi jākontrolē, vai nerodas infekcijas slimības, tai skaitā tuberkuloze. Tā kā golimumaba eliminācija var ilgt pat 5 mēnešus, pacientu kontrole jāturpina visā šajā laikā. Ja pacientam rodas nopietna infekcija vai sepse, terapiju ar golimumabu nedrīkst turpināt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Golimumabu nedrīkst lietot pacientiem ar klīniski nozīmīgu, aktīvu infekcijas slimību. Piesardzība jāievēro, apsverot golimumaba lietošanu pacientiem ar hronisku infekciju vai atkārtotu infekciju anamnēzē. Pacienti atbilstoši jāinformē par iespējamiem infekcijas riska faktoriem un jāiesaka no tiem izvairīties.

TNF blokatoru lietotāji ir daudz uzņēmīgāki pret nopietnām infekcijas slimībām. Pacientiem, kuri lietojuši golimumabu, ziņots par baktēriju (tai skaitā sepsi un pneimoniju), mikobaktēriju (tai skaitā tuberkuloze), invazīvām sēnīšu un oportūnistiskām infekcijām, tai skaitā letāliem to gadījumiem. Daži nopietnas infekcijas gadījumi radušies pacientiem, kuriem vienlaicīgi tiek veikta imūnsupresīva terapija, kas šādiem pacientiem papildus pamatsaslimšanai var radīt noslieci uz infekciju. Pacienti, kuriem golimumaba terapijas laikā rodas jauna infekcija, rūpīgi jākontrolē, un šādiem pacientiem jāveic pilnīga diagnostiska izvērtēšana. Golimumaba lietošana jāpārtrauc, ja pacientam rodas jauna nopietna infekcija vai sepse, un jāsāk atbilstoša antimikrobiska vai pretsēnīšu terapija, līdz infekcija tiek kontrolēta.

Pacientiem, kuri uzturējušies reģionos, kur invazīvas sēnīšu infekcijas slimības, piemēram, histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas, vai uz šādiem reģioniem ceļojuši, pirms golimumaba terapijas sākšanas rūpīgi jānovērtē tās sniegtais ieguvums un radītais risks. Ja riska grupas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar golimumabu, attīstās nopietna sistēmiska slimība, var būt aizdomas par invazīvo sēnīšu infekciju. Ja iespējams, šiem pacientiem pretsēnīšu zāļu ievadīšana būtu jāveic, konsultējoties ar ārstu, kas specializējies pacientu ar invazīvo sēnīšu infekciju ārstēšanā.

Tuberkuloze

Saņemti ziņojumi par tuberkulozi golimumabu lietojušiem pacientiem. Jāpiezīmē, ka vairumā šo ziņojumu tuberkuloze bija ekstrapulmonāla un izpaudās ar vietēju vai diseminētu slimības formu.

Pirms golimumaba terapijas sākšanas visiem pacientiem jānovērtē aktīvas un neaktīvas ("latentas") tuberkulozes iespēja. Šajā vērtējumā jāiekļauj detalizēta medicīniskā anamnēze ar personisku tuberkulozes anamnēzi vai informāciju par iepriekšējo saskari ar tuberkulozi, kā arī iepriekš un/vai

pašlaik lietotu imūnsupresīvu terapiju. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīningizmeklējumi, t.i., tuberkulīna ādas tests vai asins analīze un krūškurvja rentgenogramma (var būt piemērojamas vietējās vadlīnijas). Informāciju par šo izmeklējumu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta kartītē. Zāļu ordinētājiem tiek atgādināts par tuberkulīna ādas testa viltus negatīva rezultāta risku, īpaši pacientiem ar smagu slimību vai nomāktu imūno sistēmu.

Ja tiek noteikta aktīvas tuberkulozes diagnoze, terapiju ar golimumabu nedrīkst sākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja rodas aizdomas par latentu tuberkulozi, jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze tuberkulozes ārstēšanā. Visos turpmāk aprakstītajos gadījumos ļoti rūpīgi jāapsver golimumaba terapijas sniegtā ieguvuma/radītā riska līdzsvars.

Ja tiek noteikta neaktīva ("latenta") tuberkuloze, pirms golimumaba lietošanas sākšanas jāskatās tās ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem atbilstoši vietējām vadlīnijām.

Pacientiem, kuriem ir vairāki vai nozīmīgi tuberkulozes riska faktori un negatīvs rezultāts latentas tuberkulozes izmeklējumā, pirms golimumaba lietošanas sākšanas jāapsver prettuberkulozes terapija. Pirms golimumaba lietošanas prettuberkulozes terapija jāapsver arī pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, ja nav iespējams pierādīt adekvātas terapijas kursa veikšanu.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar golimumabu latentas tuberkulozes terapijas laikā un pēc tās, tika novēroti aktīvas tuberkulozes gadījumi. Pacientus, kuri lieto golimumabu, rūpīgi jākontrolē, vai nerodas aktīvas tuberkulozes pazīmes un simptomi, ieskaitot pacientus, kuriem latentas tuberkulozes izmeklējumu rezultāti ir negatīvi, pacientus, kuri lieto latentas tuberkulozes terapiju, vai pacientus, kuriem agrāk tika ārstēta tuberkulozes infekcija.

Visiem pacientiem jānorāda meklēt medicīnisku palīdzību, ja golimumaba terapijas laikā vai pēc tās rodas izpausmes/simptomi, kas liecina par tuberkulozi (piemēram, pastāvīgs klepus, novājināšana/ķermeņa masas samazināšanās, subfebrils drudzis).

B hepatīta vīrusa reaktivizēšanās

Pacientiem, kuri lietojuši TNF antagonistu, tai skaitā golimumabu, un ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji (t.i., pozitīva reakcija virsmas antigēna testā), radusies B hepatīta reaktivizēšanās. Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls iznākums.

Pirms ārstēšanas ar golimumabu pacienti jāpārbauda attiecībā uz B hepatīta infekciju. Pacientiem, kuriem ir pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

B hepatīta vīrusa nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar golimumabu, visā terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc tās pabeigšanas rūpīgi jākontrolē, vai nerodas aktīvas B hepatīta infekcijas izpausmes un simptomi. Nav pieejama adekvāta informācija par B hepatīta vīrusa nēsātāju ārstēšanu ar pretvīrusu terapiju vienlaicīgi ar TNF antagonista terapiju, lai novērstu B hepatīta reaktivizēšanos. Pacientiem, kuriem B hepatīts reaktivizējas, golimumaba lietošana jāpārtrauc un jāskatās efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošo terapiju.

Ļaundabīgas un limfoproliferatīvas slimības

Iespējamā TNF blokatoru terapijas nozīme ļaundabīgu slimību izcelsmē nav zināma. Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt iespējamu limfomas, leikozes vai citu ļaundabīgu slimību rašanās risku pacientiem, kas lietojuši TNF antagonistu. Apsverot TNF bloķējošu terapiju pacientiem ar ļaundabīgu slimību anamnēzē un šādas terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem radusies ļaundabīga slimība, jāievēro piesardzība.

Ļaundabīgi jaunveidojumi bērniem

Pēc reģistrācijas apstākļos ar TNF blokatoriem ārstētiem bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam) gadījumos, kad ārstēšana sāka līdz 18 gadu vecumam, ir

aprakstīti ļaundabīgi jaunveidojumi, no kuriem daži bijuši ar letālu iznākumu. Aptuveni pusē gadījumu tās bija limfomas. Pārējos gadījumos ir novēroti daudzu un dažādu veidu ļaundabīgi jaunveidojumi, tai skaitā arī reti ļaundabīgi jaunveidojumi, kas parasti saistīti ar imūnās sistēmas darbības nomākumu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem bērniem un pusaudžiem nav iespējams izslēgt ļaundabīgu jaunveidojumu attīstības risku.

Limfoma un leikoze

Visu TNF bloķējošo līdzekļu, tai skaitā golimumabu, klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā pacientiem, kuri lietojuši anti-TNF terapiju, novēroja vairāk limfomas gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem. Golimumaba IIb un III fāzes RA, PsA un AS klīniskajos pētījumos saslimstība ar limfomu golimumabu lietojušiem pacientiem bija lielāka nekā sagaidāmā saslimstība vispārējā iedzīvotāju populācijā. Ar golimumabu ārstētajiem pacientiem ir aprakstīti leikozes gadījumi. Pacienti ar ilgstošu ļoti aktīvu reimatoīdo artrītu un iekaisīgu slimību, kas apgrūtina riska vērtēšanu, ir pakļauti palielinātam limfomu un leikozes fona riskam.

Pacientiem, kuri ārstēti ar citiem TNF blokatoriem, pēcreģistrācijas periodā ziņots par retiem hepatospleniskās T šūnu limfomas (*hepatosplenic T-cell lymphoma*; HSTCL) gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šis reti sastopamais T šūnu limfomas paveids ir ļoti agresīvas gaitas slimība, kas parasti ir letāla. Vairums gadījumu bija pusaudžiem un jauniem pieaugušiem vīriešiem, kuriem gandrīz visiem vienlaicīgi tika ārstēta iekaisīga zarnu slimība ar azatiopriņu (AZA) vai 6-merkaptopurīnu (6-MP). Rūpīgi jāapsver iespējamais AZA vai 6-MP kombinēšanas risks ar golimumabu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt hepatospleniskās T šūnu limfomas risku.

Ļaundabīgas slimības, izņemot limfomu

Golimumaba IIb un III fāzes RA, PsA, AS un ČK klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā saslimstība ar ļaundabīgām slimībām, kas nebija limfoma (izņemot nemelanomas ādas vēzi), golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga.

Lokzarnas displāzija/karcinoma

Nav zināms, vai ārstēšana ar golimumabu ietekmē displāzijas vai lokzarnas vēža rašanās risku. Visiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kuriem ir palielināts displāzijas vai lokzarnas karcinomas risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerotizējošu holangītu) vai kuriem anamnēzē ir displāzija vai lokzarnas karcinoma, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāpārbauda, vai nav displāzijas. Šiem izmeklējumiem jāietver kolonoskopija un biopsija (atbilstoši vietējiem ieteikumiem). Ar golimumabu ārstētiem pacientiem, kuriem pirmreizēji diagnosticē displāziju, uzmanīgi jāpārvērtē individuālais risks un guvumi, kā arī jāapsver, vai turpināt terapiju.

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā golimumaba lietošana vērtēta pacientiem ar smagu pastāvīgu astmu, pacientiem golimumaba grupā bija vairāk ļaundabīgas slimības gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem (skatīt 4.8 apakšpunktā). Šīs atrades nozīme nav zināma.

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā vērtēta cita anti-TNF līdzekļa infliksimaba lietošana pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), pacientiem infliksimaba terapijas grupā bija vairāk ļaundabīgu, galvenokārt plaušu vai galvas un kakla, audzēju gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem. Visiem pacientiem anamnēzē bija nopietna smēķēšana. Tādēļ, lietojot jebkuru TNF antagonistu HOPS pacientiem, kā arī pacientiem ar nopietnas smēķēšanas radītu palielinātu ļaundabīgas slimības risku, jāievēro piesardzība.

Ādas vēži

Pacientiem, kuriem ārstēšanā lietoja TNF blokatorus, ieskaitot golimumabu, ziņots par melanomu un Merķeļa šūnu karcinomu (skatīt 4.8 apakšpunktā). Ieteicama periodiska ādas pārbaude, īpaši pacientiem ar ādas vēža riska faktoriem.

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

TNF blokatoru (tai skaitā arī golimumaba) lietošanas laikā ir aprakstīti sastrēguma sirds mazspējas (SSM) saasināšanās, kā arī pirmreizējas SSM gadījumi. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Cita TNF antagonista klīniskajā pētījumā novērota sastrēguma sirds mazspējas stāvokļa pasliktināšanās un

mirstības palielināšanās. Golimumaba darbība pacientiem ar SSM nav pētīta. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II klase pēc NYHA) golimumabs jālieto piesardzīgi. Pacienti rūpīgi jākontrolē, un pacientiem, kuriem rodas jauni vai pasliktinās jau esoši sirds mazspējas simptomi, golimumaba lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Neiroloģiskas komplikācijas

TNF blokatoru (tai skaitā arī golimumaba) lietošana ir bijusi saistīta ar pirmreizējiem vai pastiprinātiem klīniskiem simptomiem un/vai radiogrāfiski iegūtiem pierādījumiem, kas liecina par traucējumiem, kas saistīti ar centrālās nervu sistēmas demielinizāciju, tai skaitā arī multiplo sklerozi un perifēriem ar demielinizāciju saistītiem traucējumiem. Pacientiem, kuriem jau ir demielinizējoša slimība vai tā nesen sākusies, pirms golimumaba terapijas sākšanas rūpīgi jāapsver anti-TNF terapijas sniegtais ieguvums un radītais risks.

Ja attīstās šādi traucējumi, jāapsver golimumaba lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kirurģiskas operācijas

Pieredze par golimumaba terapijas drošumu pacientiem, kuriem veiktas ķirurģiskas procedūras, tai skaitā artroplastija, ir ierobežota. Ja plānota ķirurģiska procedūra, jāņem vērā zāļu ilgais *izvadīšanas pusperiods*. Pacients, kuram golimumaba terapijas laikā nepieciešama ķirurģiska operācija, ir rūpīgi jākontrolē, vai nerodas infekcijas izpausmes un jāsāk atbilstoši terapeitiski pasākumi.

Imūnās sistēmas nomākšana

Iespējams, ka TNF blokējošie līdzekļi, tai skaitā golimumabs, ietekmē organisma aizsargreakciju pret infekciju un ļaundabīgām slimībām, jo TNF mediē iekaisumu un modulē šūnu imūnās reakcijas.

Autoimūnās norises

Anti-TNF terapijas radītais relatīvais TNF α deficīts var izraisīt autoimūno norišu sākšanos. Ja pacientam pēc terapijas ar golimumabu rodas simptomi, kas liecina par vilkēdei līdzīgo sindromu, un ir pozitīvs rezultāts izmeklējumā, kurā nosaka antivielas pret dubultspirāles DNS, golimumaba terapija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskas reakcijas

Pacientiem, kuri saņem TNF blokatorus, tajā skaitā golimumabu, ziņots par pancitopēniju, leikopēniju, neitropēniju, agranulocitozi, aplastisko anēmiju un trombocitopēniju. Visiem pacientiem jānorāda nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja rodas par asins sastāva pārmaiņām liecinoši simptomi (piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums). Pacientiem ar apstiprinātām nozīmīgām hematoloģiskām patoloģijām jāapsver golimumaba terapijas pārtraukšana.

Vienlaicīga TNF antagonistu un anakinras lietošana

Klīniskajos pētījumos, kuros vienlaicīgi tika lietota anakinra un cits TNF blokators – etanercepts, novērotas smagas infekcijas un neitropēnija bez papildu klīniskā ieguvuma. Šīs kombinētās terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī anakinras un citu TNF blokatoru kombinētās lietošanas gadījumā. Golimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama.

Vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana bijusi saistīta ar palielinātu infekciju, arī smagu infekciju, risku, salīdzinot ar TNF antagonista monoterapiju, bez palielināta klīniskā ieguvuma. Golimumaba un abatacepta kombinācija nav ieteicama.

Vienlaicīga citu bioloģisko līdzekļu lietošana

Nav pietiekami daudz datu par golimumaba lietošanu vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu, kā golimumaba gadījumā, ārstēšanā. Golimumaba lietošana vienlaicīgi ar šādiem bioloģiskiem līdzekļiem nav ieteicama, jo pastāv paaugstināts infekcijas risks un iespējamās citas farmakoloģiskās mijiedarbības.

Terapijas maiņa starp bioloģiskajiem SMPRL grupas līdzekļiem

Nomainot terapiju no viena bioloģiskā līdzekļa uz citu, jāievēro piesardzība, un pacients jāturpina novērot, jo bioloģiskās aktivitātes pārklāšanās dēļ var vēl vairāk paaugstināties nevēlamo

blakusparādību, tai skaitā infekcijas, risks.

Vakcinācija/terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Pacientus, kuri ārstēti ar golimumabu, var vakcinēt, izņemot vakcinēšanu ar dzīvām vakcīnām (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem anti-TNF terapiju pieejami ierobežoti dati par reakciju uz vakcinēšanu, izmantojot dzīvas vakcīnas vai sekundāru infekcijas pārvešanu ar dzīvām vakcīnām. Dzīvo vakcīnu lietošana var izraisīt klīniskas infekcijas, tajā skaitā diseminēto infekciju.

Cita veida terapeitisko infekcijas izraisītāju lietošana, piemēram, dzīvu, novājinātu baktēriju (piemēram, BCG instalīcija urīnpūslī vēža terapijai), var izraisīt klīniskas infekcijas, ieskaitot diseminēto infekciju. Ieteicams nelietot terapeitiskos infekcijas ierosinātājus vienlaicīgi ar golimumabu.

Alerģiskas reakcijas

Pēcregistrācijas perioda laikā pēc golimumaba lietošanas aprakstītas nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā arī anafilaktiska reakcija). Dažas no šīm reakcijām parādījās pēc pirmās golimumaba lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai citas nopietnas alerģiskas reakcijas, golimumaba ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša terapija.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

III fāzes RA, PsA, AS un ČK pētījumos pacienti no 65 gadu vecuma, kas lietoja golimumabu, pēc nevēlamu blakusparādību (NB), nopietnu nevēlamu blakusparādību (NNB) un nopietnas infekcijas rašanās neatšķīrās no gados jaunākiem pacientiem. Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus cilvēkus, un īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas rašanās iespējamībai. Nr-aksiāla SpA pētījumā netika iekļauti 45 gadus veci un vecāki pacienti.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Īpaši golimumaba pētījumi, kuros piedalīti pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, nav veikti. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem golimumabs jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Vakcinācija

Pediātriskajiem pacientiem pirms golimumaba terapijas uzsākšanas, ja tas ir iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamo imunizācijas kursu saskaņā ar spēkā esošām imunizācijas vadlīnijām (skatīt iepriekš "Vakcinācija/ terapeitiskie infekciozie aģenti").

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Sorbīts

Gobivaz satur sorbītu (E420). Pacientiem ar retiem pārmantotiem fruktozes nepanesības traucējumiem jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu (skatīt 2. apakšpunktu).

Terapijas kļūdu iespējamība

Gobivaz ir reģistrēts subkutānai lietošanai ar zāļu stiprumiem 50 mg un 100 mg. Svarīgi ievērot, lai ievadīšanai tiktu lietota pareizā zāļu deva, kā norādīts sadaļā „Devas” (skatīt 4.2. apakšpunktu). Jānodrošina, lai tiktu izvēlēts pareizais zāļu stiprums un pacienti nesaņemtu mazāku zāļu devu, vai zāles netiktu pārdozētas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Lietošana vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Nav ieteicama golimumaba lietošana vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu

pašu stāvokļu ārstēšanai kā golimumabu, ieskaitot anakinru un abataceptu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvas vakcīnas/terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Dzīvas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaicīgi ar golimumabu (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Terapeitiskos infekcijas ierosinātājus nedrīkst lietot vienlaicīgi ar golimumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metotreksāts

Lai arī lietošana vienlaicīgi ar MTX pacientiem ar RA, PsA vai AS rada lielāku golimumaba līdzsvara koncentrāciju pirms nākamās devas ievadīšanas, dati neliecina, ka nepieciešama golimumaba vai MTX devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto pietiekami efektīva kontracepcijas metode grūtniecības nepieļaušanai un tās izmantošana jāturpina vismaz sešus mēnešus pēc pēdējās ārstēšanas ar golimumabu.

Grūtniecība

Prospektīvi ir apkopoti dati par vidēji lielu skaitu (aptuveni 400) grūtniecību, kuras bijušas pakļautas golimumaba iedarbībai, kā rezultātā ir piedzimuši dzīvi bērni ar zināmu iznākumu, tai skaitā par 220 grūtniecībām, kuras golimumaba iedarbībai bija pakļautas pirmajā trimestrī. Ziemeļeiropā notikušā populācijas pētījumā, kura laikā tika analizēti dati par 131 grūtniecību (un 134 zīdaiņiem), sešos no 134 gadījumiem (4,5 % gadījumu) pēc golimumaba iedarbības *in utero* bija atklātas nopietnas iedzimtas patoloģijas, salīdzinot ar 599 no 10 823 gadījumiem (5,5 % gadījumu) pēc nebioloģiskas izcelsmes sistēmisku zāļu lietošanas salīdzinājumā ar 4,6 % gadījumu pētījuma kopējā populācijā. Pēc jaucējfaktora koriģētā izredžu attiecība (*odds ratio*, OR), lietojot golimumabu, bija 0,79 (95 % TI 0,35–1,81) salīdzinājumā ar nebioloģiskās izcelsmes sistēmisku zāļu lietošanu, un salīdzinājumā ar kopējo populāciju OR, lietojot golimumabu, bija 0,95 (95 % TI 0,42–2,16).

Tā kā golimumabs inhibē TNF, tā lietošana grūtniecības laikā var ietekmēt jaundzimušā normālās imūnās atbildes reakcijas. Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pieejamā klīniskā pieredze ir ierobežota. Grūtniecības laikā golimumaba lietošana ir atļauta tikai absolūtu indikāciju gadījumos.

Golimumabs šķērso placentu. Pēc tam, kad grūtnieces ir ārstētas ar TNF bloķējošajām monoklonālajām antivielām, ārstētajām mātēm dzimušo zīdaiņu serumā antivielas ir konstatētas līdz sešiem mēnešiem pēc piedzimšanas. Tādēļ šiem zīdaiņiem var būt lielāks infekciju risks. Zīdaiņiem, kuri *in utero* bijuši pakļauti golimumaba iedarbībai, sešus mēnešus pēc tam, kad mātei grūtniecības laikā pēdējo reizi injicēts golimumabs, nav ieteicams ievadīt dzīvās vakcīnas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai golimumabs tiek izvadīts ar mātes pienu un pēc norīšanas uzsūcas vispārējā asinsritē. Pierādīts, ka pērtiķiem golimumabs nonāk mātes pienā, un, tā kā cilvēka imūnglobulīni tiek izvadīti ar pienu, sievietes golimumaba terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās nedrīkst barot zīdaiņi ar krūti.

Fertilitāte

Dzīvnieku fertilitātes pētījumi ar golimumabu nav veikti. Fertilitātes pētījumā ar pelēm, izmantojot analoģu antivielu, kas selektīvi inhibē peļu TNF- α funkcionālo aktivitāti, nozīmīga ietekme uz fertilitāti netika konstatēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Gobivaz minimāli ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Tomēr pēc Gobivaz ievadīšanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

RA, PsA, AS, nr-aksiāla SpA un ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības jeb NBP bija augšējo elpceļu infekcijas, kas radās 12,6% ar golimumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 11,0% kontroles grupas pacientu. Visnopietnākās golimumaba lietošanas laikā aprakstītās NBP ir nopietnas infekcijas (tai skaitā arī sepse, pneimoniya un tuberkuloze, kā arī invazīvas sēnīšu un oportunistiskas infekcijas), ar demielinizāciju saistīti traucējumi, B hepatīta vīrusa reaktivācija, sastrēguma sirds mazspēja, autoimūni procesi (vilkēdei līdzīgs sindroms), hematoloģiskas reakcijas un nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā arī anafilaktiska reakcija), vaskulīts, limfoma un leikoze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā apkopotas klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas perioda laikā visā pasaulē aprakstītās golimumaba izraisītās NBP. Norādītajās orgānu sistēmu grupās nevēlamās blakusparādības uzskaitītas sastopamības biežuma grupās, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula.
NBP saraksts tabulas veidā

Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži: augšējo elpceļu infekcija (nazofaringīts, faringīts, laringīts un rinīts) Bieži: bakteriālas infekcijas (piemēram, celulīts), dziļo elpceļu infekcija (piemēram, pneimoniya), vīrusu infekcijas (piemēram, gripa un herpes), bronhīts, sinusīts, virspusējas sēnīšu infekcijas, abscess Retāk: sepse (arī septisks šoks), pielonefrīts Reti: tuberkuloze, oportunistiskas infekcijas (piemēram, invazīvas sēnīšu infekcijas [histoplazmoze, kokcidioidomikoze, pneumocitoze], bakteriāla, atipiska mikobaktēriju infekcija un protozoju infekcija), B hepatīta reaktivācija, bakteriāls artīts, infekciozs bursīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	Retāk: audzēji (piemēram, ādas vēzis, plakanšūnu vēzis un melanocītiskas dzimumzīmes) Reti: limfoma, leikoze, melanoma, Merķeļa šūnu karcinoma Nav zināms: hepatospleniska T šūnu limfoma*, Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskas sistēmas traucējumi	Bieži: leukopēnija (tajā skaitā neitropēnija), anēmija Retāk: trombocitopēnija, pancitopēnija Reti: aplastiskā anēmija, agranulocitoze

Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži: alerģiskas reakcijas (bronhu spazmas, paaugstināta jutība, nātrene), pozitīvas autoantivielas Reti: nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā arī anafilaktiska reakcija), vaskulīts (sistēmisks), sarkoidoze
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk: vairogdziedzera traucējumi (piemēram, hipotireoze, hipertireoze un podagra)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk: paaugstināts glikozes līmenis asinīs, paaugstināts lipīdu līmenis
Psihiskie traucējumi	Bieži: depresija, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: reibonis, galvassāpes, parestēzija Retāk: līdzsvara traucējumi Reti: demielinizējoši traucējumi (centrāli un perifēri), disgeizija
Acu bojājumi	Retāk: redzes traucējumi (piemēram, neskaidra redze un samazināts redzes asums), konjunktivīts, acu alerģija (piemēram, nieze un kairinājums)
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk: aritmija, išēmiski koronārās artērijas traucējumi Reti: sastrēguma sirds mazspēja (pirmreizēja vai pastiprināšanās)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži: hipertensija Retāk: tromboze (piemēram, dziļo vēnu un aortas), pietvīkums Reti: Reino sindroms
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži: astma un ar to saistīti simptomi (piemēram, sēkšana un bronhu hiperaktivitāte) Retāk: intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži: dispepsija, gastrointestinālas un vēdera sāpes, slikta dūša, gastrointestināli iekaisīgi traucējumi (piemēram, gastrīts un kolīts), stomatīts Retāk: aizcietējums, gastroezofageālā atvīļņa slimība
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži: alanīna aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, aspartāta aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās Retāk: holecistiāze, aknu darbības traucējumi

Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: nieze, izsitumi, alopēcija, dermatīts Retāk: bullozas ādas reakcijas, psoriāze (plaukstu, pēdu un pustulozas psoriāzes parādīšanās vai jau esošās psoriāzes pastiprināšanās), nātrene Reti: lihenoidas reakcijas, ādas lobīšanās, vaskulīts (ādas) Nav zināms: dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Reti: vilkēdei līdzīgs sindroms
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Reti: urīnpūšļa traucējumi, nieru darbības traucējumi
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk: krūšu dziedzeru slimības, menstruāciju traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži: drudzis, astēnija, reakcija injekcijas vietā (piemēram, eritēma injekcijas vietā, nātrene, sacietējums, sāpes, zilums, nieze, kairinājums un parestēzija), diskomforta sajūta krūtīs Reti: traucēta dzīšana
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži: kaulu lūzumi

* Novērots citu TNF blokatoru lietošanas gadījumā.

Visur šajā apakšpunktā visiem golimumaba lietošanas gadījumiem piemērota novērošanas ilguma mediāna (aptuveni 4 gadi). Kad aprakstīta atsevišķu golimumaba devu lietošana, novērošanas ilguma mediāna variē (aptuveni 2 gadi 50 mg devai, aptuveni 3 gadi 100 mg devai), jo pacientiem var būt izmantotas dažādas devas.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija augšējo elpceļu infekcijas, kas radās 12,6% ar golimumabu ārstēto pacientu (sastopamība uz 100 pacientgadiem: 60,8 (95% TI: 55,0; 67,1)); salīdzinājumam, kontroles grupas pacientu vidū tā radās 11,0% pacientu (sastopamība uz 100 pacientgadiem: 54,5 (95% TI: 46,1; 64,0)). Pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar novērošanas laika mediānu aptuveni 4 gadi augšējo elpceļu infekciju sastopamība ar golimumabu ārstēto pacientu grupā bija 34,9 notikumi uz 100 pacientgadiem; 95% TI: 33,8; 36,0.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos infekcijas novēroja 23,0% ar golimumabu ārstēto pacientu (sastopamība uz 100 pacientgadiem: 132,0 (95% TI: 123,3; 141,1)); salīdzinājumam, kontroles grupas pacientu vidū tā radās 20,2% pacientu (sastopamība uz 100 pacientgadiem: 122,3 (95% TI: 109,5; 136,2)). Pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar novērošanas laika mediānu aptuveni 4 gadi infekciju sastopamība ar golimumabu ārstēto pacientu grupā bija 81,1 notikumi uz 100 pacientgadiem; 95% TI: 79,5; 82,8.

RA, PsA, AS un nr-aksiāla SpA pētījumu kontrolētajos periodos smagas infekcijas novēroja 1,2% ar golimumabu ārstēto pacientu un 1,2% ar kontroles preparātu ārstēto pacientu. Smagu infekciju sastopamība uz 100 pacientgadiem RA, PsA, AS un nr-aksiāla SpA pētījumu kontrolētajos periodos golimumaba 100 mg devas grupā bija 7,3 (95% TI: 4,6; 11,1), golimumaba 50 mg devas grupā — 2,9 (95% TI: 1,2; 6,0) un placebo grupā — 3,6 (95% TI: 1,5; 7,0). ČK pētījumu par golimumaba indukciju

kontrolētajos periodos smagas infekcijas novēroja 0,8% ar golimumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,5% ar kontroles preparātu ārstēto pacientu. Ar golimumabu ārstētajiem pacientiem novērotās smagās infekcijas bija, piemēram, tuberkuloze, bakteriālas infekcijas, tai skaitā sepse un pneimonija, invazīvas sēnīšu infekcijas un citas oportūnistiskas infekcijas. Dažas no šīm infekcijām bija ar letālu iznākumu. Pivotalu pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar novērošanas laika mediānu līdz 3 gadiem pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, bija lielāka smagu infekciju, tai skaitā oportūnistisku infekciju un tuberkulozes, sastopamība nekā pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā. Visu smago infekciju sastopamība uz 100 pacientgadiem bija 4,1 (95% TI: 3,6; 4,5) pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, un 2,5 (95% TI: 2,0; 3,1) pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā.

Ļaundabīgas slimības

Limfoma

Limfomas sastopamība pacientiem, kuri tika ārstēti ar golimumabu, bija lielāka nekā vispārējā populācijā prognozējamais. Šo pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar novērošanas laika mediānu līdz 3 gadiem lielāku limfomas sastopamību novēroja pacientiem, kuri saņēma 100 mg golimumaba, nekā pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba. Limfoma tika diagnosticēta 11 pacientiem (1 pacientam golimumaba 50 mg devas grupā un 10 pacientiem golimumaba 100 mg devas grupā), un tās sastopamība uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā golimumaba 50 mg un 100 mg devu grupā bija attiecīgi 0,03 (95% TI: 0,00; 0,15) un 0,13 (95% TI: 0,06; 0,24), bet placebo grupā — 0,00 (95% TI: 0,00; 0,59). Lielākā daļa limfomu radās pētījumā *GO-AFTER*, kurā tika iekļauti pacienti ar ilgāku un refraktārāku slimību, kas agrāk bijuši pakļauti anti-TNF līdzekļu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļaundabīgas slimības, izņemot limfomu

Pivotalo pētījumu kontrolētajos periodos un aptuveni 4 gadus ilgas novērošanas laikā saslimstība ar ļaundabīgām slimībām, kas nebija limfoma (izņemot nemelanomas ādas vēzi), golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga. Aptuveni 4 gadu novērošanas laikā ne limfomas ļaundabīgu slimību (izņemot ne melanomas ādas vēzi) sastopamība bija līdzīga tai, kas ir kopējā populācijā.

Pivotalo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu līdz 3 gadiem ādas vēzi, kas nebija melanoma, diagnosticēja 5 ar placebo ārstētiem pacientiem, 10 ar golimumabu 50 mg devā ārstētiem pacientiem un 31 ar golimumabu 100 mg devā ārstētiem pacientiem, un sastopamība uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā bija 0,36 (95% TI: 0,26; 0,49) golimumabam kopumā un 0,87 (95% TI: 0,28; 2,04) placebo.

Pivotalo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu aptuveni 2 gadi ļaundabīgus veidojumus, neskaitot ādas vēzi, kas nebija melanoma, un limfomu, diagnosticēja 5 ar placebo ārstētiem pacientiem, 19 ar golimumabu 50 mg devā ārstētiem pacientiem un 30 ar golimumabu 100 mg devā ārstētiem pacientiem, un to sastopamība uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā bija 0,47 (95% TI: 0,35; 0,63) golimumabam kopumā un 0,95 (95% TI: 0,31; 2,22) placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gadījumi, par kuriem ziņots astmas klīniskos pētījumos

Pētnieciskā klīniskā pētījumā pacientiem ar smagu pastāvīgu astmu 0. nedēļā subkutāni tika ievadīta golimumaba sākumdeva (150% nozīmētās terapijas devas), bet turpmāk ik pēc 4 nedēļām laikā līdz 52. nedēļai subkutāni tika ievadīti 200 mg golimumaba, 100 mg golimumaba vai 50 mg golimumaba. Tika ziņots par astoņiem ļaundabīgas slimības gadījumiem kopējā golimumaba terapijas grupā (n = 230) un nevienu gadījumu placebo grupā (n = 79). Limfoma bija radusies 1 pacientam, nemelanomas ādas vēzis – 2 pacientiem, bet citas ļaundabīgas slimības – 5 pacientiem. Nebija specifiskas jebkādas ļaundabīgas slimības formas grupēšanās.

Placebo kontrolētajā šī pētījuma daļā saslimstība (95% TI) ar visām ļaundabīgām slimībām uz 100 pētījuma dalībnieku uzraudzības gadiem golimumaba grupā bija 3,19 (1,38, 6,28). Šajā pētījumā ar golimumabu ārstētiem pētījuma dalībniekiem saslimstība (95% TI) uz 100 pētījuma dalībnieku uzraudzības gadiem ar limfomu bija 0,40 (0,01, 2,20), ar nemelanomas ādas vēzi 0,79 (0,10, 2,86) un ar citām ļaundabīgām slimībām – 1,99 (0,64, 4,63). Pētījuma dalībniekiem placebo grupā saslimstība

(95% TI) uz 100 novērošanas pacientgadiem ar šīm ļaundabīgajām slimībām bija 0,00 (0,00, 2,94). Šīs atrades nozīme nav zināma.

Neiroloģiskas komplikācijas

Pivotālo pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar novērošanas laika mediānu līdz 3 gadiem pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, tika novērota lielāka demielinizācijas sastopamība nekā pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās (> 1 un < 3 x virs normas augšējās robežas (NAR)) RA un PsA pētījumos radās līdzīgam pacientu īpatsvaram golimumaba un kontroles grupā (no 22,1% līdz 27,4% pacientu), bet AS un nr-aksiāla SpA pētījumā neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās radās vairāk ar golimumabu ārstētiem pacientiem (26,9%) nekā kontroles grupas pacientiem (10,6%). RA un PsA pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas laika mediānu aptuveni 5 gadi vieglas ALAT līmeņa paaugstināšanās sastopamība pacientiem golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga. ČK pivotālo pētījumu kontrolētajās daļās par golimumaba indukciju ALAT nedaudz paaugstinājās (> 1 un < 3 x NAR) līdzīgam ar golimumabu ārstēto pacientu un kontroles grupas pacientu īpatsvaram (attiecīgi 8,0% un 6,9%). ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas ilguma mediānu aptuveni 2 gadi pacientu īpatsvars ar nelielu ALAT līmeņa paaugstināšanos bija 24,7% pacientu, kuri saņēma golimumabu ČK pētījuma uzturošās terapijas daļā.

RA un AS pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos ALAT līmeņa paaugstināšanās ≥ 5 x NAR radās retāk, un biežāk bija novērojama pacientiem golimumaba terapijas grupā (no 0,4% līdz 0,9%) nekā pacientiem kontroles grupā (0,0%). Šī tendence netika novērota PsA pacientu grupā. RA, PsA un AS pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu 5 gadi ALAT līmeņa paaugstināšanās ≥ 5 x NAR sastopamība golimumaba terapijas un kontroles grupas pacientiem bija līdzīga. Kopumā šāda līmeņa paaugstināšanās bija asimptomātiska, un patoloģija mazinājās vai izzuda neatkarīgi no golimumaba terapijas turpināšanas un pārtraukšanas vai vienlaicīgi lietoto zāļu modificēšanas. nr-Aksiāla SpA pētījuma kontrolētajos un nekontrolētajos periodos (līdz 1 gadam) par tādiem gadījumiem nav ziņots. ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos par golimumaba indukciju ALAT līmenis ≥ 5 x NAR paaugstinājās līdzīgam ar golimumabu ārstēto un ar placebo ārstēto pacientu īpatsvaram (attiecīgi 0,3% un 1,0%). ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas ilguma mediānu aptuveni 2 gadi pacientu īpatsvars ar ALAT līmeņa paaugstināšanos ≥ 5 x NAR bija 0,8% pacientu, kuri saņēma golimumabu, ČK pētījuma uzturošās terapijas daļā.

RA, PsA, AS un nr-aksiāla SpA pivotālajos pētījumos vienam pacientam RA pētījumā, kuram jau pirms terapijas bija aknu patoloģija un to veicinošas zāles un kas tika ārstēts ar golimumabu, radās neinfekciozs letāls hepatīts ar dzelti. Golimumaba kā veicinoša vai pastiprinoša faktora nozīmi nevar izslēgt.

Reakcijas ievadīšanas vietā

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos reakcijas ievadīšanas vietā radās 5,4% pacientu golimumaba terapijas grupā, salīdzinot ar 2,0% pacientu kontroles grupā. Antivielu klātbūtne pret golimumabu var palielināt reakciju risku injekcijas vietā. Vairums reakciju ievadīšanas vietā bija vieglas vai vidēji smagas, un biežākā izpausme bija apsārtums injekcijas vietā. Reakciju gadījumā injekcijas vietā parasti nebija nepieciešams pārtraukt zāļu lietošanu.

Kontrolētajos IIb un/vai III fāzes RA, PsA, AS, nr-aksiālas SpA, smagas pastāvīgas astmas un II/III fāzes ČK pētījumos nevienam pacientam golimumaba terapijas grupā neradās anafilaktiska reakcija.

Autoimūnās antivielas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos viena novērošanas gada laikā jauna ANA pozitīva reakcija (ar titru 1:160 vai lielāku) bija 3,5% pacientu golimumaba terapijas grupā un 2,3% pacientu kontroles grupā. Viena novērošanas gada laikā anti-dpDNS antivielu rašanās biežums pacientiem, kuriem pētījuma sākumā anti-dpDNS antivielu nebija, bija 1,1%.

Pediātriskā populācija

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts

Golimumaba drošums tika pētīts III fāzes klīniskajā pētījumā 173 pJIA pacientiem no 2 līdz 17 gadu vecumam. Vidējais novērošanas periods bija aptuveni divi gadi. Šajā pētījumā novēroto blakusparādību veids un biežums parasti bija līdzīgs tām blakusparādībām, kas tika novērotas pieaugušajiem pacientiem RA pētījumos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajā pētījumā bez devu ierobežojošām toksiskām reakcijām intravenozi tika ievadītas atsevišķas devas līdz 10 mg/kg. Pārdozēšanas gadījumā pacientu ieteicams kontrolēt, vai nerodas jebkādas nevēlamu blakusparādību izpausmes vai simptomi un nekavējoties jāsāk atbilstoša simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēju nekrozes faktora alfa (TNF- α) inhibitori, ATĶ kods: L04AB06

GOBIVAZ ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Golimumabs ir cilvēka monoklonāla antivielā, kas ar augstu afinitāti veido stabilus kompleksus gan ar šķīstošo, gan ar transmembrāno bioloģiski aktīvo cilvēka TNF- α formu, novēršot TNF- α piesaistīšanos pie tā receptoriem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pierādīts, ka golimumaba piesaistīšanās pie cilvēka TNF neitralizē TNF- α ierosinātu adhēzijas molekulu E selektīna, asinsvada šūnu adhēzijas molekulas (*vascular cell adhesion molecule*; VCAM)-1 un starpsūnu adhēzijas molekulas (*intercellular adhesion molecule*; ICAM)-1 ekspresiju uz cilvēka endotēlija šūnu virsmas. *In vitro* golimumabs inhibēja arī TNF ierosinātu interleikīna (IL)-6, IL-8 un granulocītu-makrofāgu kolonijstumbulējošā faktora (GM-CSF) sekrēciju no cilvēka endotēlija šūnām.

Salīdzinot ar placebo grupām, tika novērota C-reaktīvā proteīna (CRP) līmeņa uzlabošanās, un, salīdzinot ar kontroles terapiju, terapija ar golimumabu izraisīja nozīmīgu IL-6, ICAM-1, matricas metaloproteināzes (MMP)-3 un asinsvadu endotēlija augšanas faktora (*vascular endothelial growth factor*; VEGF) līmeņa pazemināšanos serumā, salīdzinot ar terapijas sākumu. Bez tam RA un AS pacientiem pazeminājās TNF- α līmenis, bet PsA pacientiem pazeminājās IL-8 līmenis. Šīs izmaiņas tika novērotas pirmajā izmeklēšanā (4. nedēļa) pēc pirmreizējas golimumaba ievadīšanas un kopumā saglabājās līdz 24. nedēļai.

Klīniskā efektivitāte

Pieaugušo reimatoīdais artrīts

Golimumaba efektivitāte pierādīta trīs daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, placebo

kontrolētos pētījumos vairāk nekā 1 500 pacientiem ≥ 18 gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, diagnosticētu saskaņā ar Amerikas Reimatoloģijas koledžas (ACR) kritērijiem vismaz 3 mēnešus pirms skrīninga. Pacienti bija vismaz 4 pietūkušas un 4 jutīgas locītavas. Golimumabs vai placebo subkutāni tika ievadīts ik pēc 4 nedēļām.

Pētījumā GO-FORWARD tika vērtēti 444 pacienti, kuriem bija aktīvs RA, neraugoties uz stabilu MTX devu vismaz 15 mg/nedēļā, un kas iepriekš nebija lietojuši nekādu anti-TNF līdzekli. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo + MTX, golimumabu 50 mg + MTX, golimumabu 100 mg + MTX vai golimumabu 100 mg + placebo. Pacientiem, kuri saņēma placebo + MTX, pēc 24. nedēļas terapija tika nomainīta uz golimumabu 50 mg + MTX. 52. nedēļā pacienti pārgāja ilgtermiņa atklātajā pagarinājuma fāzē.

Pētījumā GO-AFTER tika vērtēti 445 pacienti, kas iepriekš bija lietojuši vienu vai vairākus anti-TNF līdzekļus adalimumabu, etanerceptu vai infliksimabu. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo, golimumabu 50 mg vai golimumabu 100 mg. Pacientiem pētījuma laikā ļāva turpināt vienlaicīgi SMPRL terapiju ar MTX, sulfasalazīnu (SSZ) un/vai hidroksihlorohīnu (HCQ). Iepriekšējās anti-TNF terapijas pārtraukšanas iemesli, par kuriem ziņots, bija efektivitātes trūkums (58%), nepanesība (13%) un/vai iemesli, kas nebija saistīti ar drošumu vai efektivitāti (29%, vairumā gadījumu – finansiāli iemesli).

Pētījumā GO-BEFORE tika vērtēti 637 pacienti ar aktīvu RA, kuri nebija saņēmuši MTX un agrāk nebija ārstēti ar anti-TNF līdzekļiem. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo + MTX, golimumabu 50 mg + MTX, golimumabu 100 mg + MTX vai golimumabu 100 mg + placebo. 52. nedēļā pacienti pārgāja pētījuma ilgtermiņa atklātajā pagarinājuma fāzē, kuras laikā pacienti saņēma placebo + MTX, bet pacienti, kam bija vismaz viena jutīga vai pietūkusi locītava, tika pārcelti uz golimumaba 50 mg + MTX lietošanu.

Pētījumā GO-FORWARD paralēlie primārie mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars, kuri līdz 14. nedēļai sasniedza ACR 20 atbildes reakciju, un pēc Veselības vērtēšanas anketas (HAQ) noteikto stāvokļa uzlabošanas 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pētījumā GO-AFTER primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuri līdz 14. nedēļai sasniedza ACR 20 atbildes reakciju. Pētījumā GO-BEFORE paralēlie primārie mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars, kuri līdz 24. nedēļai sasniedza ACR 50 atbildes reakciju, un izmaiņas no sākotnējā stāvokļa pēc *van der Heijde* modificētās *Sharp* skalas (*vdH-S*) noteiktā vērtējumpunktu skaitā 52. nedēļā. Bez primārajiem mērķa kritērijiem tika veikts papildu vērtējums par golimumaba terapijas ietekmi uz artrīta pazīmēm un simptomiem, rentģenoloģisku atbildes reakciju, fiziskām funkcijām un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti.

Pētījumā GO-FORWARD un GO-BEFORE līdz 104. nedēļai un pētījumā GO-AFTER līdz 24. nedēļai kopumā netika novērotas klīniski nozīmīgas efektivitātes mērījumu atšķirības, lietojot golimumaba 50 mg vai 100 mg devas lietošanas shēmu kombinācijā ar MTX. Visu RA pētījumu ilgtermiņa pagarinājuma fāzēs pacienti atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem var būt pārcelti uz golimumaba 50 mg un 100 mg devu lietošanu.

Pazīmes un simptomi

Galvenie uz ACR attiecīgie rezultāti, kas pētījumos GO-FORWARD, GO-AFTER un GO-BEFORE pēc golimumaba 50 mg devu lietošanas iegūti 14., 24. un 52. nedēļā, parādīti 2. tabulā un aprakstīti turpmāk. Atbildes reakcija tika novērota, veicot pirmos izmeklējumus (4. nedēļā) pēc pirmās golimumaba lietošanas.

Pētījumā GO-FORWARD no 89 pacientiem, kuri tika randomizēti, lai saņemtu golimumabu 50 mg + MTX, 104. nedēļā šādā veidā joprojām tika ārstēti 48 pacienti. No šiem pacientiem 104. nedēļā ACR 20/50/70 atbildes reakcija bija attiecīgi 40, 33 un 24 pacientiem. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotie ACR 20/50/70 atbildes reakcijas rādītāji bija līdzīgi.

GO-AFTER pētījumā pacientu īpatsvars, kuriem tika panākta ACR 20 atbildes reakcija, golimumaba grupā bija lielāks nekā placebo grupā neatkarīgi no faktoriem, kas norādīti kā vienas vai vairāku

iepriekšējo anti-TNF terapijas pārtraukšanas iemesli.

2. tabula.

Galvenie efektivitātes rezultāti pētījumu *GO-FORWARD*, *GO-AFTER* un *GO-BEFORE* kontrolēto daļu laikā

	GO-FORWARD Aktīvs RA neraugoties uz MTX lietošanu		GO-AFTER Aktīvs RA, kas iepriekš ārstēts ar vienu vai vairākiem anti-TNF līdzekļiem		GO-BEFORE Aktīvs RA, ar MTX iepriekš nav ārstēts	
	Placebo + MTX	Golimumabs 50 mg + MTX	Placebo	Golimumabs50 mg	Placebo + MTX	Golimumabs50 m g + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Pacienti ar atbildes reakciju, % pacientu						
ACR 20						
14. nedēļa	33%	55%*	18%	35%*	NP	NP
24. nedēļa	28%	60%*	16%	31%* p = 0,002	49%	62%
52. nedēļa	NP	NP	NP	NP	52%	60%
ACR 50						
14. nedēļa	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NP	NP
24. nedēļa	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. nedēļa	NP	NP	NP	NP	36%	42%
ACR 70						
14. nedēļa	4%	14%, p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NP	NP
24. nedēļa	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. nedēļa	NP	NP	NP	NP	22%	28%

^a n = randomizēto pacientu skaits. Reālais vērtējamo pacientu skaits katrā vērtēšanas parametrā var mainīties atkarīgi no vērtēšanas laika.

* p ≤ 0,001.

NP: Nav piemērojams.

Pētījumā *GO-BEFORE* primārās analīzes rezultāti pacientiem ar vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu (salīdzinot golimumaba 50 vai 100 mg + MTX grupas ar MTX monoterapiju attiecībā uz *ACR 50*) 24. nedēļā nebija statistiski nozīmīgi (p = 0,053). 52. nedēļā kopējā populācijā pacientu īpatsvars golimumaba 50 mg + MTX grupā, kuri sasniegta *ACR* atbildes reakciju, kopumā bija lielāka, tomēr, salīdzinot ar MTX monoterapijas grupu, tā nozīmīgi neatšķīrās (skatīt 2. tabulu). Tika veiktas papildu analīzes norādītajās populācijas apakšgrupās pacientiem ar smagu, aktīvu un progresējošu RA. Salīdzinot ar kopējo populāciju, norādītajā populācijā novērotā golimumaba 50 mg + MTX iedarbība kopumā bija izteiktāka nekā MTX monoterapijas iedarbība.

GO-FORWARD un *GO-AFTER* pētījumā klīniski un statistiski nozīmīgu atbildes reakciju Slimības aktivitātes skalā (DAS)28 novēroja katrā iepriekš izvēlētajā laika brīdī 14. nedēļā un 24. nedēļā (p ≤ 0,001). Pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar golimumabu, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, DAS28 atbildes reakcija saglabājās arī 104. nedēļā. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotās DAS28 atbildes reakcijas bija līdzīgas.

Pētījumā *GO-BEFORE* tika noteikta nozīmīga klīniska atbildes reakcija, kas definēta kā nepārtraukta sešus mēnešus ilga *ACR 70* atbildes reakcijas saglabāšanās. 52. nedēļā golimumaba 50 mg + MTX grupā nozīmīgu klīnisku atbildes reakciju sasniegta 15% pacientu, salīdzinot ar 7% pacientu placebo + MTX grupā (p = 0,018). No 159 pacientiem, kuri tika randomizēti golimumaba 50 mg + MTX saņemšanai, 104. nedēļā šādā veidā joprojām tika ārstēti 96 pacienti. No šiem pacientiem 104. nedēļā

ACR 20/50/70 atbildes reakcija bija attiecīgi 85, 66 un 53 pacientiem. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotie ACR 20/50/70 atbildes reakcijas rādītāji bija līdzīgi.

Radiogrāfiska atbildes reakcija

Pētījumā *GO-BEFORE* strukturālo bojājumu pakāpes vērtēšanai tika izmantotas *vdH-S* skalas vērtējumpunktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, apvienotie radiogrāfiskās locītavu eroziju skaita un izmēru noteikšanas rezultāti un roku/plaukstu pēdu locītavu spraugas sašaurināšanās. Golimumaba 50 mg devu lietošanas galvenie rezultāti 52. nedēļā parādīti 3. tabulā.

Golimumaba terapijas grupā pacientu skaits, kuriem nebija jaunu eroziju vai *vdH-S* skalas kopējā vērtējumpunktu skaita (≤ 0) izmaiņu salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, bija ievērojami lielāks nekā kontroles grupā ($p = 0,003$). 52. nedēļā radiogrāfiski novērotais efekts saglabājās līdz 104. nedēļai (ieskaitot). Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai radiogrāfiski novērotais efekts bija līdzīgs.

3. tabula.

Pētījuma *GO-BEFORE* kopējā populācijā 52. nedēļā radiogrāfiskās vidējās (SN) *vdH-S* skalas kopējā vērtējumpunktu skaita izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli

	Placebo + MTX	Golimumabs 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Kopējais vērtējums		
Sākumā	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erozijas vērtējums		
Sākumā	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Locītavu spraugas sašaurinājuma vērtējums		
Sākumā	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n = randomizēto pacientu skaits.

* $p = 0,015$.

** $p = 0,044$.

Fiziskās funkcijas un ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

GO-FORWARD un *GO-AFTER* pētījumā fiziskās funkcijas un darbnespēja tika vērtēta kā atsevišķs mērķa kritērijs, izmantojot HAQ DI darbnespējas rādītāju. Šajos pētījumos 24. nedēļā, salīdzinot ar kontroli, golimumabam bija klīniski nozīmīga un statistiski ticama HAQ DI uzlabošanās, salīdzinot ar terapijas sākumu.

Pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar golimumabu, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, HAQ DI uzlabošanās saglabājās arī 104. nedēļā. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai HAQ DI noteiktā stāvokļa uzlabošanās bija līdzīga.

Pētījuma *GO-FORWARD* 24. nedēļā ar golimumabu ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo tika pierādīta klīniski un statistiski nozīmīga ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās (nosakot pēc SF-36 skalas fizisko spēju komponentes). Pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar golimumabu, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, SF-36 skalas fizisko spēju komponentes uzlabošanās saglabājās arī 104. nedēļā. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai ar SF-36 fizisko spēju komponentes uzlabošanās bija līdzīga. *GO-FORWARD* un *GO-AFTER* tika novērota statistiski nozīmīga noguruma vērtējuma uzlabošanās, kā noteikts pēc hroniskas saslimšanas terapijas-noguruma funkcionālā novērtējuma skalas (*functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale* –

FACIT-F).

Pieaugušo psoriātiskais artrīts

Golimumaba drošums un efektivitāte 405 pieaugušajiem pacientiem ar aktīvu PsA (≥ 3 pietūkušas locītavas un ≥ 3 jutīgas locītavas), neraugoties uz nesteroido pretiekaisuma (NPL) vai SMPRL terapiju, tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (GO-REVEAL).

Pacientiem šajā pētījumā PsA diagnoze bija vismaz 6 mēnešus un bija vismaz viegla ar psoriāzi saistīta slimība. Pētījumā tika iesaistīti pacienti ar visu formu psoriātisku artrītu, tai skaitā poliarikulāru artrītu bez reimatoīdiem mezgliņiem (43%), asimetrisku perifēro artrītu (30%), distālo starpfalangu locītavu artrītu (15%), spondilītu ar perifēro artrītu (11%) un *arthritis mutilans* (1%).

Netika iekļauti pacienti, kuriem iepriekš veikta terapija ar anti-TNF līdzekli. Ik pēc 4 nedēļām subkutāni tika ievadīts golimumabs vai placebo. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo, golimumabu 50 mg vai golimumabu 100 mg. Pēc 24. nedēļas placebo saņēmušie pacienti sāka lietot golimumabu 50 mg.

52. nedēļā pacienti uzsāka dalību nemaskētā, ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā. Aptuveni četrdesmit astoņi procenti pacientu turpināja lietot stabilas metotreksāta devas (≤ 25 mg/nedēļā). Paralēlie primārie mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars, kuriem 14. nedēļā bija panākta ACR 20 atbildes reakcija, un kopējās PsA modificētās vdH-S skalas rādītāju izmaiņas 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem.

Kopumā līdz 104. nedēļai netika novērotas klīniski nozīmīgas efektivitātes rādītāju atšķirības golimumaba 50 mg un 100 mg devu shēmās. Pacienti ilgtermiņa pagarinājuma fāzē atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem varēja pāriet uz golimumaba 50 mg un golimumaba 100 mg devu lietošanu.

Pazīmes un simptomi

Svarīgākie rezultāti 50 mg devai 14. un 24. nedēļā ir attēloti 4. tabulā un aprakstīti tālāk.

4. tabula.
Galvenie GO-REVEAL efektivitātes galarezultāti

	Placebo	Golimumabs 50 mg*
n ^a	113	146
Pacienti ar atbildes reakciju, % pacientu		
ACR 20		
14. nedēļā	9%	51%
24. nedēļā	12%	52%
ACR 50		
14. nedēļā	2%	30%
24. nedēļā	4%	32%
ACR 70		
14. nedēļā	1%	12%
24. nedēļā	1%	19%
PASI^b 75^c		
14. nedēļā	3%	40%
24. nedēļā	1%	56%

* $p < 0,05$ visiem salīdzinājumiem.

^a n atspoguļo randomizētos pacientus; faktiskais pacientu skaits, kas bija vērtējami katram vērtēšanas parametram, dažādā laikā var atšķirties.

^b Psoriāzes skartā laukuma un smaguma pakāpes rādītājs (*Psoriasis Area and Severity Index*).

^c Pamatojoties uz pacientu apakškopu, kuriem pētījumā sākumā BSA pakāpe $\geq 3\%$, 79 pacienti (69,9%) placebo grupā un 109 (74,3%) pacienti golimumaba 50 mg grupā.

Atbildes reakciju novēroja pirmajā novērtējumā (4. nedēļā) pēc golimumaba lietošanas uzsākšanas. Līdzīga ACR 20 atbildes reakcija 14. nedēļā bija novērojama pacientiem ar šādu apakšgrupu PsA: poliarikulāru artrītu bez reimatoīdiem mezgliņiem un asimetrisku perifēro artrītu. Pacientu skaits ar

citu apakšgrupu PsA bija pārāk mazs, lai iegūtu nozīmīgu novērtējumu. Golimumaba terapijas grupās novērotā atbildes reakcija pacientiem, kuri lietoja MTX, un tiem pacientiem, kuri MTX nelietoja, bija līdzīga. No 146 pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu golimumabu 50 mg devā, 70 pacienti joprojām saņēma to pašu ārstēšanu 104. nedēļā. No šiem 70 pacientiem 64, 46 un 31 pacientam bija attiecīgi ACR 20/50/70 atbildes reakcija. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotie ACR 20/50/70 atbildes reakcijas rādītāji bija līdzīgi.

14. un 24. nedēļā tika novērota arī statistiski nozīmīga atbildes reakcija pēc DAS28 ($p < 0,05$).

Pacientiem, kuri ārstēti ar golimumabu, 24. nedēļā novēroja psoriātiskā artrīta perifērās aktivitātes rādītāju uzlabošanos 24. nedēļā (piemēram, pietūkušu locītavu, sāpīgu/jutīgu locītavu skaita, daktilīta un entezīta).

Golimumaba terapija izraisīja nozīmīgu fizisko funkciju uzlabošanos, kā noteikts pēc HAQ DI, kā arī nozīmīgu ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanos, kā noteikts pēc SF-36 fiziskās un psihiskās komponentes kopējā vērtējumpunktu skaita. Pacientiem, kuri joprojām turpināja saņemt tādu pašu ārstēšanu ar golimumabu, kādai viņi tika randomizēti pētījuma sākumā, atbildes reakcija pēc DAS28 un HAQ bija saglabājusies līdz 104. nedēļai. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai DAS28 un ar HAQ DI atbildes reakcijas bija līdzīgas.

Rentģenoloģiskā atbildes reakcija

Strukturālos bojājumus abās plaukstās un pēdās novērtēja rentģenoloģiski, nosakot vdH-S vērtējumpunktu izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, modificējot atbilstoši PsA un papildinot ar plaukstu distālo starpfalangu (DIP) locītavu rādītājiem.

Ārstēšana ar golimumabu 50 mg devā salīdzinājumā ar placebo 24. nedēļā bija samazinājusi perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, ko noteica pēc kopējo modificēto vdH-S vērtējumpunktu izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem (vidējais aritmētiskais $\pm$ SN placebo grupā bija $0,27 \pm 1,3$, bet golimumaba grupā — $-0,16 \pm 1,3$; $p = 0,011$). No 146 pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu golimumabu 50 mg, 52. nedēļas rentģenoloģiskie dati bija pieejami par 126 pacientiem, no kuriem 77% nebija progresēšanas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. 104. nedēļā rentģenoloģiskie dati bija pieejami par 114 pacientiem, un 77% bija progresēšana, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai pacientu īpatsvars, kuriem netika novērota slimības progresēšana salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, bija līdzīgs.

Pieaugušo aksiāls spondilartrīts

Pieaugušo ankilozējošais spondilīts

Golimumaba drošums un efektivitāte 356 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu (kas definēts kā Bātas ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes rādītājs (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI) ≥ 4 un muguras sāpju kopējā VAS ≥ 4 skalā no 0 līdz 10 cm) tika vērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (GO-RAISE). Šajā pētījumā iesaistītajiem pacientiem bija aktīva slimība, neraugoties uz pašreiz vai iepriekš lietotu NPL vai SMPRL terapiju, un viņi iepriekš nebija lietojuši anti-TNF līdzekļus. Ik pēc 4 nedēļām subkutāni tika ievadīts golimumabs vai placebo. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo, golimumabu 50 mg vai golimumabu 100 mg un drīkstēja vienlaicīgi turpināt SMPRL terapiju (MTX, SSZ un/vai HCQ). Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem 14. nedēļā bija panākta Ankilozējošā spondilīta vērtēšanas pētījuma grupas (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group* – ASAS) 20 atbildes reakcija. Tika iegūti un analizēti placebo kontrolēti dati par efektivitāti līdz 24. nedēļai.

Galvenie rezultāti 50 mg devas grupā redzami 5. tabulā un ir aprakstīti zemāk. Kopumā golimumaba 50 mg un 100 mg devu grupās līdz 24. nedēļai netika novērotas klīniski nozīmīgas efektivitātes mērījumu atšķirības. Pacienti ilgtermiņa pagarinājuma fāzē atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem varēja pāriet uz golimumaba 50 mg un 100 mg devu lietošanu.

5. tabula.

Galvenie GO-RAISE efektivitātes galarezultāti

	Placebo	Golimumabs 50 mg*
n ^a	78	138
Pacienti ar atbildes reakciju, % pacientu		
ASAS 20		
14. nedēļa	22%	59%
24. nedēļa	23%	56%
ASAS 40		
14. nedēļa	15%	45%
24. nedēļa	15%	44%
ASAS 5/6		
14. nedēļa	8%	50%
24. nedēļa	13%	49%

* $p \leq 0,001$ visiem salīdzinājumiem.

^a n atspoguļo randomizētos pacientus; faktiskais pacientu skaits, kas bija vērtējami katram vērtēšanas parametram, dažādā laikā var atšķirties.

No pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, pacientu īpatsvars, kuriem laikā no 24. līdz 256. nedēļai tika novērota ASAS 20 un ASAS 40 atbildes reakcija, daļa bija līdzīga.

Statistiski nozīmīga atbildes reakcija, kā vērtēts pēc BASDAI 50, 70 un 90 ($p \leq 0,017$), bija novērojama arī 14. un 24. nedēļā. Galveno slimības aktivitātes mērījumu uzlabošanās tika novērota pirmajā vērtējumā (4. nedēļa) pēc pirmās golimumaba ievadīšanas un saglabājās līdz 24. nedēļai. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, BASDAI izmaiņu (salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) rādītāji laikā no 24. līdz 256. nedēļai bija līdzīgi. Konsekventa efektivitāte pacientiem bija novērojama neatkarīgi no SMPRL (MTX, sulfasalazīns un/vai hidroksihlorohīns) lietošanas, HLB-B27 antigēna vai CRP līmeņa pētījuma sākumā, kā novērtēts pēc ASAS 20 atbildes reakcijas 14. nedēļā.

Ārstēšana ar golimumabu izraisīja nozīmīgu fiziskās funkcijas uzlabošanos, kas tika novērtēta kā BASFI izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, 14. un 24. nedēļā. 14. un 24. nedēļā bija nozīmīgi uzlabojusies arī ar veselību saistītā dzīves kvalitāte, kā noteikts pēc SF-36 fiziskās komponentes vērtējumpunktiem. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 24. līdz 256. nedēļai fizisko funkciju un ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās bija līdzīga.

Pieaugušo aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

GO-AHEAD

Golimumaba lietošanas drošums un efektivitāte vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (GO-AHEAD) 197 pieaugušiem pacientiem ar smagu, aktīvu nr-aksiālu SpA (definēti kā tie pacienti, kuri atbilst aksiāla spondilartrīta ASAS klasifikācijas kritērijiem, bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas AS kritērijiem). Šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem bija aktīva slimība (definēta kā BASDAI ≥ 4 un muguras sāpju kopējā Vizuāli analogā skala (VAS) ≥ 4 , katrs skalā 0-10 cm), neskatoties uz notiekošu vai agrāku NPL terapiju, un iepriekš nebija ārstēti ar jebkādam bioloģiskām zālēm, piemēram, anti-TNF līdzekli. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo vai golimumabu 50 mg, ievadītu subkutāni ik pēc 4 nedēļām. 16. nedēļā pacienti sāka atklāto periodu, kurā visi pacienti līdz 48. nedēļai saņēma golimumabu 50 mg, ievadītu subkutāni ik pēc 4 nedēļām; efektivitāti vērtēja līdz 52. nedēļai, bet drošuma novērošana turpinājās līdz 60. nedēļai. Aptuveni 93% pacientu, kuri saņēma golimumabu atklātā pagarinājuma sākumā (16. nedēļa), turpināja to lietot līdz pētījuma beigām (52. nedēļa). Analizēja gan Visu ārstēto (*All Treated*, AT, N = 197) populāciju, gan populāciju ar Objektīvām iekaisuma pazīmēm (*Objective Signs of Inflammation*, OSI, N = 158, definēta kā paaugstināts CRO līmenis un/vai sakroilīta pazīmes MRI sākotnējā stāvoklī).

Līdz 16. nedēļai apkopoja un analizēja placebo kontrolētos efektivitātes datus. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuri 16. nedēļā sasniedza ASAS 20 atbildes reakciju. Galvenie rezultāti parādīti 6. tabulā un aprakstīti tālāk.

6. tabula.
Galvenie efektivitātes galarezultāti GO-AHEAD 16. nedēļā

Pazīmju un simptomu mazināšanās				
	Visa ārstētā populācija (AT)		Objektīvo iekaisuma pazīmju populācija (OSI)	
	Placebo	Golimumabs 50 mg	Placebo	Golimumabs 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Pacienti ar atbildes reakciju, % pacientu				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS daļēja remisija	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1.3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Iekaisuma nomākums sakroiliakālās(SI) locītavās, nosakot MRI				
	Placebo	Golimumabs 50 mg	Placebo	Golimumabs 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Vidējās SPARCC ^d MRI sakroiliakālās locītavas vērtējumpunktu izmaiņas	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n atspoguļo randomizētos un ārstētos pacientus.

^b Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skalas C reaktīvais proteīns (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein); AT-Placebo, N = 90; AT-golimumabs 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-golimumabs 50 mg, N = 71).

^c n atspoguļo pacientu skaitu sākotnējā stāvoklī un 16. nedēļas MRI datus.

^d SPARCC (Kanādas Spondilartrīta izpētes konsorcijs; Spondyloarthritis Research Consortium of Canada).

** p < 0,0001 golimumaba un placebo salīdzinājumiem.

* p < 0,05 golimumaba un placebo salīdzinājumiem.

Ar golimumabu 50 mg ārstētiem pacientiem 16. nedēļā novēroja statistiski nozīmīgu smaga, aktīva nr-aksiālā SpA pazīmju un simptomu mazināšanos, salīdzinot ar placebo (6. tabula). Uzlabošanas novēroja pirmajā izmeklējumā (4. nedēļā) pēc golimumaba lietošanas sākšanas. SPARCC vērtējumpunktu skaits, noteikts MRI, ar golimumabu 50 mg ārstētiem pacientiem 16. nedēļā parādīja statistiski nozīmīgu SI locītavu iekaisuma mazināšanos, salīdzinot ar placebo (6. tabula). Arī sāpes, novērtētas ar Kopējo muguras sāpju un Nakts muguras sāpju VAS, kā arī slimības aktivitāte, noteikta ar ASDAS-C, ar golimumabu 50 mg ārstētiem pacientiem no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai, salīdzinot ar placebo, samazinājās statistiski nozīmīgi (p < 0,0001).

Ar golimumabu 50 mg ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri ārstēti ar placebo, statistiski nozīmīgi uzlabojās mugurkaulāja kustīgums, vērtējot ar BASMI (Bātas ankilozējošā spondilīta metroloģijas rādītāju; *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*), un fiziskās funkcijas, vērtējot ar BASFI (p < 0,0001). Ar golimumabu ārstētie pacienti izjuta nozīmīgi lielāku ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanas, vērtējot ar ASQoL, EQ-5D un fiziskajām un psihiskajām SF-36 komponentēm, kā arī nozīmīgi lielāku produktivitātes uzlabošanas, vērtējot pēc lielākā vispārējo darbības traucējumu un aktivitātes traucējumu samazinājuma, kas noteikts WPAI aptaujā, nekā placebo saņēmušie pacienti.

Visiem iepriekš aprakstītajiem mērķa kritērijiem statistiski nozīmīgus rezultātus ieguva arī OSI populācijā 16. nedēļā.

Gan AT, gan OSI populācijā ar golimumabu 50 mg ārstētajiem pacientiem, kuri bija palikuši pētījumā

52. nedēļā, bija saglabāties 16. nedēļā novērotā pazīmju un simptomu samazināšanās un mugurkaulāja kustīguma, fizisko funkciju, dzīves kvalitātes un produktivitātes uzlabošanās.

GO-BACK

Golimumaba terapijas turpināšanas (nemainot vai samazinot zāļu lietošanas biežumu) vai terapijas pārtraukšanas efektivitāte un drošums tika salīdzināts pieaugušiem pacientiem (vecumā no 18 līdz 45 gadiem) ar aktīvu nr-axSpA, kuriem 10 mēnešus ilgas terapijas laikā ar vienu reizi mēnesī atklāti lietotu golimumabu (GO-BACK) bija panākta noturīga remisija. Sākoties pētījuma dubultmaskētās terapijas pārtraukšanas posmam, dalībnieki pētījumā piemērotie pacienti (kuriem līdz 4. mēnesim bija iestājusies klīniska atbildes reakcija un gan 7., gan 10. mēnesī slimība nebija aktīva (ASDAS indekss bija < 1,3)) tika randomizēti, lai turpinātu terapiju ar golimumabu katru mēnesi (pilnas terapijas shēma, N = 63), ar golimumabu ik pēc 2 mēnešiem (samazinātas terapijas shēma, N = 63) vai ar placebo katru mēnesi (terapijas pārtraukšana, N = 62); līdz aptuveni 12 mēnešiem.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem netika novērots slimības aktivitātes paasinājums. Pacienti, kuriem radās slimības paasinājums, t.i., divos secīgos vērtējumos ASDAS absolūtā vērtība bija $\geq 2,1$ vai salīdzinājumā ar 10. mēnesi (atklātā perioda beigās) vērtība pēc terapijas pārtraukšanas bija palielinājusies par $\geq 1,1$, atsāka golimumaba lietošanu katru mēnesī pētījuma atklātās atkārtotas terapijas fāzē, lai raksturotu klīnisko atbildes reakciju.

Klīniskā atbildes reakcija pēc dubultmaskētās terapijas pārtraukšanas

No 188 pacientiem ar neaktīvu slimību, kuri bija saņēmuši vismaz vienu dubultmaskētās terapijas devu, nozīmīgi ($p < 0,001$) lielākam pacientu īpatsvaram neradās slimības paasinājums, ja turpināja golimumaba lietošanu pilnas terapijas shēmā (84,1 %) vai samazinātas terapijas shēmā (68,3 %), salīdzinot ar terapijas pārtraukšanu (33,9 %) (7. tabula).

7. tabula.

Dalībnieku bez slimības paasinājuma īpatsvara analīze^a Pilnas analīzes kopas populācija (2. periods - dubultmaskēta terapija)

Terapija	n/N	%	Starpība % salīdzinājumā ar placebo	
			Novērtējums (95 % TI) ^b	p vērtība ^b
GLM s.c. vienu reizi mēnesī	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM s.c. ik pēc 2 mēnešiem	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

Pilnas analīzes kopa ietver visus randomizētos dalībniekus, kuriem pētījuma 1. periodā slimība bija kļuvusi neaktīva un kuri bija saņēmuši vismaz vienu maskēto pētāmās terapijas devu.

^a Definēts kā ASDAS absolūtā vērtība divos secīgos vērtējumos $\geq 2,1$ vai vērtības palielināšanās par $\geq 1,1$ pēc terapijas pārtraukšanas salīdzinājumā ar 10. mēnesi (23. vizīti).

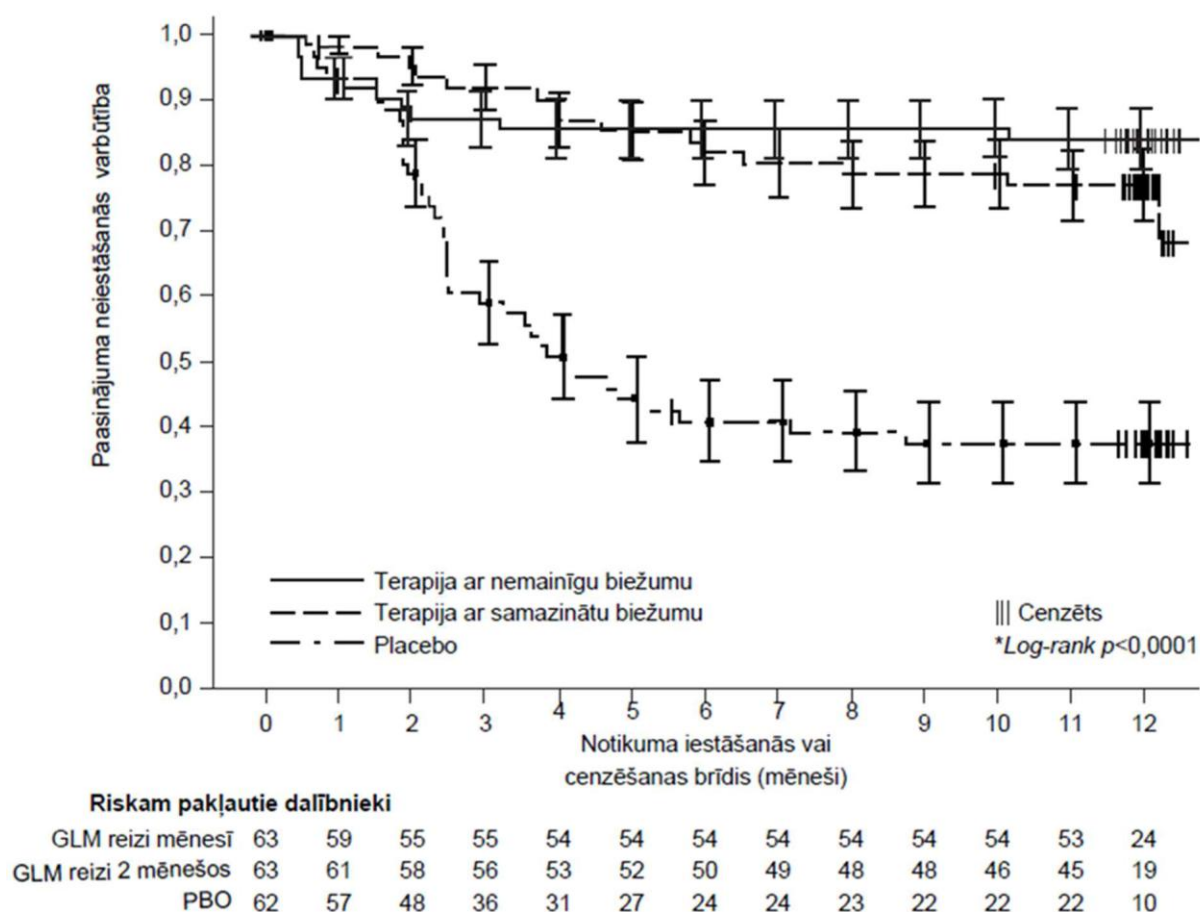
^b I tipa kļūdas rādītājs vairākkārtējos terapijas grupu salīdzinājumos (GLM s.c. vienu reizi mēnesī salīdzinājumā ar placebo un GLM s.c. ik pēc 2 mēnešiem salīdzinājumā ar placebo) tika kontrolēts, izmantojot secīgu hipotēžu pārbaudes procedūru (sākot ar statistiski nozīmīgākām atšķirībām). Atvasināts, pamatojoties uz stratificētu *Miettinen* un *Nurminen* metodi ar CRP līmeni (> 6 mg/l vai ≤ 6 mg/l) kā stratifikācijas faktoru.

Dalībnieki, kas priekšlaicīgi pārtrauca dalību 2. periodā un pirms “paasinājuma”, tika uzskatīti par dalībniekiem ar “paasinājumu”.

N = dalībnieku kopējais skaits; n = dalībnieku skaits, kuriem nav paasinājuma; GLM = golimumabs; s.c. = subkutāni.

Laika līdz pirmajam paasinājumam atšķirības terapijas pārtraukšanas grupā un golimumaba terapijas grupās ir redzamas 1. attēlā (*log-rank* p vērtība ir $< 0,0001$ katram salīdzinājumam). Placebo grupā paasinājumi sāka rasties aptuveni 2 mēnešus pēc golimumaba lietošanas pārtraukšanas un lielākā daļa paasinājumu sākās 4 mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas (1. attēls).

1. attēls. Laika līdz pirmajam paasinājumam Kaplana-Meijera analīze



*Mērķa kritērijs nav korigēts pēc vairākkārtēja salīdzinājuma. Stratificēts pēc CRP līmeņa (> 6 mg/l vai ≤ 6 mg/l). Paasinājums bija definēts kā ASDAS indeksa absolūtā vērtība divās secīgās vizītēs $\geq 2,1$ vai ASDAS indeksa pieaugums pēc terapijas pārtraukšanas par $\geq 1,1$ salīdzinājumā ar 10. mēnesi (23. vizīti). Dalībnieki, kuriem neradās paasinājums, tika cenzēti terapijas pilnīgas pārtraukšanas brīdī vai 2. perioda dubultmaskētās terapijas 13. mēnesī. Otrā perioda sākums atbilst Keiplena-Meijera analīzes 1. dienai pilnā analīzes kopā (FAS).

Klīniskā atbildes reakcija uz atkārtotu terapiju slimības paasinājuma gadījumā

Klīniskā atbildes reakcija bija definēta kā BASDAI uzlabošanās par ≥ 2 vai par ≥ 50 % salīdzinājumā ar vidējo vērtību no divām secīgām BASDAI vērtībām, kas bija noteiktas slimības paasinājuma laikā. No 53 pacientiem samazināta zāļu lietošanas biežuma vai terapijas pārtraukšanas grupās, kuriem bija apstiprināts slimības paasinājums, klīniskā atbildes reakcija uz golimumaba terapiju pirmo 3 mēnešu laikā radās 51 (96,2 %) dalībniekam, taču visus 3 mēnešus tā saglabājās mazākai daļai pacientu (71,7 %).

Pieaugušo čūlainais kolīts

Golimumaba efektivitāte tika vērtēta divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pieaugušiem pacientiem.

Indukcijas pētījumā (*PURSUIT-Induction*) vērtēja pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu čūlaino kolītu (*Mayo* punktu skaits no 6 līdz 12; endoskopijas apakšpunktu skaits ≥ 2), kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju vai tās nepanesamība vai kuri bija atkarīgi no kortikosteroīdiem. Pētījuma devas apstiprināšanas daļā 761 pacients tika randomizēts, lai saņemtu vai nu golimumabu 400 mg s.c. 0. nedēļā un 200 mg 2. nedēļā, golimumabu 200 mg s.c. 0. nedēļā un 100 mg 2. nedēļā, vai placebo s.c. 0. un 2. nedēļā. Vienlaicīgi bija atļauts lietot stabilas perorālas aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru devas. Šajā pētījumā golimumaba efektivitāti vērtēja līdz 6. nedēļai.

Uzturošās terapijas pētījuma (*PURSUIT-Maintenance*) rezultāti pamatojās uz 456 pacientu, kuri sasniedza klīnisku atbildes reakciju no iepriekšējās indukcijas terapijas ar golimumabu, vērtējumu.

Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu golimumabu 50 mg, golimumabu 100 mg vai placebo, kas tika ievadīti subkutāni ik pēc 4 nedēļām. Vienlaicīgi bija atļauts lietot stabilas perorālas aminosalicilātu un/vai imūnmodulatoru devas. Kortikosteroīdu deva bija pakāpeniski jāsamazina uzturošās terapijas sākumā. Šajā pētījumā golimumaba efektivitāti vērtēja līdz 54. nedēļai. Pacienti, kuri līdz 54. nedēļai bija piedalījušies uzturošās terapijas pētījumā, turpināja saņemt zāles pētījuma pagarinājumā, kurā efektivitāti vērtēja līdz 216. nedēļai.

Efektivitātes vērtēšana pētījuma pagarinājumā pamatojās uz izmaiņām kortikosteroīdu lietošanā, ārsta vispārēju slimības aktivitātes novērtējumu (*Physician's Global Assessment (PGA) of disease activity*) un dzīves kvalitātes uzlabošanos, vērtējot pēc iekaisīgas zarnu slimības aptaujas (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ*).

8. tabula.

Galvenie efektivitātes galarezultāti *PURSUIT* - Induction un *PURSUIT* – Maintenance pētījumā

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Golimumabs 200/100 mg N = 253	
Pacientu īpatsvars			
Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju 6. nedēļā ^a	30%	51%**	
Pacienti ar klīnisku remisiju 6. nedēļā ^b	6%	18%**	
Pacienti ar dzīstošu gļotādu 6. nedēļā ^c	29%	42%**	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Golimumabs 50 mg N = 151	Golimumabs 100 mg N = 151
Pacientu īpatsvars			
Atbildes reakcijas saglabāšanās (pacienti ar klīnisku atbildes reakciju līdz 54. nedēļai) ^e	31%	47%*	50%**
Ilgstoša remisija (pacienti ar klīnisku remisiju gan 30., gan 54. nedēļā) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = pacientu skaits.

** $p \leq 0,001$.

* $p \leq 0,01$.

^a Definēta kā Mayo punktu skaita samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, par $\geq 30\%$ un ≥ 3 punktiem vienlaikus ar rektālās asiņošanas apakšpunktu skaita samazināšanos par ≥ 1 vai rektālās asiņošanas apakšpunktu skaits 0 vai 1.

^b Definēta kā Mayo punktu skaits ≤ 2 nevienam individuālajam apakšpunktam nepārsniedzot > 1 .

^c Definēta kā 0 vai 1 Mayo punktu skaits endoskopijas apakšpunktu skaitā.

^d Tikai golimumaba indukcija.

^e Pacientiem ČK slimības aktivitāte tika vērtēta pēc daļēja Mayo punktu skaitu ik pēc 4 nedēļām (atbildes reakcijas zudumu apstiprināja endoskopijā). Tādēļ pacients, kuram saglabājās atbildes reakcija, bija pastāvīgas klīniskas atbildes reakcijas stāvoklī katrā izmeklējumā līdz 54. nedēļai.

^f Pacients, kuram remisija bijusi gan 30., gan 54. nedēļā (bez atbildes reakcijas zuduma pazīmēm kādā brīdī līdz 54. nedēļai), lai sasniegtu ilgstošu remisiju.

^g No pacientiem, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 80 kg, pacientu īpatsvars, kuri saņēma 50 mg uzturošo terapiju un kuriem bija ilgstoša klīniska remisija, bija lielāks nekā no pacientiem, kuri saņēma placebo.

Ilgstošu gļotādas sadzīšanu (pacienti, kuriem gļotāda bija sadzījusī gan 30. gan 54. nedēļā) 50 mg grupā (42%, nominālā $p < 0,05$) un 100 mg grupā (42%, $p < 0,005$) ar golimumabu ārstētiem pacientiem konstatēja biežāk nekā pacientiem placebo grupā (27%).

No 54% pacientu (247/456), kuri *PURSUIT-Maintenance* pētījuma sākumā vienlaicīgi saņēma kortikosteroīdus, pacientu īpatsvars, kuriem saglabājās klīniska atbildes reakcija līdz 54. nedēļai un

vienlaicīgi nesaņēma kortikosteroīdus 54. nedēļā, 50 mg grupā (38%, 30/78) un 100 mg grupā (30%, 25/82) bija lielāks nekā placebo grupā (21%, 18/87). Pacientu īpatsvars, kuri bija pārtraukuši kortikosteroīdu lietošanu līdz 54. nedēļai, bija lielāks 50 mg grupā (41%, 32/78) un 100 mg grupā (33%, 27/82) nekā placebo grupā (22%, 19/87). Pacientiem, kuri iesaistījās pētījuma pagarinājumā, kopumā līdz 216. nedēļai saglabājās kortikosteroīdus nelietojošo pacientu īpatsvars.

Pacienti, kuri *PURSUIT - Induction* pētījumā nerasniedza klīnisku atbildes reakciju 6. nedēļā, saņēma golimumabu 100 mg ik pēc 4 nedēļām *PURSUIT-Maintenance* pētījumā. 14. nedēļā 28% no šiem pacientiem sasniedza atbildes reakciju, kas definēta kā daļējs Mayo vērtējums (samazinājās par ≥ 3 punktiem salīdzinājumā ar indukcijas sākumu). 54. nedēļā klīniskie rezultāti, kas novēroti šiem pacientiem, bija līdzīgi klīniskajiem rezultātiem, par kuriem ziņoja pacienti, kuri 6. nedēļā sasniedza klīnisku atbildes reakciju.

6. nedēļā golimumabs nozīmīgi uzlaboja dzīves kvalitāti, nosakot pēc slimībai specifiskā mērījuma – IBDQ (iekaisīgas zarnu slimības anketa) – izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Pacientiem, kuri saņēma golimumaba uzturošo terapiju, dzīves kvalitātes uzlabošanās, nosakot pēc IBDQ, saglabājās līdz 54. nedēļai.

Aptuveni 63% pacientu, kas pētījuma pagarinājuma sākumā (56. nedēļa) saņēma golimumabu, turpināja saņemt šīs zāles līdz pat pētījuma beigām (pēdējā golimumaba lietošanas reize 212. nedēļā).

Imūngenitāte

Ārstēšanas ar golimumabu laikā var attīstīties antivielas pret golimumabu. Antivielu pret golimumabu veidošanās var būt saistīta ar samazinātu golimumaba sistēmisko iedarbību, bet acīmredzama antivielu attīstības korelācija ar efektivitāti nav novērota.

Pediatriskā populācija

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts

Golimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, izstāšanās pētījumā (*GO-KIDS*) 173 bērniem (2-17 gadu vecumā) ar aktīvo pJIA ar vismaz 5 aktīvām locītavām un ar neatbilstošu atbildes reakciju uz MTX terapiju. Bērni ar poliartikulāro JIA (poliartrīts ar pozitīvu vai negatīvu reimatoīdo faktoru, plašs oligoartrīts, juvenils psoriātisks artrīts vai sistēmisks JIA bez pašreizējiem sistēmiskiem simptomiem) tika iekļauti pētījumā. Terapijas sākumā aktīvo locītavu skaita mediāna bija 12 un CRP mediāna bija 0,17 mg/dl.

Pētījuma 1. daļa sastāvēja no 16 nedēļu atklātās fāzes, kuras laikā 173 iekļauto bērnu saņēma golimumabu 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) subkutāni ik pēc 4. nedēļām un MTX. 154 bērni, kuri sasniedza ACR Ped 30 atbildes reakciju 16. nedēļā tika iekļauti pētījuma 2. daļā – randomizētajā izstāšanās fāzē, un saņēma golimumabu 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) + MTX vai placebo + MTX ik pēc 4. nedēļām. Pēc slimības paasinājuma bērni saņēma golimumabu 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) + MTX. 48. nedēļā bērni tika iekļauti ilgtermiņa pagarinājumā.

Bērniem šajā pētījumā bija ACR Ped 30, 50, 70 un 90 atbildes reakcija sākot ar 4. nedēļu.

16. nedēļā 87% bērnu bija ACR Ped 30 atbildes reakcija un 79%, 66% un 36% bērnu bija attiecīgi ACR Ped 50, ACR Ped 70 un ACR Ped 90 atbildes reakcija. 16. nedēļā 34% bērnu bija neaktīva slimība, kas definēta kā visa šāda atrade: nav locītavu ar aktīvo artrītu, nav drudža, izsitumu, serozīta, splenomegālijas, hepatomegālijas vai ģeneralizētās limfadenopātijas attiecināmas uz JIA; nav aktīva uveīta, ir normāls EGĀ (< 20 mm/st) vai CRP (< 1,0 mg/dl); ārsta vispārējais slimības aktivitātes novērtējums (VAS ≤ 5 mm), rīta stīvuma ilgums < 15 minūtēm.

16. nedēļā visās ACR Ped komponentēs bija klīniski nozīmīga uzlabošanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (skatīt 9. tabulu).

9. tabula.

ACR Ped komponentu uzlabošanās 16. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli^a

	Uzlabošanās procentu mediāna
	Golimumabs 30 mg/m ² n ^b = 173
Ārsta vispārējais slimības novērtējums (VAS ^c 0-10 cm)	88%
Pacienta/vecāka vispārējais labsajūtas novērtējums (VAS 0-10 cm)	67%
Aktīvo locītavu skaits	92%
Locītavu skaits ar ierobežotu kustības amplitūdu	80%
Fiziskas funkcijas atbilstoši CHAQ ^d	50%
EGĀ (mm/st) ^e	33%

^f terapijas sākums = 0 nedēļa.

^g “n” atspoguļo iekļauto pacientu skaitu.

^h VAS: Vizuāli analogā skala.

ⁱ CHAQ: Bērnu Veselības Novērtējuma Aptauja (*Child Health Assessment Questionnaire*).

^j EGĀ (mm/st): eritrocītu grimšanas ātrums (milimetri stundā).

Primārais mērķa kritērijs, bērnu īpatsvars, kuriem bija ACR Ped 30 atbildes reakcija 16. nedēļā un kuriem netika novērots slimības paasinājums no 16. līdz 48. nedēļai, netika sasniegts. Vairākumam bērnu nebija paasinājuma no 16. līdz 48. nedēļai (59% golimumaba + MTX un 53% placebo + MTX grupās, attiecīgi; p = 0.41).

Iepriekš noteiktajā primārā mērķa kritērija apakšgrupu analīzē pēc sākotnējā stāvokļa CRP (≥ 1 mg/dl, salīdzinot ar < 1 mg/dl), pierādīja lielākus slimības paasinājumu rādītājus placebo + MTX grupā salīdzinājumā ar golimumaba + MTX grupu pacientiem ar CRP ≥ 1 mg/dl sākotnējā stāvoklī (87% salīdzinot ar 40% p = 0.0068).

48. nedēļā 53% un 55% bērnu attiecīgi golimumaba + MTX grupā un placebo + MTX grupā bija ACR Ped 30 atbildes reakcija, un 40% un 28% bērnu attiecīgi golimumaba + MTX grupā un placebo + MTX grupā panāca neaktīvu slimību.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas golimumaba subkutānas ievadīšanas veseliem cilvēkiem vai pacientiem ar RA vidējais laiks (T_{max}) līdz maksimālas koncentrācijas serumā sasniegšanai bija no 2 līdz 6 dienām. Pēc subkutānas 50 mg golimumaba ievadīšanas veseliem cilvēkiem vidējā $\pm$ standartnovirze maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) bija $3,1 \pm 1,4$ μ g/ml.

Pēc vienas 100 mg subkutānas injekcijas golimumaba uzsūkšanās no augšdelma, vēdera un augšstilba bija līdzīga, un vidējā absolūtā biopieejamība bija 51%. Tā kā golimumabam pēc subkutānas ievadīšanas piemīt aptuveni devai proporcionāla FK, sagaidāms, ka golimumaba 50 mg un 200 mg devu biopieejamība būs līdzīga.

Izkliede

Pēc vienreizējas golimumaba intravenozas ievadīšanas vidējais izklijes tilpums bija 115 ± 19 ml/kg.

Eliminācija

Tika aplēsts, ka golimumaba sistēmiskais klīrenss bija $6,9 \pm 2,0$ ml/dienā/kg. Terminālais eliminācijas pusperiods veseliem cilvēkiem bija aptuveni 12 ± 3 dienas, un līdzīgas vērtības tika novērotas pacientiem ar RA, PsA, AS vai ČK.

Ik pēc 4 nedēļām pacientiem ar RA, PsA vai AS subkutāni ievadot 50 mg golimumaba, koncentrācija serumā sasniedza līdzsvara stāvokli 12. nedēļā. Lietojot vienlaicīgi ar MTX, terapija ar 50 mg

subkutāni ik pēc 4 nedēļām radīja šādu vidējo ($\pm$ standartnovirze) līdzsvara koncentrāciju serumā pirms nākamās devas ievadīšanas: RA pacientiem ar aktīvu RA, neraugoties uz MTX terapiju, $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$, pacientiem ar aktīvu PsA – aptuveni $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ un pacientiem ar AS – aptuveni $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$. Pēc subkutānas 50 mg golimumaba ievadīšanas vienu reizi 4 nedēļās vidējā golimumaba līdzsvara koncentrācija serumā pirms nākamās devas ievadīšanas pacientiem ar nr-aksiālo SpA bija līdzīga tai, kas novērota pacientiem ar AS.

Pacientiem ar RA, PsA vai AS, kuri vienlaicīgi nelietoja MTX, golimumaba līdzsvara koncentrācija pirms nākamās devas ievadīšanas bija par aptuveni 30% mazāka nekā pacientiem, kuri golimumabu lietoja vienlaicīgi ar MTX. Ierobežotam skaitam RA pacientu, kas ārstēti, 6 mēnešus subkutāni ievadot golimumabu, vienlaicīga MTX lietošana samazināja golimumaba šķietamo klīrensu par aptuveni 36%. Tomēr populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vienlaicīga NPL, perorālo kortikosteroīdu vai sulfasalazīna lietošana golimumaba šķietamo klīrensu neietekmēja.

Pēc 200 mg un 100 mg golimumaba indukcijas devām attiecīgi 0. un 2. nedēļā un 50 mg vai 100 mg golimumaba uzturošām devām subkutāni pēc tam ik pēc 4 nedēļām pacientiem ar ČK, golimumaba koncentrācija serumā sasniedza līdzsvara stāvokli aptuveni 14 nedēļas pēc terapijas sākuma. Ārstēšana ar 50 mg vai 100 mg golimumaba subkutāni ik pēc 4 nedēļām uzturošās terapijas periodā izraisīja aptuveni attiecīgi $0,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ un $1,8 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ vidējo līdzsvara stāvokļa minimālo koncentrāciju serumā.

ČK pacientiem, kuri tika ārstēti ar 50 mg vai 100 mg golimumaba subkutāni ik pēc 4 nedēļām, vienlaicīgai imūnmodulatoru lietošanai nebija nozīmīgas ietekmes uz minimālo golimumaba līmeni līdzsvara stāvoklī.

Pacientiem, kuriem radās antivielas pret golimumabu, kopumā bija maza golimumaba līdzsvara koncentrācija serumā pirms nākamās devas ievadīšanas (skatīt 5.1 apakšpunktā).

Linearitāte

Pacientiem ar RA pēc vienas intravenozi ievadītas devas intervālā no 0,1 līdz 10,0 mg/kg golimumabam bija aptuveni devai proporcionāla farmakokinētika. Pēc vienas s.c. devas veselām pētāmām personām devai aptuveni proporcionālu farmakokinētiku konstatēja arī devu robežās no 50 mg līdz 400 mg.

Ķermeņa masas ietekme uz farmakokinētiku

Golimumaba šķietamajam klīrensam bija tendence palielināties līdz ar ķermeņa masas palielināšanos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Golimumaba farmakokinētika tika novērota 173 bērniem ar pJIA vecumā no 2 līdz 17 gadiem. pJIA pētījumā bērniem, kuri saņēmuši 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) golimumaba zemādas injekcijas katru 4. nedēļu, bija golimumaba koncentrācijas pastāvīgs vidējais lielums, kas bija līdzīgs dažāda vecuma grupās, kā arī bija līdzīgs vai nedaudz augstāks par novēroto pieaugušajiem RA pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba katru 4. nedēļu.

Populācijas farmakokinētikas/farmakodinamikas modelēšana un simulācija bērniem ar pJIA apstiprināja attiecības starp golimumaba seruma koncentrācijas un klīnisko efektivitāti un atbalsta to, ka golimumaba dozēšanas režīms 50 mg katru 4. nedēļu bērniem ar pJIA ar ķermeņa masu vismaz 40 kg sasniedz līdzīgu koncentrāciju, kāda bija efektīva pieaugušajiem.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Nav veikti pētījumi par golimumaba mutagenitāti, dzīvnieku fertilitātes pētījumi un ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumi.

Fertilitātes un vispārējo reproduktīvo funkciju pētījumos ar pelēm, izmantojot analogisku antivieli, kas selektīvi nomāc peles TNF α funkcionālo aktivitāti, mazinājās to peļu skaits, kam iestājās grūsnība. Nav zināms, vai šo atradi izraisa ietekme uz tēviņiem un/vai mātītēm. Attīstības toksicitātes pētījumā ar pelēm pēc šādas analogiskās antivielas ievadīšanas un *Macaca fascicularis* pēc golimumaba ievadīšanas netika iegūti pierādījumi par toksisku ietekmi uz mātīti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Sorbīts (E420)
L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
Poloksamērs 188
Ūdens injekcijām.

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Pildspalvveida pilnšļirci uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Gobivaz drīkst uzglabāt temperatūrā līdz 25°C vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz kartona. Jaunais derīguma termiņš jāuzraksta uz kartona iepakojuma (līdz 30 dienām pēc izņemšanas no ledusskapja).

Gobivaz nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī pēc tam, kad tas uzglabāts istabas temperatūrā. Ja Gobivaz uzglabāts istabas temperatūrā ilgāk par 30 dienām, tas jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Gobivaz 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

0,5 ml šķīdums pildspalvveida pilnšļircē, ko veido šļirce (1. tipa stikls) ar piestiprinātu adatu (nerūsējošs tērauds) un adatas aizsargapvalku. Gobivaz ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 pildspalvveida pilnšļirci, un vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 3 (3 iepakojumi pa 1) pildspalvveida pilnšļirci.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Gobivaz tiek izplatīts vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļircē. Katram iepakojumam pievienota lietošanas instrukcija, kurā pilnīgi aprakstīta pildspalvveida pilnšļirci lietošana. Pēc pildspalvveida pilnšļirci izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, pagaidot 30 minūtes pirms Gobivaz ievadīšanas. Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sakratīt.

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens un var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. Šādi izskatās daudzi proteīnus saturoši šķīdumi. Gobivaz

nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Vispusīgi norādījumi par Gobivaz sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu ar pildspalvveida pilnšļirci sniegti lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1988/001 1 pildspalvveida pilnšļirce
EU/1/25/1988/002 3 pildspalvveida pilnšļirces

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 17. novembrī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GOBIVAZ 100 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

GOBIVAZ 100 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katra 1 ml pilnšļirce satur 100 mg golimumaba* (*golimumab*).

- * Monoklonāla cilvēka IgG1 κ antiviena, kas ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību iegūta no grauzēju hibridomas šūnu līnijas.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra pilnšļirce satur 41 mg sorbīta (E420) 100 mg devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē (injekcija)

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts (RA)

Gobivaz lietošana kombinācijā ar metotreksātu (MTX) indicēta:

- vidēji smaga vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, ja atbildes reakcija uz terapiju ar slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPRL), tai skaitā MTX, nav bijusi adekvāta.
- smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšana pieaugušiem pacientiem, kuri agrāk nav ārstēti ar MTX.

Ir pierādīts, ka golimumabs kombinācijā ar MTX mazina locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu (noteikts rentgenoloģiski) un uzlabo fiziskās funkcijas.

Informācijai par poliarikulārā juvenilā idiopātiskā artrīta indikāciju lūdzu skatīt Gobivaz 50 mg zāļu aprakstu.

Psoriātiskais artrīts (PsA)

Gobivaz lietošana monoterapijā vai kombinācijā ar MTX indicēta aktīva un progresējoša psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušiem, ja atbildes reakcija uz iepriekšēju terapiju ar SMPRL nav bijusi adekvāta. Veicot rentgenoloģiskus mērījumus, ir pierādīts, ka golimumabs samazina perifēro locītavu

bojājumu progresēšanas ātrumu pacientiem ar poliartrikulāru simetrisku slimības apakštipu (skatīt 5.1 apakšpunktā), kā arī uzlabo fizisko funkciju.

Aksiāls spondilartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Gobivaz ir indicēts smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju nav bijusi neadekvāta.

Aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma (nr-aksiāls SpA)

Gobivaz ir indicēts smaga, aktīva aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir objektīvas iekaisuma pazīmes, par ko liecina paaugstināts C reaktīvā olbaltuma (CRO) līmenis un/vai magnētiskās rezonanses attēldiagnostikas (MRI) atrade, un bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) vai ir to nepanesība.

Čūlainais kolīts (ČK)

Gobivaz indicēts vidēji smaga vai smaga aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju, arī uz kortikosteroīdiem un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), vai kuriem ir šo zāļu nepanesība vai medicīniskas kontrindikācijas to lietošanai.

Pediatrikais čūlainais kolīts (pČK)

Gobivaz indicēts vidēji smaga vai smaga aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pediatrikiem pacientiem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 15 kg, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju, tostarp kortikosteroīdiem un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), vai kuriem ir šo zāļu nepanesība vai medicīniskas kontrindikācijas to lietošanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst sākt un tā jāuzrauga kvalificētiem ārstiem ar pieredzi reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma vai čūlainā kolīta diagnozes noteikšanā un terapijā. Pacientiem, kuri lieto Gobivaz, jāizsniedz Pacienta kartīte.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Gobivaz 50 mg ievada vienu reizi mēnesī vienā noteiktā mēneša dienā. Gobivaz jālieto vienlaicīgi ar MTX.

Psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts, vai aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma
Gobivaz 50 mg ievada vienu reizi mēnesī vienā noteiktā mēneša dienā.

Visām augstāk minētajām indikācijām, pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti rodas pēc 12 - 14 terapijas nedēļām (pēc 3 – 4 devām). Terapijas turpināšana atkārtoti jāapsver pacientiem, kuriem šai laikā nav pierādījumu par terapeitisku uzlabošanos.

Pacienti, kuru ķermeņa masa lielāka par 100 kg

Visām augstāk minētajām indikācijām, attiecībā uz pacientiem ar RA, PsA, AS, vai nr-aksiāla SpA, kuru ķermeņa masa lielāka par 100 kg un kuri nav sasnieguši adekvātu klīnisku atbildes reakciju pēc trim vai četrām devām, var apsvērt golimumaba devas palielināšanu līdz 100 mg vienu reizi mēnesī, tomēr jāņem vērā palielināts dažu nopietnu nevēlamu blakusparādību risks, ko rada 100 mg deva salīdzinājumā ar 50 mg devu (skatīt 4.8. apakšpunktā). Terapijas turpināšana atkārtoti jāapsver pacientiem, kuriem pēc 3 - 4 papildu devām pa 100 mg nav pierādījumu par terapeitisku uzlabošanos.

Pieaugušo čūlainais kolīts

Pacienti, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 80 kg

Gobivaz sākumdeva ir 200 mg, pēc tam lieto 100 mg 2. nedēļā. Pacientiem ar atbilstošu atbildes

reakciju būtu jāsaņem 50 mg 6. nedēļā un pēc tam ik pēc 4 nedēļām. Pacienti ar neatbilstošu atbildes reakciju var turpināt lietot 100 mg 6. nedēļā un pēc tam ik pēc 4 nedēļām. (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuru ķermeņa masa pārsniedz vai ir vienāda ar 80 kg
Gobivaz sākumdeva ir 200 mg, pēc tam lieto 100 mg 2. nedēļā, tad 100 mg ik pēc 4 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Uzturošās terapijas laikā kortikosteroīdu devu var samazināt saskaņā ar klīniskās prakses vadlīnijām.

Pieejamie dati liecina, ka klīniska atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 - 14 ārstēšanas nedēļās (pēc 4 devām). Pacientiem, kuriem šajā periodā nekonstatē nekādas terapeitiska ieguvuma pazīmes, jāpārvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība.

Pediatriskais čūlainais kolīts (pČK)

2–17 gadus veciem bērniem, kuriem ir čūlainais kolīts, ieteicamā Gobivaz deva ir atkarīga no ķermeņa masas (1. tabula). Gobivaz paredzēts subkutānai lietošanai.

1. tabula: Gobivaz deva pediatriskiem pacientiem ar čūlino kolītu

Pacienta svars	Indukcijas deva	Balstterapijas deva sākot ar 6. nedēļu	Papildus uzturošās devas samazināšana*
≥80 kg	200 mg 0. nedēļā un 100 mg 2. nedēļā	100 mg ik pēc četrām nedēļām	Nav piemērojams
≥40 kg to <80 kg	200 mg 0. nedēļā un 100 mg 2. nedēļā	100 mg ik pēc četrām nedēļām	50 mg ik pēc četrām nedēļām
≥15 kg to <40 kg	100 mg 0. nedēļā un 50 mg 2. nedēļā	50 mg ik pēc četrām nedēļām	25 mg ik pēc četrām nedēļām **

* Ārsts var apsvērt iespēju samazināt uzturošo devu pacientiem, kuriem remisija ir 54. nedēļā vai vēlāk.

** Gobivaz zāļu forma pilnšļircē, kas ļautu ievadīt 25 mg devu bērniem ar pediatriskais čūlino kolītu, kuru ķermeņa svars ir no ≥15 kg līdz <40 kg, nav pieejama. Tādējādi Gobivaz nav iespējams ievadīt pacientiem, kuriem nepieciešama 25 mg deva. Ja nepieciešama 25 mg deva, jāizmanto citas golimumaba saturošas zāles.

Informāciju par 50 mg golimumaba devām un lietošanu skatīt 50 mg injekciju šķīduma pilnšļircē zāļu aprakstā.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12-14 nedēļu ārstēšanas laikā (pēc 4 devām). Terapijas turpināšana jāapsver bērniem, kuriem šai laikā nav pierādījumu par terapeitisku uzlabošanos.

Izlaista deva

Ja pacients aizmirst plānotajā datumā injicēt Gobivaz, aizmirstā deva jāinjicē pēc iespējas drīz pēc tam, kad pacients par to atcerējies. Pacientiem ir jādod norādījumi neinjicēt dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Nākamā deva jāievada, ievērojot turpmākos norādījumus:

- ja deva nokavēta par mazāk nekā divām nedēļām, pacientam jāinjicē aizmirstā deva un jāpaliek pie sākotnējā grafika;
- ja deva nokavēta par vairāk nekā divām nedēļām, pacientam jāinjicē aizmirstā deva un, sākot ar šīs injekcijas datumu, jāizveido jauns grafiks.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)
Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru un aknu darbības traucējumi
Golimumaba lietošana šajās pacientu grupās nav pētīta. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pediatriskā populācija
Gobivaz lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem līdz 18 gadu vecumam nav noteikta citām indikācijām, izņemot pJIA un pČK. Dati nav pieejami.
Gobivaz nav būtiska lietojuma bērniem līdz 2 gadu vecumam pJIA vai pČK ārstēšanai.

Lietošanas veids

Gobivaz paredzēts subkutānai lietošanai. Ja ārsts to uzskata par piemērotu un nepieciešamības gadījumā veic turpmākus izmeklējumus, pēc piemērotas apmācības subkutānu injekciju veikšanā pacienti var zāles sev injicēt paši. Pacienti ir jādod norādījumi injicēt visu Gobivaz devu, ievērojot vispusīgos lietošanas instrukcijā sniegtos norādījumus par lietošanu. Ja jāveic vairākas injekcijas, tās jāievada dažādās ķermeņa vietās. Katra pilnšļirce ir paredzēta vienreizējai lietošanai vienam pacientam, un tā ir jāiznīcina tūlīt pēc lietošanas.

Norādījumus par ievadišanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze (TB) vai cita veida smaga infekcija, piemēram, sepse, kā arī oportūnistiska infekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV klase pēc *NYHA*) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas slimības

Pacienti pirms golimumaba terapijas sākšanas, tās laikā un pēc tās rūpīgi jākontrolē, vai nerodas infekcijas slimības, tai skaitā tuberkuloze. Tā kā golimumaba eliminācija var ilgt pat 5 mēnešus, pacientu kontrole jāturpina visā šajā laikā. Ja pacientam rodas nopietna infekcija vai sepse, terapiju ar golimumabu nedrīkst turpināt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Golimumabu nedrīkst lietot pacientiem ar klīniski nozīmīgu, aktīvu infekcijas slimību. Piesardzība jāievēro, apsverot golimumaba lietošanu pacientiem ar hronisku infekciju vai atkārtotu infekciju anamnēzē. Pacienti atbilstoši jāinformē par iespējamiem infekcijas riska faktoriem un jāiesaka no tiem izvairīties.

TNF blokatoru lietotāji ir daudz uzņēmīgāki pret nopietnām infekcijas slimībām. Pacientiem, kuri lietojuši golimumabu, ziņots par baktēriju (tai skaitā sepsi un pneimoniju), mikobaktēriju (tai skaitā tuberkuloze), invazīvām sēnīšu un oportūnistiskām infekcijām, tai skaitā letāliem to gadījumiem. Daži nopietnas infekcijas gadījumi radušies pacientiem, kuriem vienlaicīgi tiek veikta imūnsupresīva terapija, kas šādiem pacientiem papildus pamatsaslimšanai var radīt noslieci uz infekciju. Pacienti, kuriem golimumaba terapijas laikā rodas jauna infekcija, rūpīgi jākontrolē, un šādiem pacientiem jāveic pilnīga diagnostiska izvērtēšana. Golimumaba lietošana jāpārtrauc, ja pacientam rodas jauna nopietna infekcija vai sepse, un jāsāk atbilstoša antimikrobā vai pretsēnīšu terapija, līdz infekcija tiek

kontrolēta.

Pacientiem, kuri uzturējušies reģionos, kur invazīvas sēnīšu infekcijas slimības, piemēram, histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas, vai uz šādiem reģioniem ceļojuši, pirms golimumaba terapijas sākšanas rūpīgi jānovērtē tās sniegtais ieguvums un radītais risks. Ja riska grupas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar golimumabu, attīstās nopietna sistēmiska slimība, var būt aizdomas par invazīvo sēnīšu infekciju. Ja iespējams, šiem pacientiem pretsēnīšu zāļu ievadīšana būtu jāveic, konsultējoties ar ārstu, kas specializējies pacientu ar invazīvo sēnīšu infekciju ārstēšanā.

Tuberkuloze

Saņemti ziņojumi par tuberkulozi golimumabu lietojušiem pacientiem. Jāpiezīmē, ka vairumā šo ziņojumu tuberkuloze bija ekstrapulmonāla un izpaudās ar vietēju vai diseminētu slimības formu.

Pirms golimumaba terapijas sākšanas visiem pacientiem jānovērtē aktīvas un neaktīvas ("latentas") tuberkulozes iespēja. Šajā vērtējumā jāiekļauj detalizēta medicīniskā anamnēze ar personisku tuberkulozes anamnēzi vai informāciju par iepriekšējo saskari ar tuberkulozi, kā arī iepriekš un/vai pašlaik lietotu imūnsupresīvu terapiju. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīningizmeklējumi, t.i., tuberkulīna ādas tests vai asins analīze un krūškurvja rentgenogramma (var būt piemērojamas vietējās vadlīnijas). Informāciju par šo izmeklējumu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta kartītē. Zāļu ordinētājiem tiek atgādināts par tuberkulīna ādas testa viltus negatīva rezultāta risku, īpaši pacientiem ar smagu slimību vai nomāktu imūno sistēmu.

Ja tiek noteikta aktīvas tuberkulozes diagnoze, terapiju ar golimumabu nedrīkst sākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja rodas aizdomas par latentu tuberkulozi, jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze tuberkulozes ārstēšanā. Visos turpmāk aprakstītajos gadījumos ļoti rūpīgi jāapsver golimumaba terapijas sniegtā ieguvuma/radītā riska līdzsvars.

Ja tiek noteikta neaktīva ("latenta") tuberkuloze, pirms golimumaba lietošanas sākšanas jāsaņem tās ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem atbilstoši vietējām vadlīnijām.

Pacientiem, kuriem ir vairāki vai nozīmīgi tuberkulozes riska faktori un negatīvs rezultāts latentas tuberkulozes izmeklējumā, pirms golimumaba lietošanas sākšanas jāapsver prettuberkulozes terapija. Pirms golimumaba lietošanas prettuberkulozes terapija jāapsver arī pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, ja nav iespējams pierādīt adekvātas terapijas kursa veikšanu.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar golimumabu latentas tuberkulozes terapijas laikā un pēc tās, tika novēroti aktīvas tuberkulozes gadījumi. Pacientus, kuri lieto golimumabu, rūpīgi jākontrolē, vai nerodas aktīvas tuberkulozes pazīmes un simptomi, ieskaitot pacientus, kuriem latentas tuberkulozes izmeklējumu rezultāti ir negatīvi, pacientus, kuri lieto latentas tuberkulozes terapiju, vai pacientus, kuriem agrāk tika ārstēta tuberkulozes infekcija.

Visiem pacientiem jānorāda meklēt medicīnisku palīdzību, ja golimumaba terapijas laikā vai pēc tās rodas izpausmes/simptomi, kas liecina par tuberkulozi (piemēram, pastāvīgs klepus, novājēšana/ķermeņa masas samazināšanās, subfebrils drudzis).

B hepatīta vīrusa reaktivizēšanās

Pacientiem, kuri lietojuši TNF antagonistu, tai skaitā golimumabu, un ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji (t.i., pozitīva reakcija virsmas antigēna testā), radusies B hepatīta reaktivizēšanās. Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls iznākums.

Pirms ārstēšanas ar golimumabu pacienti jāpārbauda attiecībā uz B hepatīta infekciju. Pacientiem, kuriem ir pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

B hepatīta vīrusa nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar golimumabu, visā terapijas laikā un

vairākus mēnešus pēc tās pabeigšanas rūpīgi jākontrolē, vai nerodas aktīvas B hepatīta infekcijas izpausmes un simptomi. Nav pieejama adekvāta informācija par B hepatīta vīrusa nēsātāju ārstēšanu ar pretvīrusu terapiju vienlaicīgi ar TNF antagonista terapiju, lai novērstu B hepatīta reaktivizēšanos. Pacienti, kuriem B hepatīts reaktivizējas, golimumaba lietošana jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošo terapiju.

Ļaundabīgas un limfoproliferatīvas slimības

Iespējamā TNF blokatoru terapijas nozīme ļaundabīgu slimību izcelsmē nav zināma. Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt iespējamu limfomas, leikozes vai citu ļaundabīgu slimību rašanās risku pacientiem, kas lietojuši TNF antagonistu. Apsverot TNF blokējošu terapiju pacientiem ar ļaundabīgu slimību anamnēzē un šādas terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem radusies ļaundabīga slimība, jāievēro piesardzība.

Ļaundabīgi jaunveidojumi bērniem

Pēcreģistrācijas apstākļos ar TNF blokatoriem ārstētiem bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam) gadījumos, kad ārstēšana sāka līdz 18 gadu vecumam, ir aprakstīti ļaundabīgi jaunveidojumi, no kuriem daži bijuši ar letālu iznākumu. Aptuveni pusē gadījumu tās bija limfomas. Pārējos gadījumos ir novēroti daudzu un dažādu veidu ļaundabīgi jaunveidojumi, tai skaitā reti ļaundabīgi jaunveidojumi, kas parasti saistīti ar imūnās sistēmas darbības nomākumu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem bērniem un pusaudžiem nav iespējams izslēgt ļaundabīgu jaunveidojumu attīstības risku.

Limfoma un leikozes

Visu TNF blokējošo līdzekļu, tai skaitā golimumaba, klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā pacientiem, kuri lietojuši anti-TNF terapiju, novēroja vairāk limfomas gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem. Golimumaba RA, PsA un AS IIB un III fāzes klīniskajos pētījumos saslimstība ar limfomu golimumabu lietojušiem pacientiem bija lielāka nekā sagaidāmā saslimstība vispārējā iedzīvotāju populācijā. Ar golimumabu ārstētajiem pacientiem ir aprakstīti leikozes gadījumi. Pacienti ar ilgstošu ļoti aktīvu reimatoīdo artrītu un iekaisīgu slimību, kas apgrūtināja riska vērtēšanu, ir pakļauti palielinātam limfomu un leikozes fona riskam.

Pacientiem, kuri ārstēti ar citiem TNF blokatoriem, pēcreģistrācijas periodā ziņots par retiem hepatospleniskās T šūnu limfomas (*hepatosplenic T-cell lymphoma*; HSTCL) gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šis reti sastopamais T šūnu limfomas paveids ir ļoti agresīvas gaitas slimība, kas parasti ir letāla. Vairums gadījumu bija pusaudžiem un jauniem pieaugušiem vīriešiem, kuriem gandrīz visiem vienlaicīgi tika ārstēta iekaisīga zarnu slimība ar azatiopriņu (AZA) vai 6-merkaptopurīnu (6-MP). Rūpīgi jāapsver iespējamais AZA vai 6-MP kombinēšanas risks ar golimumabu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt hepatospleniskās T šūnu limfomas risku.

Ļaundabīgas slimības, izņemot limfomu

Golimumaba IIB un III fāzes RA, PsA, AS un ČK klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā saslimstība ar ļaundabīgām slimībām, kas nebija limfoma (izņemot nemelanomas ādas vēzi), golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga.

Lokzarnas displāzija/karcinoma

Nav zināms, vai ārstēšana ar golimumabu ietekmē displāzijas vai lokzarnas vēža rašanās risku. Visiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kuriem ir palielināts displāzijas vai lokzarnas karcinomas risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerotizējošu holangītu) vai kuriem anamnēzē ir displāzija vai lokzarnas karcinoma, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāpārbauda, vai nav displāzijas. Šiem izmeklējumiem jāietver kolonoskopija un biopsija (atbilstoši vietējiem ieteikumiem). Ar golimumabu ārstētiem pacientiem, kuriem pirmreizēji diagnosticē displāziju, uzmanīgi jāpārvērtē individuālais risks un guvumi, kā arī jāapsver, vai turpināt terapiju.

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā golimumaba lietošana vērtēta pacientiem ar smagu pastāvīgu astmu, pacientiem golimumaba grupā bija vairāk ļaundabīgas slimības gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs atrades nozīme nav zināma.

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā vērtēta cita anti-TNF līdzekļa infliksimaba lietošana pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), pacientiem infliksimaba terapijas grupā bija vairāk ļaundabīgu, galvenokārt plaušu vai galvas un kakla, audzēju gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem. Visiem pacientiem anamnēzē bija nopietna smēķēšana. Tādēļ, lietojot jebkuru TNF antagonistu HOPS pacientiem, kā arī pacientiem ar nopietnas smēķēšanas radītu palielinātu ļaundabīgas slimības risku, jāievēro piesardzība.

Ādas vēži

Pacientiem, kuriem ārstēšanā lietoja TNF blokatorus, ieskaitot golimumabu, ziņots par melanomu un Merķeļa šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicama periodiska ādas pārbaude, īpaši pacientiem ar ādas vēža riska faktoriem.

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

TNF blokatoru (tai skaitā arī golimumaba) lietošanas laikā ir aprakstīti sastrēguma sirds mazspējas (SSM) saasināšanās, kā arī pirmreizējas SSM gadījumi. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Cita TNF antagonista klīniskajā pētījumā novērota sastrēguma sirds mazspējas stāvokļa pasliktināšanās un mirstības palielināšanās. Golimumaba darbība pacientiem ar SSM nav pētīta. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II klase pēc *NYHA*) golimumabs jālieto piesardzīgi. Pacienti rūpīgi jākontrolē, un pacientiem, kuriem rodas jauni vai pasliktinās jau esoši sirds mazspējas simptomi, golimumaba lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Neiroloģiskas komplikācijas

TNF blokatoru (tai skaitā arī golimumaba) lietošana ir bijusi saistīta ar pirmreizējiem vai pastiprinātiem klīniskiem simptomiem un/vai radiogrāfiski iegūtiem pierādījumiem, kas liecina par traucējumiem, kas saistīti ar centrālās nervu sistēmas demielinizāciju, tai skaitā arī multiplo sklerozi un perifēriem ar demielinizāciju saistītiem traucējumiem. Pacientiem, kuriem jau ir demielinizējoša slimība vai tā nesen sākusies, pirms golimumaba terapijas sākšanas rūpīgi jāapsver anti-TNF terapijas sniegtais ieguvums un radītais risks.

Ja attīstās šādi traucējumi, jāapsver golimumaba lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ķirurģiskas operācijas

Pieredze par golimumaba terapijas drošumu pacientiem, kuriem veiktas ķirurģiskas procedūras, tai skaitā artroplastija, ir ierobežota. Ja plānota ķirurģiska procedūra, jāņem vērā zāļu ilgais izvadīšanas pusperiods. Pacients, kuram golimumaba terapijas laikā nepieciešama ķirurģiska operācija, ir rūpīgi jākontrolē, vai nerodas infekcijas izpausmes un jāsāk atbilstoši terapeitiski pasākumi.

Imūnās sistēmas nomākšana

Iespējams, ka TNF blokējošie līdzekļi, tai skaitā golimumabs, ietekmē organisma aizsargreakciju pret infekciju un ļaundabīgām slimībām, jo TNF mediē iekaisumu un modulē šūnu imūnās reakcijas.

Autoimūnās norises

Anti-TNF terapijas radītais relatīvais TNF α deficīts var izraisīt autoimūno norišu sākšanos. Ja pacientam pēc terapijas ar golimumabu rodas simptomi, kas liecina par vilkēdei līdzīgo sindromu, un ir pozitīvs rezultāts izmeklējumā, kurā nosaka antivielas pret dubultspirāles DNS, golimumaba terapija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskas reakcijas

Pacientiem, kuri saņem TNF blokatorus, tajā skaitā golimumabu, ziņots par pancitopēniju, leukopēniju, neitropēniju, agranulocitozi, aplastisko anēmiju un trombocitopēniju. Visiem pacientiem jānorāda nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja rodas par asins sastāva pārmaiņām liecinoši simptomi (piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums). Pacientiem ar apstiprinātām nozīmīgām hematoloģiskām patoloģijām jāapsver golimumaba terapijas pārtraukšana.

Vienlaicīga TNF antagonistu un anakinras lietošana

Klīniskajos pētījumos, kuros vienlaicīgi tika lietota anakinra un cits TNF blokators – etanercepts, novērotas smagas infekcijas un neitropēnija bez papildu klīniskā ieguvuma. Šīs kombinētās terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī anakinras un citu TNF

blokatoru kombinētas lietošanas gadījumā. Golimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama.

Vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana bijusi saistīta ar palielinātu infekciju, arī smagu infekciju, risku, salīdzinot ar TNF antagonista monoterapiju, bez palielināta klīniskā ieguvuma. Golimumaba un abatacepta kombinācija nav ieteicama.

Vienlaicīga citu bioloģisko līdzekļu lietošana

Nav pietiekami daudz datu par golimumaba lietošanu vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu, kā golimumaba gadījumā, ārstēšanā. Golimumaba lietošana vienlaicīgi ar šādiem bioloģiskiem līdzekļiem nav ieteicama, jo pastāv paaugstināts infekcijas risks un iespējamās citas farmakoloģiskās mijiedarbības.

Terapijas maiņa starp bioloģiskajiem SMPRL grupas līdzekļiem

Nomainot terapiju no viena bioloģiskā līdzekļa uz citu, jāievēro piesardzība, un pacients jāturpina kontrolēt, jo bioloģiskās aktivitātes pārklāšanās dēļ var vēl vairāk paaugstināties nevēlamo blakusparādību, tai skaitā infekcijas, risks.

Vakcinācija/terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Pacientus, kuri ārstēti ar golimumabu, var vakcinēt, izņemot vakcinēšanu ar dzīvām vakcīnām (skatīt 4.5 un 4.6. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem anti-TNF terapiju pieejami ierobežoti dati par reakciju uz vakcinēšanu, izmantojot dzīvas vakcīnas vai sekundāru infekcijas pārvešanu ar dzīvām vakcīnām. Dzīvo vakcīnu lietošana var izraisīt klīniskas infekcijas, tajā skaitā diseminēto infekciju.

Cita veida terapeitisko infekcijas izraisītāju lietošana, piemēram, dzīvu, novājinātu baktēriju (piemēram, BCG instilācija urīnpūslī vēža terapijai), var izraisīt klīniskas infekcijas, ieskaitot diseminēto infekciju. Ieteicams nelietot terapeitiskos infekcijas ierosinātājus vienlaicīgi ar golimumabu.

Alerģiskas reakcijas

Pēcreģistrācijas perioda laikā pēc golimumaba lietošanas aprakstītas nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā arī anafilaktiska reakcija). Dažas no šīm reakcijām parādījās pēc pirmās golimumaba lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai citas nopietnas alerģiskas reakcijas, golimumaba ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša terapija.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

III fāzes RA, PsA, AS un ČK pētījumos pacienti no 65 gadu vecuma, kas lietoja golimumabu, pēc nevēlamu blakusparādību (NB), nopietnu nevēlamu blakusparādību (NNB) un nopietnas infekcijas rašanās neatšķīrās no gados jaunākiem pacientiem. Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus cilvēkus, un īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas rašanās iespējamībai. Nr-aksiāla SpA pētījumā netika iekļauti 45 gadus veci un vecāki pacienti.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Īpaši golimumaba pētījumi, kuros piedalītos pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, nav veikti. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem golimumabs jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Vakcinācija

Pediātriskajiem pacientiem pirms golimumaba terapijas uzsākšanas, ja tas ir iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamo imunizācijas kursu saskaņā ar spēkā esošām imunizācijas vadlīnijām (skatīt iepriekš "Vakcinācija/ terapeitiskie infekcijas izraisītāji").

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Sorbīts

Gobivaz satur sorbītu (E420). Pacienti ar reti pārmantotiem fruktozes nepanesības traucējumiem jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu (skatīt 2. apakšpunktu).

Terapijas kļūdu iespējamība

Gobivaz ir reģistrēts subkutānai lietošanai ar zāļu stiprumiem 50 mg un 100 mg. Svarīgi ievērot, lai ievadīšanai tiktu lietota pareizā zāļu deva, kā norādīts sadaļā „Devas” (skatīt 4.2. apakšpunktu). Jānodrošina, lai tiktu izvēlēts pareizais zāļu stiprums un pacienti nesaņemtu mazāku zāļu devu, vai zāles netiktu pārdozētas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Lietošana vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Nav ieteicama golimumaba lietošana vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu ārstēšanai kā golimumabu, ieskaitot anakinru un abataceptu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvas vakcīnas/terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Dzīvas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaicīgi ar golimumabu (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Terapeitiskos infekcijas ierosinātājus nedrīkst lietot vienlaicīgi ar golimumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metotreksāts

Lai arī lietošana vienlaicīgi ar MTX pacientiem ar RA, PsA vai AS rada lielāku golimumaba līdzsvara koncentrāciju pirms nākamās devas ievadīšanas, dati neliecina, ka nepieciešama golimumaba vai MTX devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto pietiekami efektīva kontracepcijas metode grūtniecības nepieļaušanai un tās izmantošana jāturpina vismaz sešus mēnešus pēc pēdējās ārstēšanas ar golimumabu.

Grūtniecība

Prospektīvi ir apkopoti dati par vidēji lielu skaitu (aptuveni 400) grūtniecību, kuras bijušas pakļautas golimumaba iedarbībai, kā rezultātā ir piedzimuši dzīvi bērni ar zināmu iznākumu, tai skaitā, par 220 grūtniecībām, kuras golimumaba iedarbībai bija pakļautas pirmajā trimestrī. Ziemeļeiropā notikušā populācijas pētījumā, kura laikā tika analizēti dati par 131 grūtniecību (un 134 zīdaiņiem), sešos no 134 gadījumiem (4,5 % gadījumu) pēc golimumaba iedarbības *in utero* bija atklātas nopietnas iedzimtas patoloģijas, salīdzinot ar 599 no 10 823 gadījumiem (5,5 % gadījumu) pēc nebioloģiskas izcelsmes sistēmisku zāļu lietošanas salīdzinājumā ar 4,6 % gadījumu pētījuma kopējā populācijā. Pēc jaucējfaktora koriģētā izredžu attiecība (*odds ratio*, OR), lietojot golimumabu, bija 0,79 (95 % TI 0,35–1,81) salīdzinājumā ar nebioloģiskās izcelsmes sistēmisku zāļu lietošanu, un salīdzinājumā ar kopējo populāciju OR, lietojot golimumabu, bija 0,95 (95 % TI 0,42–2,16).

Tā kā golimumabs inhibē TNF, tā lietošana grūtniecības laikā var ietekmēt jaundzimušā normālās imūnās atbildes reakcijas. Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pieejamā klīniskā pieredze ir ierobežota. Grūtniecības laikā golimumaba lietošana ir atļauta tikai absolūtu indikāciju gadījumos.

Golimumabs šķērso placentu. Pēc tam, kad grūtnieces ir ārstētas ar TNF bloķējošajām

monoklonālajām antivielām, ārstētajām mātēm dzimušo zīdaiņu serumā antivielas ir konstatētas līdz sešiem mēnešiem pēc piedzimšanas. Tādēļ šiem zīdaiņiem var būt lielāks infekciju risks. Zīdaiņiem, kuri *in utero* bijuši pakļauti golimumaba iedarbībai, sešus mēnešus pēc tam, kad mātei grūtniecības laikā pēdējo reizi injicēts golimumabs, nav ieteicams ievadīt dzīvās vakcīnas (skatīt 4.4 un 4.5. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai golimumabs tiek izvadīts ar mātes pienu un pēc norīšanas uzsūcas vispārējā asinsritē. Pierādīts, ka pērtiķiem golimumabs nonāk mātes pienā, un, tā kā cilvēka imūnglobulīni tiek izvadīti ar pienu, sievietes golimumaba terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās nedrīkst barot zīdaiņi ar krūti.

Fertilitāte

Dzīvnieku fertilitātes pētījumi ar golimumabu nav veikti. Fertilitātes pētījumā ar pelēm, izmantojot analoģu antivielu, kas selektīvi inhibē peļu TNF α funkcionālo aktivitāti, nozīmīga ietekme uz fertilitāti netika konstatēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Gobivaz minimāli ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Tomēr pēc Gobivaz ievadīšanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

RA, PsA, AS, nr-aksiāla SpA un ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības (NBP) bija augšējo elpceļu infekcijas, kas radās 12,6% ar golimumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 11,0% kontroles grupas pacientu. Visnopietnākās golimumaba lietošanas laikā aprakstītās NBP ir nopietnas infekcijas (tai skaitā arī sepse, pneimonija un tuberkuloze, kā arī invazīvas sēnīšu un oportunistiskas infekcijas), ar demielinizāciju saistīti traucējumi, B hepatīta vīrusa reaktivācija, sastrēguma sirds mazspēja, autoimūni procesi (vilkēdei līdzīgs sindroms), hematoloģiskas reakcijas un nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā arī anafilaktiska reakcija), vaskulīts, limfoma un leikoze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā apkopotas klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas perioda laikā visā pasaulē aprakstītās golimumaba izraisītās NBP. Norādītajās orgānu sistēmu grupās NBP uzskaitītas sastopamības biežuma grupās, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula.
NBP saraksts tabulas veidā

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži:	augšējo elpceļu infekcija (nazofaringīts, faringīts, laringīts un rinīts)
Bieži:	bakteriālas infekcijas (piemēram, celulīts), dziļo elpceļu infekcija (piemēram, pneimonija), vīrusu infekcijas (piemēram, gripa un herpes), bronhīts, sinusīts, virspusējas sēnīšu infekcijas, abscess
Retāk:	sepse (arī septisks šoks), pielonefrīts
Reti:	tuberkuloze, oportunistiskas infekcijas (piemēram, invazīvas sēnīšu infekcijas [histoplazmoze, kokcidiodomikoze, pneumocitoze], bakteriāla, atipiska mikobaktēriju infekcija un protozoju infekcija), B hepatīta reaktivācija, bakteriāls artrīts, infekciozs bursīts

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	
	Retāk: audzēji (piemēram, ādas vēzis, plakanšūnu vēzis un melanocītiskas dzimumzīmes) Reti: limfoma, leikoze, melanoma, Merķeļa šūnu karcinoma Nav zināms: hepatospleniska T šūnu limfoma*, Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskas sistēmas traucējumi	Bieži: leukopēnija (tajā skaitā neitropēnija), anēmija Retāk: trombocitopēnija, pancitopēnija Reti: aplastiskā anēmija, agranulocitoze
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži: alerģiskas reakcijas (bronhu spazmas, paaugstināta jutība, nātrene), pozitīvas autoantivielas Reti: nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā arī anafilaktiska reakcija), vaskulīts (sistēmisks), sarkoidoze
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk: vairogdziedzera funkciju traucējumi (piemēram, hipotireoze, hipertireoze un podagra)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk: paaugstināts glikozes līmenis asinīs, paaugstināts lipīdu līmenis
Psihiskie traucējumi	Bieži: depresija, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: reibonis, galvassāpes, parestēzija Retāk: līdzsvara traucējumi Reti: demielinizējoši traucējumi (centrāli un perifēri), disgeizija
Acu bojājumi	Retāk: redzes traucējumi (piemēram, neskaidra redze un samazināts redzes asums), konjunktivīts, acu alerģija (piemēram, nieze un kairinājums)
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk: aritmija, išēmiska koronāro artēriju slimība Reti: sastrēguma sirds mazspēja (pirmreizēja vai pastiprināšanās)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži: hipertensija Retāk: tromboze (piemēram, dziļo vēnu un aortas), pietvīkums Reti: Reino sindroms
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži: astma un ar to saistīti simptomi (piemēram, sēkšana un bronhu hiperaktivitāte) Retāk: intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži: dispepsija, gastrointestinālas un sāpes vēderā, slikta dūša, gastrointestināli iekaisīgi traucējumi (piemēram, gastrīts un kolīts), stomatīts Retāk: aizcietējums, gastroezofageālā atvīļņa slimība,
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži: alanīna aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, aspartāta aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās Retāk: holelitiāze, aknu darbības traucējumi

Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: nieze, izsitumi, alopēcija, dermatīts Retāk: bullozas ādas reakcijas, psoriāze (plaukstu, pēdu un pustulozas psoriāzes parādīšanās vai jau esošās psoriāzes pastiprināšanās), nātrene Reti: lihenoidas reakcijas, ādas lobīšanās, vaskulīts (ādas) Nav zināms: dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Reti: sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Reti: urīnpūšļa traucējumi, nieru darbības traucējumi
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk: krūšu dziedzeru slimības, menstruāciju traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži: drudzis, astēnija, reakcija injekcijas vietā (piemēram, eritēma injekcijas vietā, nātrene, sacietējums, sāpes, zilums, nieze, kairinājums un parestēzija), diskomforta sajūta krūtīs Reti: traucēta dzišana
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži: kaulu lūzumi

* Novērots citu TNF blokatoru lietošanas gadījumā.

Visur šajā apakšpunktā visiem golimumaba lietošanas gadījumiem piemērota novērošanas ilguma mediāna (aptuveni 4 gadi). Kad aprakstīta atsevišķu golimumaba devu lietošana, novērošanas ilguma mediāna variē (aptuveni 2 gadi 50 mg devai, aptuveni 3 gadi 100 mg devai), jo pacientiem var būt izmantotas dažādas devas.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija augšējo elpceļu infekcijas, kas radās 12,6% ar golimumabu ārstēto pacientu (sastopamība uz 100 pacientgadiem: 60,8 (95% TI: 55,0; 67,1)); salīdzinājumam, kontroles grupas pacientu vidū tā radās 11,0% pacientu (sastopamība uz 100 pacientgadiem: 54,5 (95% TI: 46, 1, 64,0)). Pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar novērošanas laika mediānu aptuveni 4 gadi augšējo elpceļu infekciju sastopamība ar golimumabu ārstēto pacientu grupā bija 34,9 notikumi uz 100 pacientgadiem; 95% TI: 33,8; 36,0.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos infekcijas novēroja 23,0% ar golimumabu ārstēto pacientu (sastopamība uz 100 pacientgadiem: 132,0 (95% TI: 123,3; 141,1); salīdzinājumam, kontroles grupas pacientu vidū tā radās 20,2% pacientu (sastopamība uz 100 pacientgadiem: 122,3 (95% TI: 109,5; 136,2)). Pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar novērošanas laika mediānu aptuveni 4 gadi infekciju sastopamība ar golimumabu ārstēto pacientu grupā bija 81,1 notikumi uz 100 pacientgadiem; 95% TI: 79,5; 82,8.

RA, PsA, AS un nr-aksiāla SpA pētījumu kontrolētajos periodos smagas infekcijas novēroja 1,2% ar golimumabu ārstēto pacientu un 1,2% ar kontroles preparātu ārstēto pacientu. Smagu infekciju sastopamība uz 100 pacientgadiem RA, PsA un AS pētījumu kontrolētajos periodos golimumaba 100 mg devas grupā bija 7,3 (95% TI: 4,6; 11,1), golimumaba 50 mg devas grupā — 2,9 (95% TI: 1,2, 6,0) un placebo grupā — 3,6 (95% TI: 1,5; 7,0). ČK pētījumu par golimumaba indukciju kontrolētajos periodos smagas infekcijas novēroja 0,8% ar golimumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,5% ar

kontroles preparātu ārstēto pacientu. Ar golimumabu ārstētajiem pacientiem novērotās smagās infekcijas bija, piemēram, tuberkuloze, bakteriālas infekcijas, tai skaitā sepse un pneimonija, invazīvas sēnīšu infekcijas un citas oportūnistiskas infekcijas. Dažas no šīm infekcijām bija ar letālu iznākumu. Pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar novērošanas laika mediānu līdz 3 gadiem pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, bija lielāka smagu infekciju, tai skaitā oportūnistisku infekciju un tuberkulozes, sastopamība nekā pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā. Visu smago infekciju sastopamība uz 100 pacientgadiem bija 4,1 (95% TI: 3,6; 4,5) pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, un 2,5 (95% TI: 2,0; 3,1) pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā.

Ļaundabīgas slimības

Limfoma

Limfomas sastopamība pivotālos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar golimumabu, bija lielāka nekā vispārējā populācijā prognozējamais. Šo pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar novērošanas laika mediānu līdz 3 gadiem, lielāku limfomas sastopamību novēroja pacientiem, kuri saņēma 100 mg golimumaba, nekā pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba. Limfoma tika diagnosticēta 11 pacientiem (1 pacientam golimumaba 50 mg devas grupā un 10 pacientiem golimumaba 100 mg devas grupā), un tās sastopamība uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā golimumaba 50 mg un 100 mg devu grupās bija attiecīgi 0,03 (95% TI: 0,00; 0,15) un 0,13 (95% TI: 0,06; 0,24), bet placebo grupā — 0,00 (95% TI: 0,00; 0,57). Lielākā daļa limfomu radās pētījumā *GO-AFTER*, kurā tika iekļauti pacienti ar ilgāku un refraktārāku slimību, kas agrāk bijuši pakļauti anti-TNF līdzekļu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļaundabīgas slimības, izņemot limfomu

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos un aptuveni 4 gadus ilgas novērošanas laikā saslimstība ar ļaundabīgām slimībām, kas nebija limfoma (izņemot nemelanomas ādas vēzi), golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga. Aptuveni 4 gadu novērošanas laikā ne limfomas ļaundabīgu slimību (izņemot ne melanomas ādas vēzi) sastopamība bija līdzīga tai, kas ir kopējā populācijā.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu līdz 3 gadiem ādas vēzi, kas nebija melanoma, diagnosticēja 5 ar placebo ārstētiem pacientiem, 10 ar golimumabu 50 mg devā ārstētiem pacientiem un 31 ar golimumabu 100 mg devā ārstētiem pacientiem, un sastopamība uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā bija 0,36 (95% TI: 0,26; 0,49) golimumabam kopumā un 0,87 (95% TI: 0,28; 2,04) placebo.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu līdz 3 gadiem ļaundabīgus veidojumus, neskaitot ādas vēzi, kas nebija melanoma, un limfomu, diagnosticēja 5 ar placebo ārstētiem pacientiem, 21 ar golimumabu 50 mg devā ārstētiem pacientiem un 34 ar golimumabu 100 mg devā ārstētiem pacientiem, un to sastopamība uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā bija 0,48 (95% TI: 0,36; 0,62) golimumabam kopumā un 0,87 (95% TI: 0,28; 2,04) placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gadījumi, par kuriem ziņots astmas klīniskos pētījumos

Pētnieciskā klīniskā pētījumā pacientiem ar smagu pastāvīgu astmu 0. nedēļā subkutāni tika ievadīta golimumaba sākumdeva (150% piešķirtās terapijas devas), bet turpmāk ik pēc 4 nedēļām laikā līdz 52. nedēļai subkutāni tika ievadīti 200 mg golimumaba, 100 mg golimumaba vai 50 mg golimumaba. Tika ziņots par astoņiem ļaundabīgas slimības gadījumiem kopējā golimumaba terapijas grupā (n = 230) un nevienu gadījumu placebo grupā (n = 79). Limfoma bija radusies 1 pacientam, nemelanomas ādas vēzis – 2 pacientiem, bet citas ļaundabīgas slimības – 5 pacientiem. Nebija specifiskas jebkādas ļaundabīgas slimības formas grupēšanās.

Placebo kontrolētajā šī pētījuma daļā saslimstība (95% TI) ar visām ļaundabīgām slimībām uz 100 novērošanas pacientgadiem golimumaba grupā bija 3,19 (1,38, 6,28). Šajā pētījumā ar golimumabu ārstētiem pētījuma dalībniekiem saslimstība (95% TI) uz 100 novērošanas pacientgadiem ar limfomu bija 0,40 (0,01, 2,20), ar nemelanomas ādas vēzi 0,79 (0,10, 2,86) un ar citām ļaundabīgām slimībām – 1,99 (0,64, 4,63). Pētījuma dalībniekiem placebo grupā saslimstība (95% TI) uz 100 novērošanas pacientgadiem ar šīm ļaundabīgajām slimībām bija 0,00 (0,00, 2,94). Šīs atrades nozīme nav zināma.

Neiroloģiskas komplikācijas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas laika mediānu līdz 3 gadiem pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, tika novērota lielāka demielinizācijas sastopamība nekā pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās (> 1 un < 3 x virs normas augšējās robežas (NAR)) RA un PsA pētījumos radās līdzīgam pacientu īpatsvaram golimumaba un kontroles grupā (no 22,1% līdz 27,4% pacientu), bet AS un nr-aksiāla SpA pētījumā neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās radās vairāk ar golimumabu ārstētiem pacientiem (26,9%) nekā kontroles grupas pacientiem (10,6%). RA un PsA pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas laika mediānu aptuveni 5 gadi vieglas ALAT līmeņa paaugstināšanās sastopamība pacientiem golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga. ČK pivotālo pētījumu kontrolētajā periodā par golimumaba indukciju ALAT līmenis nedaudz paaugstinājās (> 1 un < 3 x NAR) līdzīgam ar golimumabu ārstēto pacientu un kontroles grupas pacientu īpatsvaram (attiecīgi 8,0% un 6,9%). ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas ilguma mediānu aptuveni 2 gadi pacientu īpatsvars ar nelielu ALAT līmeņa paaugstināšanos bija 24,7% pacientu, kuri saņēma golimumabu ČK pētījuma uzturošās terapijas daļā,

RA un AS pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos ALAT līmeņa paaugstināšanās ≥ 5 x NAR radās retāk, un biežāk bija novērojama pacientiem golimumaba terapijas grupā (no 0,4% līdz 0,9%) nekā pacientiem kontroles grupā (0,0%). Šī tendence netika novērota PsA pacientu grupā. RA, PsA un AS pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu 5 gadi ALAT līmeņa paaugstināšanās ≥ 5 x NAR sastopamība golimumaba terapijas un kontroles grupas pacientiem bija līdzīga. Kopumā šāda līmeņa paaugstināšanās bija asimptomātiska, un patoloģija mazinājās vai izzuda neatkarīgi no golimumaba terapijas turpināšanas un pārtraukšanas vai vienlaicīgi lietoto zāļu modificēšanas. nr-Aksiāla SpA pētījuma kontrolētajos un nekontrolētajos periodos (līdz 1 gadam) par tādiem gadījumiem nav ziņots. ČK pivotālo pētījumu kontrolētajā periodā par golimumaba indukciju ALAT līmenis ≥ 5 x NAR paaugstinājās līdzīgam ar golimumabu ārstēto un ar placebo ārstēto pacientu īpatsvaram (attiecīgi 0,3% un 1,0%). ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas ilguma mediānu aptuveni 2 gadi pacientu īpatsvars ar ALAT līmeņa paaugstināšanos ≥ 5 x NAR bija 0,8%. Pacientu, kuri saņēma golimumabu ČK pētījuma uzturošās terapijas daļā

RA, PsA, AS un nr-aksiāla SpA pivotālajos pētījumos vienam pacientam RA pētījumā, kuram jau pirms terapijas bija aknu patoloģija un to veicinošas zāles un kas tika ārstēts ar golimumabu, radās neinfekciozs letāls hepatīts ar dzelti. Golimumaba kā veicinoša vai pastiprinoša faktora nozīmi nevar izslēgt.

Reakcijas ievadīšanas vietā

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos reakcijas ievadīšanas vietā radās 5,4% pacientu golimumaba terapijas grupā, salīdzinot ar 2,0% pacientu kontroles grupā. Antivielu klātbūtne pret golimumabu var palielināt reakciju risku injekcijas vietā. Vairums reakciju ievadīšanas vietā bija vieglas vai vidēji smagas, un biežākā izpausme bija apsārtums injekcijas vietā. Reakciju gadījumā injekcijas vietā parasti nebija nepieciešams pārtraukt zāļu lietošanu.

Kontrolētajos IIb un/vai III fāzes RA, PsA, AS, nr-aksiāla SpA, smagas pastāvīgas astmas un II/III fāzes ČK pētījumos nevienam pacientam golimumaba terapijas grupā neradās anafilaktiska reakcija.

Autoimūnās antivielas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos viena novērošanas gada laikā jauna ANA pozitīva reakcija (ar titru 1:160 vai lielāku) bija 3,5% pacientu golimumaba terapijas grupā un 2,3% pacientu kontroles grupā. Viena novērošanas gada laikā anti-dpDNS antivielu rašanās biežums pacientiem, kuriem pētījuma sākumā anti-dpDNS antivielu nebija, bija 1,1%.

Pediātriskā populācija

Čūlainais kolīts

Golimumaba drošums ir pētīts III fāzes pētījumā 69 pacientiem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar vidēji

smagu vai smagu aktīvu čūlaino kolītu. Šajā pētījumā novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda golimumaba drošuma profilam, kas noteikts pieaugušiem pacientiem ar ČK.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajā pētījumā bez devu ierobežojošām toksiskām reakcijām intravenozi tika ievadītas atsevišķas devas līdz 10 mg/kg. Pārdozēšanas gadījumā pacientu ieteicams kontrolēt, vai nerodas jebkādas nevēlamu blakusparādību izpausmes vai simptomi un nekavējoties jāsāk atbilstoša simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēju nekrozes faktora alfa (TNF- α) inhibitori, ATĶ kods: L04AB06

[GOBIVAZ](#) ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Golimumabs ir cilvēka monoklonāla antivielas, kas ar augstu afinitāti veido stabilus kompleksus gan ar šķīstošo, gan ar transmembrāno bioloģiski aktīvo cilvēka TNF- α formu, novēršot TNF- α piesaistīšanos pie tā receptoriem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pierādīts, ka golimumaba piesaistīšanās pie cilvēka TNF neitralizē TNF- α ierosinātu adhēzijas molekulu E selektīna, asinsvada šūnu adhēzijas molekulas (*vascular cell adhesion molecule*; VCAM)-1 un starpšūnu adhēzijas molekulas (*intercellular adhesion molecule*; ICAM)-1 ekspresiju uz cilvēka endotēlija šūnu virsmas. *In vitro* golimumabs inhibēja arī TNF ierosinātu interleikīna (IL)-6, IL-8 un granulocītu-makrofāgu kolonijstumulejošā faktora (GM-CSF) sekrēciju no cilvēka endotēlija šūnām.

Salīdzinot ar placebo grupām, tika novērota C-reaktīvā proteīna (CRP) līmeņa uzlabošanās, un, salīdzinot ar kontroles terapiju, terapija ar golimumabu izraisīja nozīmīgu IL-6, ICAM-1, matricas metaloproteināzes (MMP)-3 un asinsvadu endotēlija augšanas faktora (*vascular endothelial growth factor*; VEGF) līmeņa pazemināšanos serumā, salīdzinot ar terapijas sākumu. Bez tam RA un AS pacientiem pazeminājās TNF- α līmenis, bet PsA pacientiem pazeminājās IL-8 līmenis. Šīs pārmaiņas tika novērotas pirmajā izmeklēšanā (4. nedēļa) pēc pirmreizējas golimumaba ievadīšanas un kopumā saglabājās līdz 24. nedēļai.

Klīniskā efektivitāte

Pieaugušo reimatoīdais artrīts

Golimumaba efektivitāte pierādīta trīs daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos vairāk nekā 1 500 pacientiem ≥ 18 gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, diagnosticētu saskaņā ar Amerikas Reimatoloģijas koledžas (ACR) kritērijiem vismaz 3 mēnešus pirms skrīninga. Pacienti bija vismaz 4 pietūkušas un 4 jutīgas locītavas. Golimumabs vai placebo subkutāni tika ievadīts ik pēc 4 nedēļām.

Pētījumā *GO-FORWARD* tika vērtēti 444 pacienti, kuriem bija aktīvs RA, neraugoties uz stabili MTX devu vismaz 15 mg/nedēļā, un kuri iepriekš nebija lietojuši nekādu anti-TNF līdzekli. Pacienti randomizēti, lai saņemtu placebo + MTX, golimumabu 50 mg + MTX, golimumabu 100 mg + MTX vai golimumabu 100 mg + placebo. Pacientiem, kuri saņēma placebo + MTX, pēc 24. nedēļas terapija tika nomainīta uz golimumabu 50 mg + MTX. 52. nedēļā pacienti pārgāja ilgtermiņa atklātajā pagarinājuma fāzē.

Pētījumā *GO-AFTER* tika vērtēti 445 pacienti, kas iepriekš bija lietojuši vienu vai vairākus anti-TNF līdzekļus adalimumabu, etanerceptu vai infliksimabu. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo, golimumabu 50 mg vai golimumabu 100 mg. Pacientiem pētījuma laikā ļāva turpināt vienlaicīgu SMPRL terapiju ar MTX, sulfasalazīnu (SSZ) un/vai hidroksihlorohīnu (HCQ). Iepriekšējās anti-TNF terapijas pārtraukšanas iemesli, par kuriem ziņots, bija efektivitātes trūkums (58%), nepanesība (13%) un/vai iemesli, kas nebija saistīti ar drošumu vai efektivitāti (29%, vairumā gadījumu – finansiāli iemesli).

Pētījumā *GO-BEFORE* tika vērtēti 637 pacienti ar aktīvu RA, kuri nebija saņēmuši MTX un agrāk nebija ārstēti ar anti-TNF līdzekļiem. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo + MTX, golimumabu 50 mg + MTX, golimumabu 100 mg + MTX vai golimumabu 100 mg + placebo. 52. nedēļā pacienti pārgāja pētījuma ilgtermiņa atklātajā pagarinājuma fāzē, kuras laikā pacienti saņēma placebo + MTX, bet pacienti, kam bija vismaz viena jutīga vai pietūkusi locītava, tika pārcelti uz golimumaba 50 mg + MTX lietošanu.

Pētījumā *GO-FORWARD* paralēlie primārie mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars, kuri līdz 14. nedēļai sasniedza *ACR 20* atbildes reakciju, un pēc Veselības vērtēšanas anketas (*HAQ*) noteikto stāvokļa uzlabošanas 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pētījumā *GO-AFTER* primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuri līdz 14. nedēļai sasniedza *ACR 20* atbildes reakciju. Pētījumā *GO-BEFORE* paralēlie primārie mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars, kuri līdz 24. nedēļai sasniedza *ACR 50* atbildes reakciju, un izmaiņas no sākotnējā stāvokļa pēc *van der Heijde* modificētās *Sharp* skalas (*vdH-S*) noteiktā vērtējumpunktu skaitā 52. nedēļā. Bez primārajiem mērķa kritērijiem tika veikts papildu vērtējums par golimumaba terapijas ietekmi uz artrīta pazīmēm un simptomiem, rentgenoloģisku atbildes reakciju, fiziskām funkcijām un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti.

Pētījumā *GO-FORWARD* un *GO-BEFORE* līdz 104. nedēļai un pētījumā *GO-AFTER* līdz 24. nedēļai kopumā netika novērotas klīniski nozīmīgas efektivitātes mērījumu atšķirības, lietojot golimumaba 50 mg vai 100 mg devas lietošanas shēmu kombinācijā ar MTX. Visu RA pētījumu ilgtermiņa pagarinājuma fāzēs pacienti atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem var būt pārcelti uz golimumaba 50 mg un 100 mg devu lietošanu.

Pazīmes un simptomi

Galvenie uz *ACR* attiecīgie rezultāti, kas pētījumos *GO-FORWARD*, *GO-AFTER* un *GO-BEFORE* pēc golimumaba 50 mg devu lietošanas iegūti 14., 24. un 52. nedēļā, parādīti 3. tabulā un aprakstīti turpmāk. Atbildes reakcija tika novērota, veicot pirmos izmeklējumus (4. nedēļā) pēc pirmās golimumaba lietošanas.

Pētījumā *GO-FORWARD* no 89 pacientiem, kuri tika randomizēti, lai saņemtu golimumabu 50 mg + MTX saņemšanai, 104. nedēļā šādā veidā joprojām tika ārstēti 48 pacienti. No šiem pacientiem 104. nedēļā *ACR 20/50/70* atbildes reakcija bija attiecīgi 40, 33 un 24 pacientiem. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotie *ACR 20/50/70* atbildes reakcijas rādītāji bija līdzīgi.

Pētījumā *GO-AFTER* pacientu īpatsvars, kuriem tika panākta *ACR 20* atbildes reakcija, golimumaba grupā bija lielāks nekā placebo grupā neatkarīgi no faktoriem, kas norādīti kā vienas vai vairāku iepriekšējo anti-TNF terapijas pārtraukšanas iemesli.

3. tabula. Galvenie efektivitātes rezultāti pētījumu *GO-FORWARD*, *GO-AFTER* un *GO-BEFORE* kontrolēto daļu laikā

	GO-FORWARD Aktīvs RA, neraugoties uz MTX lietošanu		GO-AFTER Aktīvs RA, kas iepriekš ārstēts ar vienu vai vairākiem anti-TNF līdzekļiem		GO-BEFORE Aktīvs RA, ar MTX iepriekš nav ārstēts	
	Placebo + MTX	Golimumabs 50 mg + MTX	Placebo	Golimumabs 50 mg	Placebo + MTX	Golimumabs 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Pacienti ar atbildes reakciju, %pacientu						
ACR 20						
14. nedēļa	33%	55%*	18%	35%*	NP	NP
24. nedēļa	28%	60%*	16%	31%* p = 0,002	49%	62%
52. nedēļa	NP	NP	NP	NP	52%	60%
ACR 50						
14. nedēļa	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NP	NP
24. nedēļa	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. nedēļa	NP	NP	NP	NP	36%	42%
ACR 70						
14. nedēļa	4%	14%, p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NP	NP
24. nedēļa	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. nedēļa	NP	NP	NP	NP	22%	28%

^a n = randomizēto pacientu skaits. Reālais vērtējamo pacientu skaits katrā vērtēšanas parametrā var mainīties atkarīgi no vērtēšanas laika.

* p ≤ 0,001.

NP: Nav piemērojams.

Pētījumā *GO-BEFORE* primārās analīzes rezultāti pacientiem ar vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu (salīdzinot golimumaba 50 vai 100 mg + MTX grupas ar MTX monoterapiju attiecībā uz *ACR 50*) 24. nedēļā nebija statistiski nozīmīgi (p = 0,053). 52. nedēļā kopējā populācijā pacientu īpatsvars golimumaba 50 mg + MTX grupā, kuri sasniedza *ACR* atbildes reakciju, kopumā bija lielāka, tomēr salīdzinot ar MTX monoterapijas grupu, tā nozīmīgi neatšķīrās (skatīt 3. tabulu). Tika veiktas papildu analīzes norādītajās populācijas apakšgrupās pacientiem ar smagu, aktīvu un progresējošu RA. Salīdzinot ar kopējo populāciju, norādītajā populācijā novērotā golimumaba 50 mg + MTX iedarbība kopumā bija izteiktāka nekā MTX monoterapijas iedarbība.

GO-FORWARD un GO-AFTER pētījumā klīniski un statistiski nozīmīgu atbildes reakciju Slimības aktivitātes skalā (DAS)28 novēroja katrā iepriekš izvēlētajā laika brīdī 14. nedēļā un 24. nedēļā (p ≤ 0,001). Pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar golimumabu, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, DAS28 atbildes reakcija saglabājās arī 104. nedēļā. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotās DAS28 atbildes reakcijas bija līdzīgas.

Pētījumā *GO-BEFORE* tika noteikta nozīmīga klīniska atbildes reakcija, kas definēta kā nepārtraukta sešus mēnešus ilga *ACR 70* atbildes reakcijas saglabāšanās. 52. nedēļā golimumaba 50 mg + MTX grupā nozīmīgu klīnisku atbildes reakciju sasniedza 15% pacientu, salīdzinot ar 7% pacientu placebo + MTX grupā (p = 0,018). No 159 pacientiem, kuri tika randomizēti golimumaba 50 mg + MTX saņemšanai, 104. nedēļā šādā veidā joprojām tika ārstēti 96 pacienti. No šiem pacientiem 104. nedēļā *ACR 20/50/70* atbildes reakcija bija attiecīgi 85, 66 un 53 pacientiem. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotie *ACR 20/50/70* atbildes reakcijas rādītāji bija līdzīgi.

Radiogrāfiska atbildes reakcija

Pētījumā *GO-BEFORE* strukturālo bojājumu pakāpes vērtēšanai tika izmantotas *vdH-S* skalas vērtējumpunktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, apvienotie radiogrāfiskās locītavu eroziju skaita un izmēru noteikšanas rezultāti un roku/plaukstu pēdu locītavu spraugas sašaurināšanās. Golimumaba 50 mg devu lietošanas galvenie rezultāti 52. nedēļā parādīti 4. tabulā.

Golimumaba terapijas grupā pacientu skaits, kuriem nebija jaunu eroziju vai *vdH-S* skalas kopējā vērtējumpunktu skaita (≤ 0) izmaiņu salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, bija ievērojami lielāks nekā kontroles grupā ($p = 0,003$). 52. nedēļā radiogrāfiski novērotais efekts saglabājās līdz 104. nedēļai (ieskaitot). Pacienti, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai radiogrāfiski novērotais efekts bija līdzīgs.

4. tabula.

Pētījuma *GO-BEFORE* kopējā populācijā 52. nedēļā radiogrāfiskās vidējās (SN) *vdH-S* skalas kopējā vērtējumpunktu skaita izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli

	Placebo + MTX	Golimumabs 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Kopējais vērtējums		
Sākumā	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erozijas vērtējuma vērtējums		
Sākumā	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Locītavas spraugas sašaurinājuma vērtējums		
Sākumā	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n = randomizēto pacientu skaits.

* $p = 0,015$.

** $p = 0,044$.

Fiziskās funkcijas un ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

GO-FORWARD un *GO-AFTER* pētījumā fiziskās funkcijas un darbnespēja tika vērtēta kā atsevišķs mērķa kritērijs, izmantojot HAQ DI darbnespējas rādītāju. Šajos pētījumos 24. nedēļā, salīdzinot ar kontroli, golimumabam bija klīniski nozīmīga un statistiski ticama HAQ DI uzlabošanās, salīdzinot ar terapijas sākumu.

Pacienti, kuru ārstēšana tika turpināta ar golimumabu, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, HAQ DI uzlabošanās saglabājās arī 104. nedēļā. Pacienti, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai HAQ DI stāvokļa uzlabošanās bija līdzīga.

Pētījuma *GO-FORWARD* 24. nedēļā ar golimumabu ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo tika pierādīta klīniski un statistiski nozīmīga ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās (nosakot pēc SF-36 skalas fizisko spēju komponentes). Pacienti, kuru ārstēšana tika turpināta ar golimumabu, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, SF-36 skalas fizisko spēju komponentes uzlabošanās saglabājās arī 104. nedēļā. Pacienti, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai SF-36 fizisko spēju komponentes uzlabošanās bija līdzīga. *GO-FORWARD* un *GO-AFTER* tika novērota statistiski nozīmīga noguruma novērtējuma uzlabošanās, kā noteikts pēc hroniskas saslimšanas terapijas-noguruma funkcionālā novērtējuma skalas (*functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale* – FACIT-F).

Pieaugušo psoriātiskais artrīts

Golimumaba drošums un efektivitāte 405 pieaugušajiem pacientiem ar aktīvu PsA (≥ 3 pietūkušas

locītavas un ≥ 3 jutīgas locītavas), neraugoties uz nesteroīdo pretiekaisuma (NPL) vai SMPRL terapiju, tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (GO-REVEAL). Pacientiem šajā pētījumā PsA diagnoze bija vismaz 6 mēnešus un bija vismaz viegla ar psoriāzi saistīta slimība. Pētījumā tika iesaistīti pacienti ar visu formu psoriātisku artrītu, tai skaitā poliartikulāru artrītu bez reimatoīdiem mezgliņiem (43%), asimetrisku perifēro artrītu (30%), distālo starpfalangu locītavu artrītu (15%), spondilītu ar perifēru artrītu (11%) un *arthritis mutilans* (1%).

Netika iekļauti pacienti, kuriem iepriekš veikta terapija ar anti-TNF līdzekli. Ik pēc 4 nedēļām subkutāni tika ievadīts golimumabs vai placebo. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo, golimumabu 50 mg vai golimumabu 100 mg. Pēc 24. nedēļas placebo saņēmušie pacienti sāka lietot golimumabu 50 mg. 52. nedēļā pacienti uzsāka dalību nemaskētā, ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā. Aptuveni četrdesmit astoņi procenti pacientu turpināja lietot stabilas metotreksāta devas (≤ 25 mg/nedēļā). Paralēlie primārie mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars, kuriem 14. nedēļā bija panākta ACR 20 atbildes reakcija, un kopējās PsA modificētās vdH-S skalas rādītāju izmaiņas 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem.

Kopumā līdz 104. nedēļai netika novērotas klīniski nozīmīgas efektivitātes rādītāju atšķirības golimumaba 50 mg un 100 mg devu shēmās. Pacienti ilgtermiņa pagarinājuma fāzē atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem varēja pāriet uz golimumaba 50 mg un 100 mg devu lietošanu.

Pazīmes un simptomi

Svarīgākie rezultāti 50 mg devai 14. un 24. nedēļā ir attēloti 5. tabulā un aprakstīti tālāk.

5. tabula.
Galvenie GO-REVEAL efektivitātes galarezultāti

	Placebo	Golimumabs 50 mg*
n ^a	113	146
Pacienti ar atbildes reakciju, % pacientu		
ACR 20		
14. nedēļā	9%	51%
24. nedēļā	12%	52%
ACR 50		
14. nedēļā	2%	30%
24. nedēļā	4%	32%
ACR 70		
14. nedēļā	1%	12%
24. nedēļā	1%	19%
PASI^b 75^c		
14. nedēļā	3%	40%
24. nedēļā	1%	56%

* $p < 0,05$ visiem salīdzinājumiem.

^d n atspoguļo randomizētos pacientus; faktiskais pacientu skaits, kas bija vērtējami katram vērtēšanas parametram, dažādā laikā var atšķirties.

^e Psoriāzes skartā laukuma un smaguma pakāpes rādītājs (*Psoriasis Area and Severity Index*).

^f Pamatojoties uz to pacientu apakškopu, kuriem pētījumā sākumā BSA pakāpe $\geq 3\%$, 79 pacienti (69,9%) placebo grupā un 109 (74,3%) pacienti golimumaba 50 mg grupā.

Atbildes reakciju novēroja pirmajā novērtējumā (4. nedēļā) pēc golimumaba lietošanas uzsākšanas. Līdzīga ACR 20 atbildes reakcija 14. nedēļā bija novērojama pacientiem ar šādu apakšgrupu PsA: poliartikulārs artrīts bez reimatoīdiem mezgliņiem un asimetrisks perifērs artrīts. Pacientu skaits ar citu apakšgrupu PsA bija pārāk mazs, lai iegūtu nozīmīgu novērtējumu. Golimumaba terapijas grupās novērotā atbildes reakcija pacientiem, kuri lietoja MTX, un tiem pacientiem, kuri MTX nelietoja, bija līdzīga. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotie ACR 20/50/70 atbildes reakcijas rādītāji bija līdzīgi.

No 146 pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu golimumabu 50 mg devā, 70 pacienti joprojām

saņēma to pašu ārstēšanu 104. nedēļā. No šiem 70 pacientiem 64, 46 un 31 pacientam bija attiecīgi ACR 20/50/70 atbildes reakcija.

14. un 24. nedēļā tika novērota arī statistiski nozīmīga atbildes reakcija pēc DAS28 ($p < 0,05$).

Pacientiem, kuri ārstēti ar golimumabu 24. nedēļā novēroja psoriātiskā artrīta perifērās aktivitātes rādītāju uzlabošanos (piemēram, pietūkušu locītavu, sāpīgu/jutīgu locītavu skaita, daktilīta un entezīta).

Golimumaba terapija izraisīja nozīmīgu fizisko funkciju uzlabošanos, kā noteikts pēc HAQ DI, kā arī nozīmīgu ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanos, kā noteikts pēc SF-36 fiziskās un psihiskās komponentes kopējā vērtējumpunktu skaita. Pacientiem, kuri joprojām turpināja saņemt tādu pašu ārstēšanu ar golimumabu, kādai viņi tika randomizēti pētījuma sākumā, atbildes reakcija pēc DAS28 un HAQ DI bija saglabājusies līdz 104. nedēļai. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai DAS28 un ar HAQ DI atbildes reakcijas bija līdzīgas.

Rentģenoloģiskā atbildes reakcija

Strukturālos bojājumus abās plaukstās un pēdās novērtēja rentģenoloģiski, nosakot vdH-S vērtējumpunktu izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, modificējot atbilstoši PsA un papildinot ar plaukstu distālo starpfalangu (DIP) locītavu rādītājiem.

Ārstēšana ar golimumabu 50 mg devā salīdzinājumā ar placebo 24. nedēļā bija samazinājusi perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, ko noteica pēc kopējo modificēto vdH-S vērtējumpunktu izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem (vidējais aritmētiskais $\pm$ SN placebo grupā bija $0,27 \pm 1,3$, bet golimumaba grupā — $-0,16 \pm 1,3$; $p = 0,011$). No 146 pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu golimumabu 50 mg, 52. nedēļas rentģenoloģiskie dati bija pieejami par 126 pacientiem, no kuriem 77% nebija progresēšanas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. 104. nedēļā rentģenoloģiskie dati bija pieejami par 114 pacientiem, un 77% bija progresēšana, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai pacientu īpatsvars, kuriem netika novērota slimības progresēšana salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, bija līdzīgs.

Pieaugušo aksiālais spondilartrīts

Pieaugušo ankilozējošais spondilīts

Golimumaba drošums un efektivitāte 356 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu (kas definēts kā Bātas ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes rādītājs (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI) ≥ 4 un muguras sāpju kopējā VAS ≥ 4 skalā no 0 līdz 10 cm) tika vērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (GO-RAISE). Šajā pētījumā iesaistītajiem pacientiem bija aktīva slimība, neraugoties uz pašreiz vai iepriekš lietotu NPL vai SMPRL terapiju, un viņi iepriekš nebija lietojuši anti-TNF līdzekļus. Ik pēc 4 nedēļām subkutāni tika ievadīts golimumabs vai placebo. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo, golimumabu 50 mg vai golimumabu 100 mg un drīkstēja vienlaicīgi turpināt SMPRL terapiju (MTX, SSZ un/vai HCQ). Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem 14. nedēļā bija panākta Ankilozējošā spondilīta vērtēšanas pētījuma grupas (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group* – ASAS) 20 atbildes reakcija. Tika iegūti un analizēti placebo kontrolēti dati par efektivitāti līdz 24. nedēļai.

Galvenie rezultāti 50 mg devas grupā redzami 6. tabulā un ir aprakstīti zemāk. Kopumā golimumaba 50 mg un 100 mg devu grupās līdz 24. nedēļai netika novērotas klīniski nozīmīgas efektivitātes mērījumu atšķirības. Pacienti ilgtermiņa pagarinājuma fāzē atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem varēja pāriet uz golimumaba 50 mg un 100 mg devu lietošanu.

6. tabula.
Galvenie GO-RAISE efektivitātes galarezultāti

	Placebo	Golimumabs 50 mg*
n ^a	78	138
Pacienti ar atbildes reakciju,% pacientu		

ASAS 20		
14. nedēļa	22%	59%
24. nedēļa	23%	56%
ASAS 40		
14. nedēļa	15%	45%
24. nedēļa	15%	44%
ASAS 5/6		
14. nedēļa	8%	50%
24. nedēļa	13%	49%

* $p \leq 0,001$ visiem salīdzinājumiem.

a n atspoguļo randomizētos pacientus; faktiskais pacientu skaits, kas bija vērtējami katram vērtēšanas parametram, dažādā laikā var atšķirties.

No pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, pacientu īpatsvars, kuriem laikā no 24. līdz 256. nedēļai tika novērota ASAS 20 un ASAS 40 atbildes reakcija, daļa bija līdzīga.

Statistiski nozīmīga atbildes reakcija, kā vērtēts pēc BASDAI 50, 70 un 90 ($p \leq 0,017$), bija novērojama arī 14. un 24. nedēļā. Galveno slimības aktivitātes mērījumu uzlabošanās tika novērota pirmajā vērtējumā (4. nedēļā) pēc pirmās golimumaba ievadīšanas un saglabājās līdz 24. nedēļai. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, BASDAI izmaiņu (salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) rādītāji laikā no 24. līdz 256. nedēļai bija līdzīgi. Konsekventa efektivitāte pacientiem bija novērojama neatkarīgi no SMPRL (MTX, sulfasalazīns un/vai hidroksihlorohīns) lietošanas, HLB-B27 antigēna vai CRP līmeņa pētījuma sākumā, kā novērtēts pēc ASAS 20 atbildes reakcijas 14. nedēļā.

Ārstēšana ar golimumabu izraisīja nozīmīgu fiziskās funkcijas uzlabošanos, kas tika novērtēta kā BASFI izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, 14. un 24. nedēļā. 14. un 24. nedēļā bija nozīmīgi uzlabojusies arī ar veselību saistītā dzīves kvalitāte, kā noteikts pēc SF-36 fiziskās komponentes vērtējumpunktiem. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 24. līdz 256. nedēļai fizisko funkciju un ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās bija līdzīga.

Pieaugušo aksiālais spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

GO-AHEAD

Golimumaba lietošanas drošums un efektivitāte vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (GO-AHEAD) 197 pieaugušiem pacientiem ar smagu, aktīvu nr-aksiālu SpA (definēti kā tie pacienti, kuri atbilst aksiāla spondilartrīta ASAS klasifikācijas kritērijiem, bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas AS kritērijiem). Šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem bija aktīva slimība (definēta kā BASDAI ≥ 4 un muguras sāpju kopējā Vizuāli analogā skala (VAS) ≥ 4 , katrs skalā 0-10 cm), neskatoties uz notiekošu vai agrāku NPL terapiju, un iepriekš nebija ārstēti ar jebkādam bioloģiskām zālēm, piemēram, anti-TNF līdzekli. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo vai golimumabu 50 mg, ievadītu subkutāni ik pēc 4 nedēļām. 16. nedēļā pacienti sāka atklāto periodu, kurā visi pacienti līdz 48. nedēļai saņēma golimumabu 50 mg, ievadītu subkutāni ik pēc 4 nedēļām; efektivitāti vērtēja līdz 52. nedēļai, bet drošuma novērošana turpinājās līdz 60. nedēļai. Aptuveni 93% pacientu, kuri saņēma golimumabu atklātā pagarinājuma sākumā (16. nedēļā), turpināja to lietot līdz pētījuma beigām (52. nedēļā). Analizēja gan Visu ārstēto (*All Treated*, AT, N = 197) populāciju, gan populāciju ar Objektīvām iekaisuma pazīmēm (*Objective Signs of Inflammation*, OSI, N = 158, definēta kā paaugstināts CRO līmenis un/vai sakroilīta pazīmes MRI sākotnējā stāvoklī). Līdz 16. nedēļai apkopoja un analizēja placebo kontrolētos efektivitātes datus. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuri 16. nedēļā sasniedza ASAS 20 atbildes reakciju. Galvenie rezultāti parādīti 7. tabulā un aprakstīti tālāk.

7. tabula.

Galvenie efektivitātes galarezultāti GO-AHEAD 16. nedēļā

Pazīmju un simptomu mazināšanās				
	Visa ārstētā populācija (AT)		Objektīvo iekaisuma pazīmju populācija (OSI)	
	Placebo	Golimumabs 50 mg	Placebo	Golimumabs 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Pacienti ar atbildes reakciju, % pacientu				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS daļēja remisija	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1.3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Iekaisuma nomākums sakroiliakālās (SI) locītavās, nosakot MRI				
	Placebo	Golimumabs 50 mg	Placebo	Golimumabs 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Vidējās SPARCC ^d MRI sakroiliakālās locītavas vērtējumpunktu izmaiņas	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^e n atspoguļo randomizētos un ārstētos pacientus.

^f Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skalas C reaktīvais proteīns (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein*); AT-Placebo, N = 90; AT-golimumabs 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-golimumabs 50 mg, N = 71).

^g n atspoguļo pacientu skaitu sākotnējā stāvoklī un 16. nedēļas MRI datus.

^h SPARCC (Kanādas Spondilārtrīta izpētes konsorcijs; *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*).

** p < 0,0001 golimumaba un placebo salīdzinājumiem.

* p < 0,05 golimumaba un placebo salīdzinājumiem.

Ar golimumabu 50 mg ārstētiem pacientiem 16. nedēļā novēroja statistiski nozīmīgu smaga, aktīva nr-aksiālā SpA pazīmju un simptomu mazināšanos, salīdzinot ar placebo (7. tabula). Uzlabošanas novēroja pirmajā izmeklējumā (4. nedēļā) pēc golimumaba lietošanas sākšanas. SPARCC vērtējumpunktu skaits, noteikts MRI, ar golimumabu 50 mg ārstētiem pacientiem 16. nedēļā parādīja statistiski nozīmīgu SI locītavu iekaisuma mazināšanos, salīdzinot ar placebo (7. tabula). Arī sāpes, novērtētas ar Kopējo muguras sāpju un Nakts muguras sāpju VAS, kā arī slimības aktivitāte, noteikta ar ASDAS-C, ar golimumabu 50 mg ārstētiem pacientiem no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai, salīdzinot ar placebo, samazinājās statistiski nozīmīgi (p < 0,0001).

Ar golimumabu 50 mg ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri ārstēti ar placebo, statistiski nozīmīgi uzlabojās mugurkaulāja kustīgums, vērtējot ar BASMI (Bātas ankilozējošā spondilīta metroloģijas rādītāju; *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*), un fiziskās funkcijas, vērtējot ar BASFI (p < 0,0001). Ar golimumabu ārstētie pacienti izjuta nozīmīgi lielāku ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanas, vērtējot ar ASQoL, EQ-5D un fiziskajām un psihiskajām SF-36 komponentēm, kā arī nozīmīgi lielāku produktivitātes uzlabošanas, vērtējot pēc lielākā vispārējo darbības traucējumu un aktivitātes traucējumu samazinājuma, kas noteikts WPAI aptaujā, nekā placebo saņēmušie pacienti.

Visiem iepriekš aprakstītajiem mērķa kritērijiem statistiski nozīmīgus rezultātus ieguva arī OSI populācijā 16. nedēļā.

Gan AT, gan OSI populācijā ar golimumabu 50 mg ārstētajiem pacientiem, kuri bija palikuši pētījumā 52. nedēļā, bija saglabājusies 16. nedēļā novērotā pazīmju un simptomu samazināšanās un mugurkaulāja kustīguma, fizisko funkciju, dzīves kvalitātes un produktivitātes uzlabošanās.

GO-BACK

Golimumaba terapijas turpināšanas (nemainot vai samazinot zāļu lietošanas biežumu) vai terapijas

pārtraukšanas efektivitāte un drošums tika salīdzināts pieaugušiem pacientiem (vecumā no 18 līdz 45 gadiem) ar aktīvu nr-axSpA, kuriem 10 mēnešus ilgas terapijas laikā ar vienu reizi mēnesī atklāti lietotu golimumabu (GO-BACK) bija panākta noturīga remisija. Sākoties pētījuma dubultmaskētās terapijas pārtraukšanas posmam, dalībai pētījumā piemērotie pacienti (kuriem līdz 4. mēnesim bija iestājusies klīniska atbildes reakcija un gan 7., gan 10. mēnesī slimība nebija aktīva (ASDAS indekss bija < 1,3)) tika randomizēti, lai turpinātu terapiju ar golimumabu katru mēnesi (pilnas terapijas shēma, N = 63), ar golimumabu ik pēc 2 mēnešiem (samazinātas terapijas shēma, N = 63) vai ar placebo katru mēnesi (terapijas pārtraukšana, N = 62); līdz aptuveni 12 mēnešiem.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem netika novērots slimības aktivitātes paasinājums. Pacienti, kuriem radās slimības paasinājums, t.i., divos secīgos vērtējumos ASDAS absolūtā vērtība bija $\geq 2,1$ vai salīdzinājumā ar 10. mēnesi (atklātā perioda beigās) vērtība pēc terapijas pārtraukšanas bija palielinājusies par $\geq 1,1$, atsāka golimumaba lietošanu katru mēnesī pētījuma atklātās atkārtotas terapijas fāzē, lai raksturotu klīnisko atbildes reakciju.

Klīniskā atbildes reakcija pēc dubultmaskētās terapijas pārtraukšanas

No 188 pacientiem ar neaktīvu slimību, kuri bija saņēmuši vismaz vienu dubultmaskētās terapijas devu, nozīmīgi ($p < 0,001$) lielākam pacientu īpatsvaram neradās slimības paasinājums, ja turpināja golimumaba lietošanu pilnas terapijas shēmā (84,1 %) vai samazinātas terapijas shēmā (68,3 %), salīdzinot ar terapijas pārtraukšanu (33,9 %) (8. tabula).

8. tabula.

Dalībnieku bez slimības paasinājuma īpatsvara analīze^a Pilnas analīzes kopas populācija (2. periods - dubultmaskēta terapija)

Terapija	n/N	%	Starpība % salīdzinājumā ar placebo	
			Novērtējums (95 % TI) ^b	p vērtība ^b
GLM s.c. vienu reizi mēnesī	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM s.c. ik pēc 2 mēnešiem	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

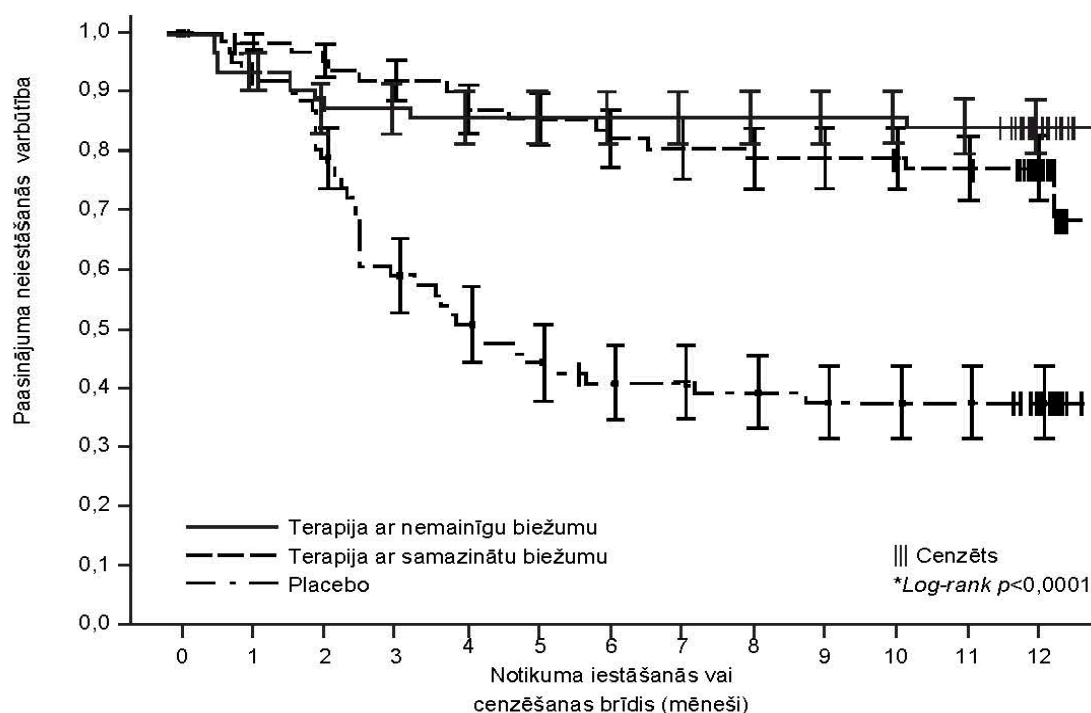
Pilnas analīzes kopa ietver visus randomizētos dalībniekus, kuriem pētījuma 1. periodā slimība bija kļuvusi neaktīva un kuri bija saņēmuši vismaz vienu maskēto pētāmās terapijas devu.

^c Definēts kā ASDAS absolūtā vērtība divos secīgos vērtējumos $\geq 2,1$ vai vērtības palielināšanās par $\geq 1,1$ pēc terapijas pārtraukšanas salīdzinājumā ar 10. mēnesi (23. vizīti).

^d I tipa kļūdas rādītājs vairākkārtējos terapijas grupu salīdzinājumos (GLM s.c. vienu reizi mēnesī salīdzinājumā ar placebo un GLM s.c. ik pēc 2 mēnešiem salīdzinājumā ar placebo) tika kontrolēts, izmantojot secīgu hipotēžu pārbaudes procedūru (sākot ar statistiski nozīmīgākām atšķirībām). Atvasināts, pamatojoties uz stratificētu *Miettinen* un *Nurminen* metodi ar CRP līmeni (> 6 mg/l vai ≤ 6 mg/l) kā stratifikācijas faktoru. Dalībnieki, kas priekšlaicīgi pārtrauca dalību 2. periodā un pirms “paasinājuma”, tika uzskatīti par dalībniekiem ar “paasinājumu”. N = dalībnieku kopējais skaits; n = dalībnieku skaits, kuriem nebija paasinājuma; GLM = golimumabs; s.c. = subkutāni.

Laika līdz pirmajam paasinājumam atšķirības terapijas pārtraukšanas grupā un golimumaba terapijas grupās ir redzamas 1. attēlā (*log-rank* p vērtība ir < 0,0001 katram salīdzinājumam). Placebo grupā paasinājumi sāka rasties aptuveni 2 mēnešus pēc golimumaba lietošanas pārtraukšanas, un lielākā daļa paasinājumu sākās 4 mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas (1. attēls).

1. attēls. Laika līdz pirmajam paasinājumam Kaplana-Meijera analīze



Riskam pakļautie dalībnieki													
GLM reizi mēnesī	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM reizi 2 mēnešos	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

*Mērķa kritērijs nav koriģēts pēc vairākkārtēja salīdzinājuma. Stratificēts pēc CRP līmeņa (> 6 mg/l vai ≤ 6 mg/l). Paasinājums bija definēts kā ASDAS indeksa absolūtā vērtība divās secīgās vizītēs $\geq 2,1$ vai ASDAS indeksa pieaugums pēc terapijas pārtraukšanas par $\geq 1,1$ salīdzinājumā ar 10. mēnesi (23. vizīti). Dalībnieki, kuriem neradās paasinājums, tika cenzēti terapijas pilnīgas pārtraukšanas brīdī vai 2. perioda dubultmaskētās terapijas 13. mēnesī. Otrā perioda sākums atbilst Keiplena-Meijera analīzes 1. dienai pilnā analīzes kopā.

Klīniskā atbildes reakcija uz atkārtotu terapiju slimības paasinājuma gadījumā

Klīniskā atbildes reakcija bija definēta kā BASDAI uzlabošanās par ≥ 2 vai par ≥ 50 % salīdzinājumā ar vidējo vērtību no divām secīgām BASDAI vērtībām, kas bija noteiktas slimības paasinājuma laikā. No 53 pacientiem samazināta zāļu lietošanas biežuma vai terapijas pārtraukšanas grupās, kuriem bija apstiprināts slimības paasinājums, klīniskā atbildes reakcija uz golimumaba terapiju pirmo 3 mēnešu laikā radās 51 (96,2 %) dalībniekam, taču visus 3 mēnešus tā saglabājās mazākai daļai pacientu (71,7 %).

Pieaugušo čūlainais kolīts

Golimumaba efektivitāte tika vērtēta divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pieaugušiem pacientiem.

Indukcijas pētījumā (*PURSUIT-Induction*) vērtēja pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu čūlaino kolītu (*Mayo* punktu skaits no 6 līdz 12; endoskopijas apakšpunktu skaits ≥ 2), kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju vai tās nepanesamība vai kuri bija atkarīgi no kortikosteroīdiem. Pētījuma devas apstiprināšanas daļā 761 pacients tika randomizēti, lai saņemtu vai nu golimumabu 400 mg s.c. 0. nedēļā un 200 mg 2. nedēļā, golimumabu 200 mg s.c. 0. nedēļā un 100 mg 2. nedēļā, vai placebo s.c. 0. un 2. nedēļā. Vienlaicīgi bija atļauts lietot stabilas perorālas aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru devas. Šajā pētījumā golimumaba efektivitāti vērtēja līdz 6. nedēļai.

Uzturošās terapijas pētījuma (*PURSUIT-Maintenance*) rezultāti pamatojās uz 456 pacientu, kuri sasniedza klīnisku atbildes reakciju no iepriekšējās indukcijas terapijas ar golimumabu, vērtējumu. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu golimumabu 50 mg, golimumabu 100 mg vai placebo, kas tika ievadīti subkutāni ik pēc 4 nedēļām. Vienlaicīgi bija atļauts lietot stabilas perorālas aminosalicilātu

un/vai imūnmodulatoru devas. Kortikosteroīdu deva bija pakāpeniski jāsamazina uzturošās terapijas sākumā. Šajā pētījumā golimumaba efektivitāti vērtēja līdz 54. nedēļai. Pacienti, kuri līdz 54. nedēļai bija piedalījušies uzturošās terapijas pētījumā, turpināja saņemt zāles pētījuma pagarinājumā, kurā efektivitāti vērtēja līdz 216. nedēļai.

Efektivitātes vērtēšana pētījuma pagarinājumā pamatojās uz izmaiņām kortikosteroīdu lietošanā, ārsta vispārēju slimības aktivitātes novērtējumu (*Physician's Global Assessment (PGA) of disease activity*) un dzīves kvalitātes uzlabošanos, vērtējot pēc iekaisīgas zarnu slimības aptaujas (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ*).

9. tabula.

Galvenie efektivitātes galarezultāti *PURSUIT - Induction* un *PURSUIT – Maintenance* pētījumā

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Golimumabs 200/100 mg N = 253	
Pacientu īpatsvars			
Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju 6. nedēļā ^a	30%	51%**	
Pacienti ar klīnisku remisiju 6. nedēļā ^b	6%	18%**	
Pacienti ar dzīstošu gļotādu 6. nedēļā ^c	29%	42%**	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Golimumabs 50 mg N = 151	Golimumabs 100 mg N = 151
Pacientu īpatsvars			
Atbildes reakcijas saglabāšanās (pacienti ar klīnisku atbildes reakciju līdz 54. nedēļai) ^e	31%	47%*	50%**
Ilgstoša remisija (pacienti ar klīnisku remisiju gan 30., gan 54. nedēļā) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = pacientu skaits.

** $p \leq 0,001$.

* $p \leq 0,01$.

^h Definēta kā *Mayo* punktu skaita samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, par $\geq 30\%$ un ≥ 3 punktiem vienlaikus ar rektālās asiņošanas apakšpunktu skaita samazināšanos par ≥ 1 vai rektālās asiņošanas apakšpunktu skaits 0 vai 1.

ⁱ Definēta kā *Mayo* punktu skaits ≤ 2 nevienam individuālajam apakšpunktam nepārsniedzot > 1 .

^j Definēta kā 0 vai 1 *Mayo* punktu skaits endoskopijas apakšpunktu skaitā.

^k Tikai golimumaba indukcija.

^l Pacientiem ČK slimības aktivitāte tika vērtēta pēc daļēja *Mayo* punktu skaita ik pēc 4 nedēļām (atbildes reakcijas zudumu apstiprināja endoskopijā). Tādēļ pacients, kuram saglabājās atbildes reakcija, bija pastāvīgas klīniskas atbildes reakcijas stāvoklī katrā izmeklējumā līdz 54. nedēļai.

^m Pacients, kuram remisija bijusi gan 30., gan 54. nedēļā (bez atbildes reakcijas zuduma pazīmēm kādā brīdī līdz 54. nedēļai), lai sasniegtu ilgstošu remisiju.

ⁿ No pacientiem, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 80 kg, pacientu īpatsvars, kuri saņēma 50 mg uzturošo terapiju un kuriem bija ilgstoša klīniska remisija, bija lielāks nekā no pacientiem, kuri saņēma placebo.

Ilgstošu gļotādas sadzīšanu (pacienti, kuriem gļotāda bija sadzījusī gan 30. gan 54. nedēļā) 50 mg grupā (42%, nominālā $p < 0,05$) un 100 mg grupā (42%, $p < 0,005$) ar golimumabu ārstētiem pacientiem konstatēja biežāk nekā pacientiem placebo grupā (27%).

No 54% pacientu (247/456), kuri *PURSUIT-Maintenance* pētījuma sākumā vienlaicīgi saņēma kortikosteroīdus, pacientu īpatsvars, kuriem saglabājās klīniska atbildes reakcija līdz 54. nedēļai un vienlaicīgi nesaņēma kortikosteroīdus 54. nedēļā, 50 mg grupā (38%, 30/78) un 100 mg grupā (30%, 25/82) bija lielāks nekā placebo grupā (21%, 18/87). Pacientu īpatsvars, kuri bija pārtraukuši

kortikosteroīdu lietošanu līdz 54. nedēļai, bija lielāks 50 mg grupā (41%, 32/78) un 100 mg grupā (33%, 27/82) nekā placebo grupā (22%, 19/87). Pacientiem, kuri iesaistījās pētījuma pagarinājumā, kopumā līdz 216. nedēļai saglabājās kortikosteroīdus nelietojošo pacientu īpatsvars.

Pacienti, kuri *PURSUIT - Induction* pētījumā nerasniedza klīnisku atbildes reakciju 6. nedēļā, saņēma golimumabu 100 mg ik pēc 4 nedēļām *PURSUIT-Maintenance* pētījumā. 14. nedēļā 28% no šiem pacientiem sasniedza atbildes reakciju, kas definēta kā daļējs Mayo vērtējums (samazinājās par ≥ 3 punktiem salīdzinājumā ar indukcijas sākumu). 54. nedēļā klīniskie rezultāti, kas novēroti šiem pacientiem, bija līdzīgi klīniskajiem rezultātiem, par kuriem ziņoja pacienti, kuri 6. nedēļā sasniedz klīnisku atbildes reakciju.

6. nedēļā golimumabs nozīmīgi uzlaboja dzīves kvalitāti, nosakot pēc slimībai specifiskā mērījuma – IBDQ (iekaisīgas zarnu slimības anketa) – izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Pacientiem, kuri saņēma golimumaba uzturošo terapiju, dzīves kvalitātes uzlabošanās, nosakot pēc IBDQ, saglabājās līdz 54. nedēļai.

Aptuveni 63% pacientu, kas pētījuma pagarinājuma sākumā (56. nedēļa) saņēma golimumabu, turpināja saņemt šīs zāles līdz pat pētījuma beigām (pēdējā golimumaba lietošanas reize 212. nedēļā).

Pediātriskā populācija

Pediātriskais čūlainais kolīts

Golimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēta III fāzes daudzcentru, atklātā pētījumā (*PURSUIT 2*), kurā tika iekļauti bērni vecumā no 2 līdz 17 gadiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu ČK, kas definēts kā Mayo kopējais punktu skaits pētījuma sākumā no 6 līdz 12, ieskaitot; endoskopijas apakšpunktu skaits ≥ 2 . Bērni, kuri iepriekš bija saņēmuši TNF- α antivielas, nebija piemēroti dalībai. Lielākā daļa no 69 dalībniekiem (97,1%) saņēma ar ČK saistītas zāles (kortikosteroīdus, imūnmodulatorus un/vai 5-ASS); 52,2 % dalībnieku saņēma kortikosteroīdus un 88,4% saņēma iekšķīgi 5-ASS. Dalībnieku vidējais vecums bija 13,4 gadi (diapazons no 4 līdz 17). 53,6% (37) dalībnieku bija sieviešu dzimuma. Vidējā ķermeņa masa bija 52,4 kg (diapazons no 16 līdz 107). Slimības raksturojums pētījuma sākumā kopējai golimumaba populācijai bija atbilstošs arī pediātriskiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu ČK.

Indukcijas fāzē (no 0. līdz 6. nedēļai) bērni 0. un 2. nedēļā s.c. saņēma ķermeņa masai atbilstošu golimumaba devu. Bērni ar ķermeņa masu ≥ 45 kg saņēma fiksētu indukcijas devu 200 mg s.c. 0. nedēļā un 100 mg 2. nedēļā. Bērni ar ķermeņa masu < 45 kg saņēma ķermeņa virsmas laukumam pielāgotas indukcijas devas 120 mg/m² s.c. (ne vairāk kā 200 mg) 0. nedēļā un 60 mg/m² s.c. (ne vairāk kā 100 mg) 2. nedēļā. 6. nedēļā bērniem tika vērtēta efektivitāte un drošums.

Balstterapijas fāzē (no 6. līdz 54. nedēļai) bērni ar klīnisku atbildes reakciju pret golimumabu (kopējais Mayo punktu skaita samazinājums kopš pētījuma sākuma par $\geq 30\%$ un ≥ 3 punktiem un rektālās asiņošanas apakšvērtējuma samazinājums no pētījuma sākuma par ≥ 1 vai rektālās asiņošanas apakšvērtējums 0 vai 1, izmantojot endoskopijas apakšvērtējuma vietēji noteikto rezultātu) turpināja saņemt golimumabu s.c. 100 mg (bērni ar ķermeņa masu ≥ 45 kg) vai 60 mg/m² (bērni ar ķermeņa masu < 45 kg) ik pēc 4 nedēļām līdz 50. nedēļai. Bērniem, kuriem 6. nedēļā nebija klīniskas atbildes reakcijas, 6. un 10. nedēļā varēja ievadīt papildu devas, pēc tam 14. nedēļā tika novērtēta atbildes reakcija, lai noteiktu, vai bērniem turpināt golimumaba lietošanu ik pēc 4 nedēļām līdz 50. nedēļai. No 41 balstterapijas fāzē iekļautā bērna 54. nedēļā dalību pētījumā turpināja 39 bērni (viņiem tika noteikta efektivitāte pēc kopējā Mayo punktu skaita).

Klīniskās remisijas primārais mērķa kritērijs, vērtējot pēc Mayo punktu skaita, bija definēts kā Mayo punktu skaits ≤ 2 punkti bez individuālā apakšpunktu skaita > 1 (pamatojoties uz Mayo endoskopijas apakšpunktu skaitu, ko bija noteicis vietējais endoskopists). Kopumā 22 (31,9%) bērniem 6. nedēļā konstatēja klīnisku remisiju. 54. nedēļā klīniska remisija bija 31,7% no tiem pacientiem, kuriem 6. nedēļā bija klīniska atbildes reakcija.

10. tabula

PURSUIT 2 – Induction un PURSUIT 2 - Maintenance galvenie efektivitātes iznākumi

PURSUIT 2 - Induction	
Primārais mērķa kritērijs	Golimumabs N=69
Pētāmās personas ar klīnisku remisiju, vērtējot pēc Mayo punktu skaita 6. nedēļā ^a	22 (31,9%)
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji	
Pētāmās personas ar klīnisku atbildes reakciju 6. nedēļā ^b	39 (56,5%)
Pētāmās personas ar endoskopiski konstatētu dzīšanu 6.nedēļā ^c	28 (40,6%)
PURSUIT 2 – Maintenance	
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji	Golimumabs N=41
Pētāmās personas ar klīnisku remisiju 54. nedēļā, vērtējot pēc Mayo punktu skaita ^{a,e}	13 (31,7%)
Pētāmās personas ar endoskopiski konstatētu dzīšanu 54.nedēļā ^c	15 (36,6%)
Pētāmās personas ar klīnisku remisiju 54. nedēļā, vērtējot pēc Mayo punktu skaita, dalībniekiem ar klīnisku remisiju 6. nedēļā ^{a,d,e}	12 (54,5%)

N = pacientu skaits

^a Klīniska remisija ir definēta kā Mayo punktu skaits ≤ 2 , nevienam individuālajam apakšpunktam nepārsniedzot > 1 .

^b Klīniska atbildes reakcija ir definēta kā Mayo punktu skaita samazinājums, salīdzinot ar sākumstāvokli, par $\geq 30\%$ un ≥ 3 punktiem vienlaikus ar rektālās asiņošanas apakšpunktu skaita samazināšanos par ≥ 1 vai rektālās asiņošanas apakšpunktu skaits 0 vai 1.

^c Endoskopiski konstatēta dzīšana ir definēta kā endoskopijas apakšpunktu skaits 0 vai 1, pamatojoties uz vietēji veiktu endoskopiju.

^d Saucējs ir pacienti, kuriem 6. nedēļā bija klīniskā remisija.

^e Tika uzskatīts, ka pētāmajām personām, kurām 54. nedēļā nebija datu par endoskopijas punktu skaitu, nav klīniskas remisijas.

Imūngenitāte

Ārstēšanas ar golimumabu laikā var attīstīties antivielas pret golimumabu. Antivielu pret golimumabu veidošanās var būt saistīta ar samazinātu golimumaba sistēmisko iedarbību, bet acīmredzama antivielu attīstības korelācija ar efektivitāti nav novērota. Antivielu klātbūtne pret golimumabu var palielināt reakciju risku injekcijas vietā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas golimumaba subkutānas ievadīšanas veseliem cilvēkiem vai pacientiem ar RA vidējais laiks (T_{max}) līdz maksimālas koncentrācijas serumā sasniegšanai bija no 2 līdz 6 dienām. Pēc subkutānas 50 mg golimumaba ievadīšanas veseliem cilvēkiem vidējā $\pm$ standartnovirze maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) bija $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

Pēc vienas 100 mg subkutānas injekcijas golimumaba uzsūkšanās no augšdelma, vēdera un augšstilba bija līdzīga, un vidējā absolūtā biopieejamība bija 51%. Tā kā golimumabam pēc subkutānas ievadīšanas piemīt aptuveni devai proporcionāla FK, sagaidāms, ka golimumaba 50 mg un 200 mg devu biopieejamība būs līdzīga.

Izkliede

Pēc vienreizējas golimumaba intravenozas ievadīšanas vidējais izklijes tilpums bija $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Eliminācija

Tika aplēsts, ka golimumaba sistēmiskais klīrenss bija $6,9 \pm 2,0$ ml/dienā/kg. Terminālais eliminācijas pusperiods veselīgiem cilvēkiem bija aptuveni 12 ± 3 dienas, un līdzīgas vērtības tika novērotas pacientiem ar RA, PsA, AS vai ČK.

Ik pēc 4 nedēļām pacientiem ar RA, PsA vai AS subkutāni ievadot 50 mg golimumaba, koncentrācija serumā sasniedza līdzsvara stāvokli 12. nedēļā. Lietojot vienlaicīgi ar MTX, terapija ar 50 mg subkutāni ik pēc 4 nedēļām radīja šādu vidējo ($\pm$ standartnovirze) līdzsvara koncentrāciju serumā pirms nākamās devas ievadīšanas: RA pacientiem ar aktīvu RA, neraugoties uz MTX terapiju, $0,6 \pm 0,4$ µg/ml, pacientiem ar aktīvu PsA – aptuveni $0,5 \pm 0,4$ µg/ml un pacientiem ar AS – aptuveni $0,8 \pm 0,4$ µg/ml. Pēc subkutānas 50 mg golimumaba ievadīšanas ik pēc 4 nedēļām vidējā golimumaba līdzsvara koncentrācija serumā pirms nākamās devas ievadīšanas pacientiem ar nr-aksiālo SpA bija līdzīga tai, kas novērota pacientiem ar AS.

Pacientiem ar RA, PsA vai AS, kuri vienlaicīgi nelietoja MTX, golimumaba līdzsvara koncentrācija pirms nākamās devas ievadīšanas bija par aptuveni 30% mazāka nekā pacientiem, kuri golimumabu lietoja vienlaicīgi ar MTX. Ierobežotam skaitam RA pacientu, kas ārstēti, 6 mēnešus subkutāni ievadot golimumabu, vienlaicīga MTX lietošana samazināja golimumaba šķietamo klīrensu par aptuveni 36%. Tomēr populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vienlaicīga NPL, perorālo kortikosteroīdu vai sulfasalazīna lietošana golimumaba šķietamo klīrensu neietekmēja.

Pēc 200 mg un 100 mg golimumaba indukcijas devām attiecīgi 0. un 2. nedēļā un 50 mg vai 100 mg golimumaba uzturošām devām subkutāni pēc tam ik pēc 4 nedēļām pacientiem ar ČK, golimumaba koncentrācija serumā sasniedza līdzsvara stāvokli aptuveni 14 nedēļas pēc terapijas sākuma. Ārstēšana ar 50 mg vai 100 mg golimumaba subkutāni ik pēc 4 nedēļām uzturošās terapijas periodā izraisīja aptuveni attiecīgi $0,9 \pm 0,5$ µg/ml un $1,8 \pm 1,1$ µg/ml vidējo līdzsvara stāvokļa minimālo koncentrāciju serumā.

ČK pacientiem, kuri tika ārstēti ar 50 mg vai 100 mg golimumaba subkutāni ik pēc 4 nedēļām, vienlaicīgai imūnmodulatoru lietošanai nebija nozīmīgas ietekmes uz minimālo golimumaba līmeni līdzsvara stāvoklī.

Pacientiem, kuriem radās antivielas pret golimumabu, kopumā bija maza golimumaba līdzsvara koncentrācija serumā pirms nākamās devas ievadīšanas (skatīt 5.1. apakšpunktā).

Pediatrikais čūlainais kolīts

Golimumaba farmakokinētika pediatrikiem un pieaugušiem pacientiem ar čūlino kolītu bija līdzīga. Populācijas farmakokinētika apstiprināja, ka Golimumaba ieteicamā dozēšanas shēma pediatrikām pētāmām personām nodrošināja līdzīgu vai nedaudz augstāku golimumaba iedarbību serumā salīdzinājumā ar pieaugušajiem visā ķermeņa masas diapazonā.

Linearitāte

Pacientiem ar RA pēc vienas intravenozi ievadītas devas intervālā no 0,1 līdz 10,0 mg/kg golimumabam bija aptuveni devai proporcionāla farmakokinētika. Pēc vienas s.c. devas veselām pētāmām personām devai aptuveni proporcionālu farmakokinētiku konstatēja arī devu robežās no 50 mg līdz 400 mg.

Ķermeņa masas ietekme uz farmakokinētiku

Golimumaba šķietamajam klīrensam bija tendence palielināties līdz ar ķermeņa masas palielināšanos (skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Nav veikti pētījumi par golimumaba mutagenitāti, dzīvnieku fertilitātes pētījumi un ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumi.

Fertilitātes un vispārējo reproduktīvo funkciju pētījumā ar pelēm, izmantojot analogisku antivieli, kas selektīvi nomāc peles TNF α funkcionālo aktivitāti, mazinājās to peļu skaits, kam iestājās grūsnība. Nav zināms, vai šo atradi izraisa ietekme uz tēviņiem un/vai mātītēm. Attūstības toksicitātes pētījumā ar pelēm pēc šādas analogiskās antivielas ievadīšanas un *Macaca fascicularis* pēc golimumaba ievadīšanas netika iegūti pierādījumi par toksisku ietekmi uz mātīti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Sorbīts (E420)
L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
Poloksamērs 188
Ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Pilnšļirci uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Gobivaz drīkst uzglabāt temperatūrā līdz 25°C vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz kastītes. Jaunais derīguma termiņš jāuzraksta uz kartona iepakojuma (līdz 30 dienām pēc izņemšanas no ledusskapja).

Gobivaz nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī pēc tam, kad tas uzglabāts istabas temperatūrā. Ja Gobivaz uzglabāts istabas temperatūrā ilgāk par 30 dienām, tas jāiznīcina.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Gobivaz 100 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

1 ml šķīdums pilnšļircē (1. klases stikls) ar piestiprinātu adatu (nerūsējošs tērauds) un adatas aizsargapvalku. Gobivaz ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 pilnšļirci, un vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 3 (3 iepakojumi pa 1) pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Gobivaz tiek izplatīts vienreizējas lietošanas pilnšļircē. Katram iepakojumam pievienota lietošanas instrukcija, kurā pilnīgi aprakstīta šļirces lietošana. Pēc pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, pagaidot 30 minūtes pirms Gobivaz ievadīšanas. Šļirci nedrīkst sakratīt.

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens un var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. Šādi izskatās daudzi proteīnus saturoši šķīdumi. Gobivaz nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Vispusīgi norādījumi par Gobivaz sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu ar pilnšļirci sniegti lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1988/007 1 pilnšļirce
EU/1/25/1988/008 3 pilnšļirces

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2025. gada 17. novembrī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GOBIVAZ 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

GOBIVAZ 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katra 1 ml pildspalvveida pilnšļircē satur 100 mg golimumaba* (*golimumab*).

- * Monoklonāla cilvēka IgG1 κ antiviena, kas ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību iegūta no grauzēju hibridomas šūnu līnijas.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 4 mg sorbīta (E420) 10 mg devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts (RA)

Gobivaz lietošana kombinācijā ar metotreksātu (MTX) indicēta:

- vidēji smaga vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, ja atbildes reakcija uz terapiju ar slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPRL), tai skaitā MTX, nav bijusi adekvāta.
- smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšana pieaugušiem pacientiem, kuri agrāk nav ārstēti ar MTX.

Ir pierādīts, ka golimumabs kombinācijā ar MTX mazina locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu (noteikts rentgenoloģiski) un uzlabo fiziskās funkcijas.

Informācijai par poliartikulārā juvenilā idiopātiskā artrīta indikāciju lūdzu skatīt Gobivaz 50 mg zāļu aprakstu.

Psoriātiskais artrīts (PsA)

Gobivaz lietošana monoterapijā vai kombinācijā ar MTX indicēta aktīva un progresējoša psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušiem, ja atbildes reakcija uz iepriekšēju terapiju ar SMPRL nav bijusi adekvāta. Veicot rentgenoloģiskus mērījumus, ir pierādīts, ka golimumabs samazina perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu pacientiem ar poliartikulāru simetrisku slimības apakštipu (skatīt

5.1 apakšpunktā), kā arī uzlabo fizisko funkciju.

Aksiāls spondilartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Gobivaz ir indicēts smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju nav bijusi neadekvāta.

Aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma (nr-aksiāls SpA)

Gobivaz ir indicēts smaga, aktīva aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir objektīvas iekaisuma pazīmes, par ko liecina paaugstināts C reaktīvā olbaltuma (CRO) līmenis un/vai magnētiskās rezonanses attēldiagnostikas (MRI) atrade, un bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) vai ir to nepanesība.

Čūlainais kolīts (ČK)

Gobivaz indicēts vidēji smaga vai smaga aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju, arī uz kortikosteroīdiem un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatiopurīnu (AZA), vai kuriem ir šo zāļu nepanesība vai medicīniskas kontrindikācijas to lietošanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst sākt un tā jāuzrauga kvalificētiem ārstiem ar pieredzi reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma, vai čūlainā kolīta diagnozes noteikšanā un terapijā. Pacientiem, kuri lieto Gobivaz, jāizsniedz Pacienta kartīte.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Gobivaz 50 mg ievada vienu reizi mēnesī vienā noteiktā mēneša dienā.

Gobivaz jālieto vienlaicīgi ar MTX.

Psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts, vai aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

Gobivaz 50 mg ievada vienu reizi mēnesī vienā noteiktā mēneša dienā.

Visām augstāk minētajām indikācijām, pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti rodas pēc 12 - 14 terapijas nedēļām (pēc 3 – 4 devām). Terapijas turpināšana atkārtoti jāapsver pacientiem, kuriem šajā laikā nav pierādījumu par terapeitisku uzlabošanos.

Pacienti, kuru ķermeņa masa lielāka par 100 kg

Visām augstāk minētajām indikācijām, attiecībā uz pacientiem ar RA, PsA, AS vai nr-aksiālu SpA, kuru ķermeņa masa lielāka par 100 kg un kuri nav sasnieguši adekvātu klīnisku atbildes reakciju pēc trim vai četrām devām, var apsvērt golimumaba devas palielināšanu līdz 100 mg vienu reizi mēnesī, tomēr jāņem vērā palielināts dažu nopietnu nevēlamu blakusparādību risks, ko rada 100 mg deva salīdzinājumā ar 50 mg devu (skatīt 4.8 apakšpunktu). Terapijas turpināšana atkārtoti jāapsver pacientiem, kuriem pēc 3 - 4 papildu devām pa 100 mg nav pierādījumu par terapeitisku uzlabošanos.

Čūlainais kolīts

Pacienti, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 80 kg

Gobivaz sākumdeva ir 200 mg, pēc tam lieto 100 mg 2. nedēļā. Pacientiem ar atbilstošu atbildes reakciju būtu jāsaņem 50 mg 6. nedēļā un pēc tam ik pēc 4 nedēļām. Pacienti ar neatbilstošu atbildes reakciju var turpināt lietot 100 mg 6. nedēļā un pēc tam ik pēc 4 nedēļām. (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuru ķermeņa masa pārsniedz vai ir vienāda ar 80 kg

Gobivaz sākumdeva ir 200 mg, pēc tam lieto 100 mg 2. nedēļā, tad 100 mg ik pēc 4 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Uzturošās terapijas laikā kortikosteroīdu devu var samazināt saskaņā ar klīniskās prakses vadlīnijām.

Pieejamie dati liecina, ka klīniska atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 - 14 ārstēšanas nedēļās (pēc 4 devām). Pacientiem, kuriem šajā periodā nekonstatē nekādas terapeitiska ieguvuma pazīmes, jāpārvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība.

Izlaista deva

Ja patients aizmirst plānotajā datumā injicēt Gobivaz, aizmirstā deva jāinjicē pēc iespējas drīz pēc tam, kad patients par to atcerējies. Pacientiem ir jādod norādījumi neinjicēt dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Nākamā deva jāievada, ievērojot turpmākos norādījumus:

- ja deva nokavēta par mazāk nekā divām nedēļām, pacientam jāinjicē aizmirstā deva un jāpaliek pie sākotnējā grafika;
- ja deva nokavēta par vairāk nekā divām nedēļām, pacientam jāinjicē aizmirstā deva un, sākot ar šīs injekcijas datumu, jāizveido jauns grafiks.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Golimumaba lietošana šajās pacientu grupās nav pētīta. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pediātriskā populācija

Gobivaz lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem līdz 18 gadu vecumam nav noteikta citām indikācijām, izņemot pJIA. Dati nav pieejami. Gobivaz lietošana pJIA vai pČK ārstēšanai bērniem līdz divu gadu vecumam nav piemērota. Gobivaz 100 mg pildspalvveida pilnšļirču lietošana pediātriskajā populācijā nav pētīta, un šajā populācijā tā nav ieteicama. Informāciju par devām un to ievadīšanas veidu pČK pacientiem no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir > 15 kg, skatīt 50 mg vai 100 mg pildspalvveida pilnšļirču ZA 4.2. apakšpunktā. Informāciju par devām un to ievadīšanas veidu pJIA pacientiem skatīt 50 mg pilnšļirču vai 50 mg pildspalvveida pilnšļirču ZA 4.2. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Gobivaz paredzēts subkutānai lietošanai. Ja ārsts to uzskata par piemērotu un nepieciešamības gadījumā veic turpmākus izmeklējumus, pēc piemērotas apmācības subkutānu injekciju veikšanā pacienti var zāles sev injicēt paši. Pacientiem ir jādod norādījumi injicēt visu Gobivaz devu, ievērojot vispusīgos lietošanas instrukcijā sniegtos norādījumus par lietošanu. Ja jāveic vairākas injekcijas, tās jāievada dažādās ķermeņa vietās. Katra pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta vienreizējai lietošanai vienam pacientam, un tā ir jāiznīcina tūlīt pēc lietošanas.

Norādījumus par ievadīšanu skatīt 6.6 apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze (TB) vai cita veida smaga infekcija, piemēram, sepse, kā arī oportūnistiska infekcija (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV klase pēc *NYHA*) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas slimības

Pacienti pirms golimumaba terapijas sākšanas, tās laikā un pēc tās rūpīgi jākontrolē, vai nerodas infekcijas slimības, tai skaitā tuberkuloze. Tā kā golimumaba eliminācija var ilgt pat 5 mēnešus, pacientu kontrole jāturpina visā šajā laikā. Ja pacientam rodas nopietna infekcija vai sepse, terapiju ar golimumabu nedrīkst turpināt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Golimumabu nedrīkst lietot pacientiem ar klīniski nozīmīgu, aktīvu infekcijas slimību. Piesardzība jāievēro, apsverot golimumaba lietošanu pacientiem ar hronisku infekciju vai atkārtotu infekciju anamnēzē. Pacienti atbilstoši jāinformē par iespējamiem infekcijas riska faktoriem un jāiesaka no tiem izvairīties.

TNF blokatoru lietotāji ir daudz uzņēmīgāki pret nopietnām infekcijas slimībām. Pacientiem, kuri lietojuši golimumabu, ziņots par baktēriju (tai skaitā sepsi un pneimoniju), mikobaktēriju (tai skaitā tuberkuloze), invazīvām sēnīšu un oportūnistiskām infekcijām, tai skaitā letāliem to gadījumiem. Daži nopietnas infekcijas gadījumi radušies pacientiem, kuriem vienlaicīgi tiek veikta imūnsupresīva terapija, kas šādiem pacientiem papildus pamatsaslimšanai var radīt noslieci uz infekciju. Pacienti, kuriem golimumaba terapijas laikā rodas jauna infekcija, rūpīgi jākontrolē, un šādiem pacientiem jāveic pilnīga diagnostiska izvērtēšana. Golimumaba lietošana jāpārtrauc, ja pacientam rodas jauna nopietna infekcija vai sepse, un jāsāk atbilstoša antimikrobiska vai pretsēnīšu terapija, līdz infekcija tiek kontrolēta.

Pacientiem, kuri uzturējušies reģionos, kur invazīvas sēnīšu infekcijas slimības, piemēram, histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas, vai uz šādiem reģioniem ceļojuši, pirms golimumaba terapijas sākšanas rūpīgi jānovērtē tās sniegtais ieguvums un radītais risks. Ja riska grupas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar golimumabu, attīstās nopietna sistēmiska slimība, var būt aizdomas par invazīvo sēnīšu infekciju. Ja iespējams, šiem pacientiem pretsēnīšu zāļu ievadīšana būtu jāveic, konsultējoties ar ārstu, kas specializējies pacientu ar invazīvo sēnīšu infekciju ārstēšanā.

Tuberkuloze

Saņemti ziņojumi par tuberkulozi golimumabu lietojušiem pacientiem. Jāpiezīmē, ka vairumā šo ziņojumu tuberkuloze bija ekstrapulmonāla un izpaudās ar vietēju vai diseminētu slimības formu.

Pirms golimumaba terapijas sākšanas visiem pacientiem jānovērtē aktīvas un neaktīvas ("latentas") tuberkulozes iespēja. Šajā vērtējumā jāiekļauj detalizēta medicīniskā anamnēze ar personisku tuberkulozes anamnēzi vai informāciju par iepriekšējo saskari ar tuberkulozi, kā arī iepriekš un/vai pašlaik lietotu imūnsupresīvu terapiju. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīningizmeklējumi, t.i., tuberkulīna ādas tests vai asins analīze un krūškurvja rentgenogramma (var būt piemērojamas vietējās vadlīnijas). Informāciju par šo izmeklējumu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta kartītē. Zāļu ordinētājiem tiek atgādināts par tuberkulīna ādas testa viltus negatīva rezultāta risku, īpaši pacientiem ar smagu slimību vai nomāktu imūno sistēmu.

Ja tiek noteikta aktīvas tuberkulozes diagnoze, terapiju ar golimumabu nedrīkst sākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja rodas aizdomas par latentu tuberkulozi, jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze tuberkulozes ārstēšanā. Visos turpmāk aprakstītajos gadījumos ļoti rūpīgi jāapsver golimumaba terapijas sniegtā ieguvuma/radītā riska līdzsvars.

Ja tiek noteikta neaktīva ("latenta") tuberkuloze, pirms golimumaba lietošanas sākšanas jāsāk tās ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem atbilstoši vietējām vadlīnijām.

Pacientiem, kuriem ir vairāki vai nozīmīgi tuberkulozes riska faktori un negatīvs rezultāts latentas tuberkulozes izmeklējumā, pirms golimumaba lietošanas sākšanas jāapsver prettuberkulozes terapija.

Pirms golimumaba lietošanas prettuberkulozes terapija jāapsver arī pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, ja nav iespējams pierādīt adekvātas terapijas kursa veikšanu.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar golimumabu latentas tuberkulozes terapijas laikā un pēc tās, tika novēroti aktīvas tuberkulozes gadījumi. Pacientus, kuri lieto golimumabu, rūpīgi jākontrolē, vai nerodas aktīvas tuberkulozes pazīmes un simptomi, ieskaitot pacientus, kuriem latentas tuberkulozes izmeklējumu rezultāti ir negatīvi, pacientus, kuri lieto latentas tuberkulozes terapiju, vai pacientus, kuriem agrāk tika ārstēta tuberkulozes infekcija.

Visiem pacientiem jānorāda meklēt medicīnisku palīdzību, ja golimumaba terapijas laikā vai pēc tās rodas izpausmes/simptomi, kas liecina par tuberkulozi (piemēram, pastāvīgs klepus, novājināšana/ķermeņa masas samazināšanās, subfebrils drudzis).

B hepatīta vīrusa reaktivizēšanās

Pacientiem, kuri lietojuši TNF antagonistu, tai skaitā golimumabu, un ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji (t.i., pozitīva reakcija virsmas antigēna testā), radusies B hepatīta reaktivizēšanās. Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls iznākums.

Pirms ārstēšanas ar golimumabu pacienti jāpārbauda attiecībā uz B hepatīta infekciju. Pacientiem, kuriem ir pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

B hepatīta vīrusa nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar golimumabu, visā terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc tās pabeigšanas rūpīgi jākontrolē, vai nerodas aktīvas B hepatīta infekcijas izpausmes un simptomi. Nav pieejama adekvāta informācija par B hepatīta vīrusa nēsātāju ārstēšanu ar pretvīrusu terapiju vienlaicīgi ar TNF antagonista terapiju, lai novērstu B hepatīta reaktivizēšanos. Pacientiem, kuriem B hepatīts reaktivizējas, golimumaba lietošana jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošo terapiju.

Ļaundabīgas un limfoproliferatīvas slimības

Iespējamā TNF blokatoru terapijas nozīme ļaundabīgu slimību izcelsmē nav zināma. Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt iespējamu limfomas, leikozes vai citu ļaundabīgu slimību rašanās risku pacientiem, kas lietojuši TNF antagonistu. Apsverot TNF blokējošu terapiju pacientiem ar ļaundabīgu slimību anamnēzē un šādas terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem radusies ļaundabīga slimība, jāievēro piesardzība.

Ļaundabīgi jaunveidojumi bērniem

Pēc reģistrācijas apstākļos ar TNF blokatoriem ārstētiem bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam) gadījumos, kad ārstēšana sāka līdz 18 gadu vecumam, ir aprakstīti ļaundabīgi jaunveidojumi, no kuriem daži bijuši ar letālu iznākumu. Aptuveni pusē gadījumu tās bija limfomas. Pārējos gadījumos ir novēroti daudzu un dažādu veidu ļaundabīgi jaunveidojumi, tai skaitā arī reti ļaundabīgi jaunveidojumi, kas parasti saistīti ar imūnās sistēmas darbības nomākumu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem bērniem un pusaudžiem nav iespējams izslēgt ļaundabīgu jaunveidojumu attīstības risku.

Limfoma un leikoze

Visu TNF blokējošo līdzekļu, tai skaitā golimumabu, klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā pacientiem, kuri lietojuši anti-TNF terapiju, novēroja vairāk limfomas gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem. Golimumaba IIb un III fāzes RA, PsA un AS klīniskajos pētījumos saslimstība ar limfomu golimumabu lietojušiem pacientiem bija lielāka nekā sagaidāmā saslimstība vispārējā iedzīvotāju populācijā. Ar golimumabu ārstētajiem pacientiem ir aprakstīti leikozes gadījumi. Pacienti ar ilgstošu ļoti aktīvu reimatoīdo artrītu un iekaisīgu slimību, kas apgrūtina riska vērtēšanu, ir pakļauti palielinātam limfomu un leikozes fona riskam.

Pacientiem, kuri ārstēti ar citiem TNF blokatoriem, pēc reģistrācijas periodā ziņots par reti hepatospleniskas T šūnu limfomas (*hepatosplenic T-cell lymphoma*; HSTCL) gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šis reti sastopamais T šūnu limfomas paveids ir ļoti agresīvas gaitas slimība, kas

parasti ir letāla. Vairums gadījumu bija pusaudžiem un jauniem pieaugušiem vīriešiem, kuriem gandrīz visiem vienlaicīgi tika ārstēta iekaisīga zarnu slimība ar azatiopriņu (AZA) vai 6-merkaptopurīnu (6-MP). Rūpīgi jāapsver iespējamais AZA vai 6-MP kombinēšanas risks ar golimumabu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt hepatospleniskas T šūnu limfomas risku.

Ļaundabīgas slimības, izņemot limfomu

Golimumaba IIb un III fāzes RA, PsA, AS un ČK klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā saslimstība ar ļaundabīgām slimībām, kas nebija limfoma (izņemot nemelanomas ādas vēzi), golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga.

Lokzarnas displāzija/karcinoma

Nav zināms, vai ārstēšana ar golimumabu ietekmē displāzijas vai lokzarnas vēža rašanās risku. Visiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kuriem ir palielināts displāzijas vai lokzarnas karcinomas risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerotizējošu holangītu) vai kuriem anamnēzē ir displāzija vai lokzarnas karcinoma, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāpārbauda, vai nav displāzijas. Šiem izmeklējumiem jāietver kolonoskopija un biopsija (atbilstoši vietējiem ieteikumiem). Ar golimumabu ārstētiem pacientiem, kuriem pirmreizēji diagnosticē displāziju, uzmanīgi jāpārvērtē individuālais risks un guvumi, kā arī jāapsver, vai turpināt terapiju.

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā golimumaba lietošana vērtēta pacientiem ar smagu pastāvīgu astmu, pacientiem golimumaba grupā bija vairāk ļaundabīgas slimības gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem (skatīt 4.8 apakšpunktā). Šīs atrades nozīme nav zināma.

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā vērtēta cita anti-TNF līdzekļa infliksimaba lietošana pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), pacientiem infliksimaba terapijas grupā bija vairāk ļaundabīgu, galvenokārt plaušu vai galvas un kakla, audzēju gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem. Visiem pacientiem anamnēzē bija nopietna smēķēšana. Tādēļ, lietojot jebkuru TNF antagonistu HOPS pacientiem, kā arī pacientiem ar nopietnas smēķēšanas radītu palielinātu ļaundabīgas slimības risku, jāievēro piesardzība.

Ādas vēži

Pacientiem, kuriem ārstēšanā lietoja TNF blokatorus, ieskaitot golimumabu, ziņots par melanomu un Merķeļa šūnu karcinomu (skatīt 4.8 apakšpunktā). Ieteicama periodiska ādas pārbaude, īpaši pacientiem ar ādas vēža riska faktoriem.

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

TNF blokatoru (tai skaitā arī golimumaba) lietošanas laikā ir aprakstīti sastrēguma sirds mazspējas (SSM) saasināšanās, kā arī pirmreizējas SSM gadījumi. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Cita TNF antagonista klīniskajā pētījumā novērota sastrēguma sirds mazspējas stāvokļa pasliktināšanās un mirstības palielināšanās. Golimumaba darbība pacientiem ar SSM nav pētīta. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II klase pēc *NYHA*) golimumabs jālieto piesardzīgi. Pacienti rūpīgi jākontrolē, un pacientiem, kuriem rodas jauni vai pasliktinās jau esoši sirds mazspējas simptomi, golimumaba lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Neiroloģiskas komplikācijas

TNF blokatoru (tai skaitā arī golimumaba) lietošana ir bijusi saistīta ar pirmreizējiem vai pastiprinātiem klīniskiem simptomiem un/vai radiogrāfiski iegūtiem pierādījumiem, kas liecina par traucējumiem, kas saistīti ar centrālās nervu sistēmas demielinizāciju, tai skaitā arī multiplo sklerozi un perifēriem ar demielinizāciju saistītiem traucējumiem. Pacientiem, kuriem jau ir demielinizējoša slimība vai tā nesen sākusies, pirms golimumaba terapijas sākšanas rūpīgi jāapsver anti-TNF terapijas sniegtais ieguvums un radītais risks.

Ja attīstās šādi traucējumi, jāapsver golimumaba lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kirurģiskas operācijas

Pieredze par golimumaba terapijas drošumu pacientiem, kuriem veiktas ķirurģiskas procedūras, tai skaitā artroplastija, ir ierobežota. Ja plānota ķirurģiska procedūra, jāņem vērā zāļu ilgais *izvadīšanas pusperiods*. Pacients, kuram golimumaba terapijas laikā nepieciešama ķirurģiska operācija, ir rūpīgi

jākontrolē, vai nerodas infekcijas izpausmes un jāsāk atbilstoši terapeitiski pasākumi.

Imūnās sistēmas nomākšana

Iespējams, ka TNF bloķējošie līdzekļi, tai skaitā golimumabs, ietekmē organisma aizsargreakciju pret infekciju un ļaundabīgām slimībām, jo TNF mediē iekaisumu un modulē šūnu imūnās reakcijas.

Autoimūnās norises

Anti-TNF terapijas radītais relatīvais TNF α deficīts var izraisīt autoimūno norišu sākšanos. Ja pacientam pēc terapijas ar golimumabu rodas simptomi, kas liecina par vilkēdei līdzīgo sindromu, un ir pozitīvs rezultāts izmeklējumā, kurā nosaka antivielas pret dubultspirāles DNS, golimumaba terapija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskas reakcijas

Pacientiem, kuri saņem TNF blokatorus, tajā skaitā golimumabu, ziņots par pancitopēniju, leikopēniju, neitropēniju, agranulocitozi, aplastisko anēmiju un trombocitopēniju. Visiem pacientiem jānorāda nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja rodas par asins sastāva pārmaiņām liecinoši simptomi (piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums). Pacientiem ar apstiprinātām nozīmīgām hematoloģiskām patoloģijām jāpārtrauc golimumaba terapijas pārtraukšana.

Vienlaicīga TNF antagonistu un anakinras lietošana

Klīniskajos pētījumos, kuros vienlaicīgi tika lietota anakinra un cits TNF blokators – etanercepts, novērotas smagas infekcijas un neitropēnija bez papildu klīniskā ieguvuma. Šīs kombinētās terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī anakinras un citu TNF blokatoru kombinētās lietošanas gadījumā. Golimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama.

Vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana bijusi saistīta ar palielinātu infekciju, arī smagu infekciju, risku, salīdzinot ar TNF antagonista monoterapiju, bez palielināta klīniskā ieguvuma. Golimumaba un abatacepta kombinācija nav ieteicama.

Vienlaicīga citu bioloģisko līdzekļu lietošana

Nav pietiekami daudz datu par golimumaba lietošanu vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu, kā golimumaba gadījumā, ārstēšanā. Golimumaba lietošana vienlaicīgi ar šādiem bioloģiskiem līdzekļiem nav ieteicama, jo pastāv paaugstināts infekcijas risks un iespējamās citas farmakoloģiskās mijiedarbības.

Terapijas maiņa starp bioloģiskajiem SMPRL grupas līdzekļiem

Nomainot terapiju no viena bioloģiskā līdzekļa uz citu, jāievēro piesardzība, un pacients jāturpina novērot, jo bioloģiskās aktivitātes pārklāšanās dēļ var vēl vairāk paaugstināties nevēlamo blakusparādību, tai skaitā infekcijas, risks.

Vakcinācija/terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Pacientus, kuri ārstēti ar golimumabu, var vakcinēt, izņemot vakcinēšanu ar dzīvām vakcīnām (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem anti-TNF terapiju pieejami ierobežoti dati par reakciju uz vakcinēšanu, izmantojot dzīvas vakcīnas vai sekundāru infekcijas pārvešanu ar dzīvām vakcīnām. Dzīvo vakcīnu lietošana var izraisīt klīniskas infekcijas, tajā skaitā diseminēto infekciju.

Cita veida terapeitisko infekcijas izraisītāju lietošana, piemēram, dzīvu, novājinātu baktēriju (piemēram, BCG instalācija urīnpūslī vēža terapijai), var izraisīt klīniskas infekcijas, ieskaitot diseminēto infekciju. Ieteicams nelietot terapeitiskos infekcijas ierosinātājus vienlaicīgi ar golimumabu.

Alerģiskas reakcijas

Pēcregistrācijas perioda laikā pēc golimumaba lietošanas aprakstītas nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā arī anafilaktiska reakcija). Dažas no šīm reakcijām parādījās pēc pirmās golimumaba lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai citas nopietnas alerģiskas reakcijas, golimumaba ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša terapija.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

III fāzes RA, PsA, AS un ČK pētījumos pacienti no 65 gadu vecuma, kas lietoja golimumabu, pēc nevēlamu blakusparādību (NB), nopietnu nevēlamu blakusparādību (NNB) un nopietnas infekcijas rašanās neatšķīrās no gados jaunākiem pacientiem. Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus cilvēkus, un īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas rašanās iespējamībai. Nr-aksiāla SpA pētījumā netika iekļauti 45 gadus veci un vecāki pacienti.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Īpaši golimumaba pētījumi, kuros piedalītos pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, nav veikti. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem golimumabs jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Sorbīts

Gobivaz satur sorbītu (E420). Pacientiem ar retiem pārmantotiem fruktozes nepanesības traucējumiem jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu (skatīt 2. apakšpunktu).

Terapijas kļūdu iespējamība

Gobivaz ir reģistrēts subkutānai lietošanai ar zāļu stiprumiem 50 mg un 100 mg. Svarīgi ievērot, lai ievadīšanai tiktu lietota pareizā zāļu deva, kā norādīts sadaļā „Devas” (skatīt 4.2. apakšpunktu). Jānodrošina, lai tiktu izvēlēts pareizais zāļu stiprums un pacienti nesaņemtu mazāku zāļu devu, vai zāles netiktu pārdozētas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Lietošana vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Nav ieteicama golimumaba lietošana vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu ārstēšanai kā golimumabu, ieskaitot anakinru un abataceptu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvas vakcīnas/terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Dzīvas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaicīgi ar golimumabu (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Terapeitiskos infekcijas ierosinātājus nedrīkst lietot vienlaicīgi ar golimumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metotreksāts

Lai arī lietošana vienlaicīgi ar MTX pacientiem ar RA, PsA vai AS rada lielāku golimumaba līdzsvara koncentrāciju pirms nākamās devas ievadīšanas, dati nelielina, ka nepieciešama golimumaba vai MTX devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto pietiekami efektīva kontracepcijas metode grūtniecības nepieļaušanai un tās izmantošana jāturpina vismaz sešus mēnešus pēc pēdējās ārstēšanas ar golimumabu.

Grūtniecība

Prospektīvi ir apkopoti dati par vidēji lielu skaitu (aptuveni 400) grūtniecību, kuras bijušas pakļautas golimumaba iedarbībai, kā rezultātā ir piedzimuši dzīvi bērni ar zināmu iznākumu, tai skaitā par 220 grūtniecībām, kuras golimumaba iedarbībai bija pakļautas pirmajā trimestrī. Ziemeļeiropā notikušā

populācijas pētījumā, kura laikā tika analizēti dati par 131 grūtniecību (un 134 zīdaiņiem), sešos no 134 gadījumiem (4,5 % gadījumu) pēc golimumaba iedarbības *in utero* bija atklātas nopietnas iedzimtas patoloģijas, salīdzinot ar 599 no 10 823 gadījumiem (5,5 % gadījumu) pēc nebioloģiskas izcelsmes sistēmisku zāļu lietošanas salīdzinājumā ar 4,6 % gadījumu pētījuma kopējā populācijā. Pēc jaucefaktora koriģētā izredžu attiecība (*odds ratio*, OR), lietojot golimumabu, bija 0,79 (95 % TI 0,35– 1,81) salīdzinājumā ar nebioloģiskās izcelsmes sistēmisku zāļu lietošanu, un salīdzinājumā ar kopējo populāciju OR, lietojot golimumabu, bija 0,95 (95 % TI 0,42–2,16).

Tā kā golimumabs inhibē TNF, tā lietošana grūtniecības laikā var ietekmēt jaundzimušā normālās imūnās atbildes reakcijas. Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pieejamā klīniskā pieredze ir ierobežota. Grūtniecības laikā golimumaba lietošana ir atļauta tikai absolūtu indikāciju gadījumos.

Golimumabs šķērso placentu. Pēc tam, kad grūtnieces ir ārstētas ar TNF blokējošajām monoklonālajām antivielām, ārstētajām mātēm dzimušo zīdaiņu serumā antivielas ir konstatētas līdz sešiem mēnešiem pēc piedzimšanas. Tādēļ šiem zīdaiņiem var būt lielāks infekciju risks. Zīdaiņiem, kuri *in utero* bijuši pakļauti golimumaba iedarbībai, sešus mēnešus pēc tam, kad mātei grūtniecības laikā pēdējo reizi injicēts golimumabs, nav ieteicams ievadīt dzīvās vakcīnas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai golimumabs tiek izvadīts ar mātes pienu un pēc norīšanas uzsūcas vispārējā asinsritē. Pierādīts, ka pērtiķiem golimumabs nonāk mātes pienā, un, tā kā cilvēka imūnglobulīni tiek izvadīti ar pienu, sievietes golimumaba terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās nedrīkst barot zīdaiņus ar krūti.

Fertilitāte

Dzīvnieku fertilitātes pētījumi ar golimumabu nav veikti. Fertilitātes pētījumā ar pelēm, izmantojot analogu antivielu, kas selektīvi inhibē peļu TNF- α funkcionālo aktivitāti, nozīmīga ietekme uz fertilitāti netika konstatēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Gobivaz minimāli ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Tomēr pēc Gobivaz ievadīšanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

RA, PsA, AS, nr-aksiāla SpA un ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības jeb NBP bija augšējo elpceļu infekcijas, kas radās 12,6% ar golimumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 11,0% kontroles grupas pacientu. Visnopietnākās golimumaba lietošanas laikā aprakstītās NBP ir nopietnas infekcijas (tai skaitā arī sepse, pneimonija un tuberkuloze, kā arī invazīvas sēnīšu un oportūnistiskas infekcijas), ar demielinizāciju saistīti traucējumi, B hepatīta vīrusa reaktivācija, sastrēguma sirds mazspēja, autoimūni procesi (vilkēdei līdzīgs sindroms), hematoloģiskas reakcijas un nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā arī anafilaktiska reakcija), vaskulīts, limfoma un leikoze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā apkopotas klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas perioda laikā visā pasaulē aprakstītās golimumaba izraisītās NBP. Norādītajās orgānu sistēmu grupās nevēlamās blakusparādības uzskaitītas sastopamības biežuma grupās, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula.
NBP saraksts tabulas veidā

Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži: augšējo elpceļu infekcija (nazofaringīts, faringīts, laringīts un rinīts) Bieži: bakteriālas infekcijas (piemēram, celulīts), dziļo elpceļu infekcija (piemēram, pneimonija), vīrusu infekcijas (piemēram, gripa un herpes), bronhīts, sinusīts, virspusējas sēnīšu infekcijas, abscess Retāk: sepse (arī septisks šoks), pielonefrīts Reti: tuberkuloze, oportunistiskas infekcijas (piemēram, invazīvas sēnīšu infekcijas [histoplazmoze, kokcidioidomikoze, pneimocitoze], bakteriāla, atipiska mikobaktēriju infekcija un protozoju infekcija), B hepatīta reaktivācija, bakteriāls artrīts, infekciozs bursīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	Retāk: audzēji (piemēram, ādas vēzis, plakanšūnu vēzis un melanocītiskas dzimumzīmes) Reti: limfoma, leikoze, melanoma, Merķeļa šūnu karcinoma Nav zināms: hepatospleniska T šūnu limfoma*, Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskas sistēmas traucējumi	Bieži: leikopēnija (tajā skaitā neitropēnija), anēmija Retāk: trombocitopēnija, pancitopēnija Reti: aplastiskā anēmija, agranulocitoze
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži: alerģiskas reakcijas (bronhu spazmas, paaugstināta jutība, nātrene), pozitīvas autoantivielas Reti: nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā arī anafilaktiska reakcija), vaskulīts (sistēmisks), sarkoidoze
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk: vairogdziedzera traucējumi (piemēram, hipotireoze, hipertireoze un podagra)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk: paaugstināts glikozes līmenis asinīs, paaugstināts lipīdu līmenis
Psihiskie traucējumi	Bieži: depresija, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: reibonis, galvassāpes, parestēzija Retāk: līdzsvara traucējumi Reti: demielinizējoši traucējumi (centrāli un perifēri), disgeizija
Acu bojājumi	Retāk: redzes traucējumi (piemēram, neskaidra redze un samazināts redzes asums), konjunktivīts, acu alerģija (piemēram, nieze un kairinājums)

Sirds funkcijas traucējumi	Retāk: aritmija, išēmiski koronārās artērijas traucējumi Reti: sastrēguma sirds mazspēja (pirmreizēja vai pastiprināšanās)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži: hipertensija Retāk: tromboze (piemēram, dziļo vēnu un aortas), pietvīkums Reti: Reino sindroms
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži: astma un ar to saistīti simptomi (piemēram, sēkšana un bronhu hiperaktivitāte) Retāk: intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži: dispepsija, gastrointestinālas un vēdera sāpes, slikta dūša, gastrointestināli iekaisīgi traucējumi (piemēram, gastrīts un kolīts), stomatīts Retāk: aizcietējums, gastroezofageālā atvīļņa slimība
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži: alanīna aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, aspartāta aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās Retāk: holecistiāze, aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: nieze, izsitumi, alopēcija, dermatīts Retāk: bullozas ādas reakcijas, psoriāze (plaukstu, pēdu un pustulozas psoriāzes parādīšanās vai jau esošas psoriāzes pastiprināšanās), nātrene Reti: lihenoidas reakcijas, ādas lobīšanās, vaskulīts (ādas) Nav zināms: dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Reti: vilkēdei līdzīgs sindroms
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Reti: urīnpūšļa traucējumi, nieru darbības traucējumi
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk: krūšu dziedzeru slimības, menstruāciju traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži: drudzis, astēnija, reakcija injekcijas vietā (piemēram, eritēma injekcijas vietā, nātrene, sacietējums, sāpes, zilums, nieze, kairinājums un parestēzija), diskomforta sajūta krūtīs Reti: traucēta dzīšana
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži: kaulu lūzumi

* Novērots citu TNF blokatoru lietošanas gadījumā.

Visur šajā apakšpunktā visiem golimumaba lietošanas gadījumiem piemērota novērošanas ilguma mediāna (aptuveni 4 gadi). Kad aprakstīta atsevišķu golimumaba devu lietošana, novērošanas ilguma mediāna variē (aptuveni 2 gadi 50 mg devai, aptuveni 3 gadi 100 mg devai), jo pacientiem var būt izmantotas dažādas devas.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija augšējo elpceļu infekcijas, kas radās 12,6% ar golimumabu ārstēto pacientu (sastopamība uz 100 pacientgadiem: 60,8 (95% TI: 55,0; 67,1)); salīdzinājumam, kontroles grupas pacientu vidū tā radās 11,0% pacientu (sastopamība uz 100 pacientgadiem: 54,5 (95% TI: 46,1; 64,0)). Pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar novērošanas laika mediānu aptuveni 4 gadi augšējo elpceļu infekciju sastopamība ar golimumabu ārstēto pacientu grupā bija 34,9 notikumi uz 100 pacientgadiem; 95% TI: 33,8; 36,0.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos infekcijas novēroja 23,0% ar golimumabu ārstēto pacientu (sastopamība uz 100 pacientgadiem: 132,0 (95% TI: 123,3; 141,1)); salīdzinājumam, kontroles grupas pacientu vidū tā radās 20,2% pacientu (sastopamība uz 100 pacientgadiem: 122,3 (95% TI: 109,5; 136,2)). Pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar novērošanas laika mediānu aptuveni 4 gadi infekciju sastopamība ar golimumabu ārstēto pacientu grupā bija 81,1 notikumi uz 100 pacientgadiem; 95% TI: 79,5; 82,8.

RA, PsA, AS un nr-aksiāla SpA pētījumu kontrolētajos periodos smagas infekcijas novēroja 1,2% ar golimumabu ārstēto pacientu un 1,2% ar kontroles preparātu ārstēto pacientu. Smagu infekciju sastopamība uz 100 pacientgadiem RA, PsA, AS un nr-aksiāla SpA pētījumu kontrolētajos periodos golimumaba 100 mg devas grupā bija 7,3 (95% TI: 4,6; 11,1), golimumaba 50 mg devas grupā — 2,9 (95% TI: 1,2; 6,0) un placebo grupā — 3,6 (95% TI: 1,5; 7,0). ČK pētījumu par golimumaba indukciju kontrolētajos periodos smagas infekcijas novēroja 0,8% ar golimumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,5% ar kontroles preparātu ārstēto pacientu. Ar golimumabu ārstētajiem pacientiem novērotās smagās infekcijas bija, piemēram, tuberkuloze, bakteriālas infekcijas, tai skaitā sepse un pneimonija, invazīvas sēnīšu infekcijas un citas oportūnistiskas infekcijas. Dažas no šīm infekcijām bija ar letālu iznākumu. Pivotālu pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar novērošanas laika mediānu līdz 3 gadiem pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, bija lielāka smagu infekciju, tai skaitā oportūnistisku infekciju un tuberkulozes, sastopamība nekā pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā. Visu smago infekciju sastopamība uz 100 pacientgadiem bija 4,1 (95% TI: 3,6; 4,5) pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, un 2,5 (95% TI: 2,0; 3,1) pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā.

Ļaundabīgas slimības

Limfoma

Limfomas sastopamība pacientiem, kuri tika ārstēti ar golimumabu, bija lielāka nekā vispārējā populācijā prognozējamais. Šo pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar novērošanas laika mediānu līdz 3 gadiem lielāku limfomas sastopamību novēroja pacientiem, kuri saņēma 100 mg golimumaba, nekā pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba. Limfoma tika diagnosticēta 11 pacientiem (1 pacientam golimumaba 50 mg devas grupā un 10 pacientiem golimumaba 100 mg devas grupā), un tās sastopamība uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā golimumaba 50 mg un 100 mg devu grupā bija attiecīgi 0,03 (95% TI: 0,00; 0,15) un 0,13 (95% TI: 0,06; 0,24), bet placebo grupā — 0,00 (95% TI: 0,00; 0,59). Lielākā daļa limfomu radās pētījumā *GO-AFTER*, kurā tika iekļauti pacienti ar ilgāku un refraktārāku slimību, kas agrāk bijuši pakļauti anti-TNF līdzekļu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļaundabīgas slimības, izņemot limfomu

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos un aptuveni 4 gadus ilgas novērošanas laikā saslimstība ar ļaundabīgām slimībām, kas nebija limfoma (izņemot nemelanomas ādas vēzi), golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga. Aptuveni 4 gadu novērošanas laikā ne limfomas ļaundabīgu slimību

(izņemot ne melanomas ādas vēzi) sastopamība bija līdzīga tai, kas ir kopējā populācijā.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu līdz 3 gadiem ādas vēzi, kas nebija melanoma, diagnosticēja 5 ar placebo ārstētiem pacientiem, 10 ar golimumabu 50 mg devā ārstētiem pacientiem un 31 ar golimumabu 100 mg devā ārstētiem pacientiem, un sastopamība uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā bija 0,36 (95% TI: 0,26; 0,49) golimumabam kopumā un 0,87 (95% TI: 0,28; 2,04) placebo.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu aptuveni 2 gadi ļaundabīgus veidojumus, neskaitot ādas vēzi, kas nebija melanoma, un limfomu, diagnosticēja 5 ar placebo ārstētiem pacientiem, 19 ar golimumabu 50 mg devā ārstētiem pacientiem un 30 ar golimumabu 100 mg devā ārstētiem pacientiem, un to sastopamība uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā bija 0,47 (95% TI: 0,35; 0,63) golimumabam kopumā un 0,95 (95% TI: 0,31; 2,22) placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gadījumi, par kuriem ziņots astmas klīniskos pētījumos

Pētnieciskā klīniskā pētījumā pacientiem ar smagu pastāvīgu astmu 0. nedēļā subkutāni tika ievadīta golimumaba sākumdeva (150% nozīmētās terapijas devas), bet turpmāk ik pēc 4 nedēļām laikā līdz 52. nedēļai subkutāni tika ievadīti 200 mg golimumaba, 100 mg golimumaba vai 50 mg golimumaba. Tika ziņots par astoņiem ļaundabīgas slimības gadījumiem kopējā golimumaba terapijas grupā (n = 230) un nevienu gadījumu placebo grupā (n = 79). Limfoma bija radusies 1 pacientam, nemelanomas ādas vēzis – 2 pacientiem, bet citas ļaundabīgas slimības – 5 pacientiem. Nebija specifiskas jebkādas ļaundabīgas slimības formas grupēšanās.

Placebo kontrolētajā šī pētījuma daļā saslimstība (95% TI) ar visām ļaundabīgām slimībām uz 100 pētījuma dalībnieku uzraudzības gadiem golimumaba grupā bija 3,19 (1,38, 6,28). Šajā pētījumā ar golimumabu ārstētiem pētījuma dalībniekiem saslimstība (95% TI) uz 100 pētījuma dalībnieku uzraudzības gadiem ar limfomu bija 0,40 (0,01, 2,20), ar nemelanomas ādas vēzi 0,79 (0,10, 2,86) un ar citām ļaundabīgām slimībām – 1,99 (0,64, 4,63). Pētījuma dalībniekiem placebo grupā saslimstība (95% TI) uz 100 novērošanas pacientgadiem ar šīm ļaundabīgajām slimībām bija 0,00 (0,00, 2,94). Šīs atrades nozīme nav zināma.

Neiroloģiskas komplikācijas

Pivotālo pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar novērošanas laika mediānu līdz 3 gadiem pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, tika novērota lielāka demielinizācijas sastopamība nekā pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās (> 1 un $< 3 \times$ virs normas augšējās robežas (NAR)) RA un PsA pētījumos radās līdzīgam pacientu īpatsvaram golimumaba un kontroles grupā (no 22,1% līdz 27,4% pacientu), bet AS un nr-aksiāla SpA pētījumā neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās radās vairāk ar golimumabu ārstētiem pacientiem (26,9c%) nekā kontroles grupas pacientiem (10,6%). RA un PsA pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas laika mediānu aptuveni 5 gadi vieglas ALAT līmeņa paaugstināšanās sastopamība pacientiem golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga. ČK pivotālo pētījumu kontrolētajās daļās par golimumaba indukciju ALAT nedaudz paaugstinājās (> 1 un $< 3 \times$ NAR) līdzīgam ar golimumabu ārstēto pacientu un kontroles grupas pacientu īpatsvaram (attiecīgi 8,0% un 6,9%). ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas ilguma mediānu aptuveni 2 gadi pacientu īpatsvars ar nelielu ALAT līmeņa paaugstināšanos bija 24,7% pacientu, kuri saņēma golimumabu ČK pētījuma uzturošās terapijas daļā.

RA un AS pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos ALAT līmeņa paaugstināšanās $\geq 5 \times$ NAR radās retāk, un biežāk bija novērojama pacientiem golimumaba terapijas grupā (no 0,4% līdz 0,9%) nekā pacientiem kontroles grupā (0,0%). Šī tendence netika novērota PsA pacientu grupā. RA, PsA un AS pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu 5 gadi ALAT līmeņa paaugstināšanās $\geq 5 \times$ NAR sastopamība golimumaba terapijas un kontroles grupas pacientiem bija līdzīga. Kopumā šāda līmeņa paaugstināšanās bija asimptomātiska, un patoloģija

mazinājās vai izzuda neatkarīgi no golimumaba terapijas turpināšanas un pārtraukšanas vai vienlaicīgi lietoto zāļu modificēšanas. nr-Aksiāla SpA pētījuma kontrolētajos un nekontrolētajos periodos (līdz 1 gadam) par tādiem gadījumiem nav ziņots. ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos par golimumaba indukciju ALAT līmenis $\geq 5 \times \text{NAR}$ paaugstinājās līdzīgam ar golimumabu ārstēto un ar placebo ārstēto pacientu īpatsvaram (attiecīgi 0,3% un 1,0%). ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas ilguma mediānu aptuveni 2 gadi pacientu īpatsvars ar ALAT līmeņa paaugstināšanos $\geq 5 \times \text{NAR}$ bija 0,8% pacientu, kuri saņēma golimumabu, ČK pētījuma uzturošās terapijas daļā.,

RA, PsA, AS un nr-aksiāla SpA pivotālajos pētījumos vienam pacientam RA pētījumā, kuram jau pirms terapijas bija aknu patoloģija un to veicinošas zāles un kas tika ārstēts ar golimumabu, radās neinfekciozs letāls hepatīts ar dzelti. Golimumaba kā veicinoša vai pastiprinoša faktora nozīmi nevar izslēgt.

Reakcijas ievadīšanas vietā

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos reakcijas ievadīšanas vietā radās 5,4% pacientu golimumaba terapijas grupā, salīdzinot ar 2,0% pacientu kontroles grupā. Antivielu klātbūtne pret golimumabu var palielināt reakciju risku injekcijas vietā. Vairums reakciju ievadīšanas vietā bija vieglas vai vidēji smagas, un biežākā izpausme bija apsārtums injekcijas vietā. Reakciju gadījumā injekcijas vietā parasti nebija nepieciešams pārtraukt zāļu lietošanu.

Kontrolētajos IIb un/vai III fāzes RA, PsA, AS, nr-aksiālas SpA, smagas pastāvīgas astmas un II/III fāzes ČK pētījumos nevienam pacientam golimumaba terapijas grupā neradās anafilaktiska reakcija.

Autoimūnās antivielas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos viena novērošanas gada laikā jauna ANA pozitīva reakcija (ar titru 1:160 vai lielāku) bija 3,5% pacientu golimumaba terapijas grupā un 2,3% pacientu kontroles grupā. Viena novērošanas gada laikā anti-dpDNS antivielu rašanās biežums pacientiem, kuriem pētījuma sākumā anti-dpDNS antivielu nebija, bija 1,1%.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajā pētījumā bez devu ierobežojošām toksiskām reakcijām intravenozi tika ievadītas atsevišķas devas līdz 10 mg/kg. Pārdozēšanas gadījumā pacientu ieteicams kontrolēt, vai nerodas jebkādas nevēlamu blakusparādību izpausmes vai simptomi un nekavējoties jāsāk atbilstoša simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēju nekrozes faktora alfa (TNF- α) inhibitori, ATĶ kods: L04AB06

GOBIVAZ ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Golimumabs ir cilvēka monoklonāla antiViela, kas ar augstu afinitāti veido stabilus kompleksus gan ar šķīstošo, gan ar transmembrāno bioloģiski aktīvo cilvēka TNF- α formu, novēršot TNF- α piesaistīšanos

pie tā receptoriem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pierādīts, ka golimumaba piesaistīšanās pie cilvēka TNF neitralizē TNF- α ierosinātu adhēzijas molekulu E selektīna, asinsvada šūnu adhēzijas molekulas (*vascular cell adhesion molecule*; VCAM)-1 un starpšūnu adhēzijas molekulas (*intercellular adhesion molecule*; ICAM)-1 ekspresiju uz cilvēka endotēlija šūnu virsmas. *In vitro* golimumabs inhibēja arī TNF ierosinātu interleikīna (IL)-6, IL-8 un granulocītu-makrofāgu kolonijstumulejošā faktora (GM-CSF) sekrēciju no cilvēka endotēlija šūnām.

Salīdzinot ar placebo grupām, tika novērota C-reaktīvā proteīna (CRP) līmeņa uzlabošanās, un, salīdzinot ar kontroles terapiju, terapija ar golimumabu izraisīja nozīmīgu IL-6, ICAM-1, matricas metaloproteināzes (MMP)-3 un asinsvadu endotēlija augšanas faktora (*vascular endothelial growth factor*; VEGF) līmeņa pazemināšanos serumā, salīdzinot ar terapijas sākumu. Bez tam RA un AS pacientiem pazeminājās TNF- α līmenis, bet PsA pacientiem pazeminājās IL-8 līmenis. Šīs izmaiņas tika novērotas pirmajā izmeklēšanā (4. nedēļā) pēc pirmreizējas golimumaba ievadīšanas un kopumā saglabājās līdz 24. nedēļai.

Klīniskā efektivitāte

Reimatoīdais artrīts

Golimumaba efektivitāte pierādīta trīs daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos vairāk nekā 1 500 pacientiem ≥ 18 gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, diagnosticētu saskaņā ar Amerikas Reimatoloģijas koledžas (ACR) kritērijiem vismaz 3 mēnešus pirms skrīninga. Pacienti bija vismaz 4 pietūkušas un 4 jutīgas locītavas. Golimumabs vai placebo subkutāni tika ievadīts ik pēc 4 nedēļām.

Pētījumā GO-FORWARD tika vērtēti 444 pacienti, kuriem bija aktīvs RA, neraugoties uz stabilu MTX devu vismaz 15 mg/nedēļā, un kas iepriekš nebija lietojuši nekādu anti-TNF līdzekli. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo + MTX, golimumabu 50 mg + MTX, golimumabu 100 mg + MTX vai golimumabu 100 mg + placebo. Pacienti, kuri saņēma placebo + MTX, pēc 24. nedēļas terapija tika nomainīta uz golimumabu 50 mg + MTX. 52. nedēļā pacienti pārgāja ilgtermiņa atklātajā pagarinājuma fāzē.

Pētījumā GO-AFTER tika vērtēti 445 pacienti, kas iepriekš bija lietojuši vienu vai vairākus anti-TNF līdzekļus adalimumabu, etanerceptu vai infliksimabu. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo, golimumabu 50 mg vai golimumabu 100 mg. Pacienti pētījuma laikā ļāva turpināt vienlaicīgi SMPRL terapiju ar MTX, sulfasalazīnu (SSZ) un/vai hidroksihlorohīnu (HCQ). Iepriekšējās anti-TNF terapijas pārtraukšanas iemesli, par kuriem ziņots, bija efektivitātes trūkums (58%), nepanesība (13%) un/vai iemesli, kas nebija saistīti ar drošumu vai efektivitāti (29%, vairumā gadījumu – finansiāli iemesli).

Pētījumā GO-BEFORE tika vērtēti 637 pacienti ar aktīvu RA, kuri nebija saņēmuši MTX un agrāk nebija ārstēti ar anti-TNF līdzekļiem. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo + MTX, golimumabu 50 mg + MTX, golimumabu 100 mg + MTX vai golimumabu 100 mg + placebo. 52. nedēļā pacienti pārgāja pētījuma ilgtermiņa atklātajā pagarinājuma fāzē, kuras laikā pacienti saņēma placebo + MTX, bet pacienti, kam bija vismaz viena jutīga vai pietūkusi locītava, tika pārcelti uz golimumaba 50 mg + MTX lietošanu.

Pētījumā GO-FORWARD paralēlie primārie mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars, kuri līdz 14. nedēļai sasniedza ACR 20 atbildes reakciju, un pēc Veselības vērtēšanas anketas (HAQ) noteikto stāvokļa uzlabošanās 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pētījumā GO-AFTER primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuri līdz 14. nedēļai sasniedza ACR 20 atbildes reakciju. Pētījumā GO-BEFORE paralēlie primārie mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars, kuri līdz 24. nedēļai sasniedza ACR 50 atbildes reakciju, un izmaiņas no sākotnējā stāvokļa pēc *van der Heijde* modificētās *Sharp* skalas (*vdH-S*) noteiktā vērtējumpunktu skaitā 52. nedēļā. Bez primārajiem mērķa kritērijiem tika veikts papildu vērtējums par golimumaba terapijas ietekmi uz artrīta pazīmēm un simptomiem,

rentgenoloģisku atbildes reakciju, fiziskām funkcijām un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti.

Pētījumā *GO-FORWARD* un *GO-BEFORE* līdz 104. nedēļai un pētījumā *GO-AFTER* līdz 24. nedēļai kopumā netika novērotas klīniski nozīmīgas efektivitātes mērījumu atšķirības, lietojot golimumaba 50 mg vai 100 mg devas lietošanas shēmu kombinācijā ar MTX. Visu RA pētījumu ilgtermiņa pagarinājuma fāzēs pacienti atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem var būt pārcelti uz golimumaba 50 mg un 100 mg devu lietošanu.

Pazīmes un simptomi

Galvenie uz *ACR* attiecīgie rezultāti, kas pētījumos *GO-FORWARD*, *GO-AFTER* un *GO-BEFORE* pēc golimumaba 50 mg devu lietošanas iegūti 14., 24. un 52. nedēļā, parādīti 2. tabulā un aprakstīti turpmāk. Atbildes reakcija tika novērota, veicot pirmos izmeklējumus (4. nedēļā) pēc pirmās golimumaba lietošanas.

Pētījumā *GO-FORWARD* no 89 pacientiem, kuri tika randomizēti, lai saņemtu golimumabu 50 mg + MTX, 104. nedēļā šādā veidā joprojām tika ārstēti 48 pacienti. No šiem pacientiem 104. nedēļā *ACR* 20/50/70 atbildes reakcija bija attiecīgi 40, 33 un 24 pacientiem. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotie *ACR* 20/50/70 atbildes reakcijas rādītāji bija līdzīgi.

GO-AFTER pētījumā pacientu īpatsvars, kuriem tika panākta *ACR* 20 atbildes reakcija, golimumaba grupā bija lielāks nekā placebo grupā neatkarīgi no faktoriem, kas norādīti kā vienas vai vairāku iepriekšējo anti-TNF terapijas pārtraukšanas iemesli.

2. tabula.

Galvenie efektivitātes rezultāti pētījumu *GO-FORWARD*, *GO-AFTER* un *GO-BEFORE* kontrolēto daļu laikā

	GO-FORWARD Aktīvs RA neraugoties uz MTX lietošanu		GO-AFTER Aktīvs RA, kas iepriekš ārstēts ar vienu vai vairākiem anti-TNF līdzekļiem		GO-BEFORE Aktīvs RA, ar MTX iepriekš nav ārstēts	
	Placebo + MTX	Golimumabs 50 mg + MTX	Placebo	Golimumabs50 mg	Placebo + MTX	Golimumabs50 m g + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Pacienti ar atbildes reakciju, % pacientu						
ACR 20						
14. nedēļā	33%	55%*	18%	35%*	NP	NP
24. nedēļā	28%	60%*	16%	31%* p = 0,002	49%	62%
52. nedēļā	NP	NP	NP	NP	52%	60%
ACR 50						
14. nedēļā	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NP	NP
24. nedēļā	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. nedēļā	NP	NP	NP	NP	36%	42%
ACR 70						
14. nedēļā	4%	14%, p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NP	NP
24. nedēļā	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. nedēļā	NP	NP	NP	NP	22%	28%

^a n = randomizēto pacientu skaits. Reālais vērtējamo pacientu skaits katrā vērtēšanas parametrā var mainīties atkarīgi no vērtēšanas laika.

* p ≤ 0,001.

NP: Nav piemērojams.

Pētījumā *GO-BEFORE* primārās analīzes rezultāti pacientiem ar vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu (salīdzinot golimumaba 50 vai 100 mg + MTX grupas ar MTX monoterapiju attiecībā uz *ACR 50*) 24. nedēļā nebija statistiski nozīmīgi ($p = 0,053$). 52. nedēļā kopējā populācijā pacientu īpatsvars golimumaba 50 mg + MTX grupā, kuri sasniegta *ACR* atbildes reakciju, kopumā bija lielāka, tomēr, salīdzinot ar MTX monoterapijas grupu, tā nozīmīgi neatšķīrās (skatīt 2. tabulu). Tika veiktas papildu analīzes norādītajās populācijas apakšgrupās pacientiem ar smagu, aktīvu un progresējošu RA. Salīdzinot ar kopējo populāciju, norādītajā populācijā novērotā golimumaba 50 mg + MTX iedarbība kopumā bija izteiktāka nekā MTX monoterapijas iedarbība.

GO-FORWARD un *GO-AFTER* pētījumā klīniski un statistiski nozīmīgu atbildes reakciju Slimības aktivitātes skalā (DAS)28 novēroja katrā iepriekš izvēlētajā laika brīdī 14. nedēļā un 24. nedēļā ($p \leq 0,001$). Pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar golimumabu, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, DAS28 atbildes reakcija saglabājās arī 104. nedēļā. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotās DAS28 atbildes reakcijas bija līdzīgas.

Pētījumā *GO-BEFORE* tika noteikta nozīmīga klīniska atbildes reakcija, kas definēta kā nepārtraukta sešus mēnešus ilga *ACR 70* atbildes reakcijas saglabāšanās. 52. nedēļā golimumaba 50 mg + MTX grupā nozīmīgu klīnisku atbildes reakciju sasniegta 15% pacientu, salīdzinot ar 7% pacientu placebo + MTX grupā ($p = 0,018$). No 159 pacientiem, kuri tika randomizēti golimumaba 50 mg + MTX saņemšanai, 104. nedēļā šādā veidā joprojām tika ārstēti 96 pacienti. No šiem pacientiem 104. nedēļā *ACR 20/50/70* atbildes reakcija bija attiecīgi 85, 66 un 53 pacientiem. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotie *ACR 20/50/70* atbildes reakcijas rādītāji bija līdzīgi.

Radiogrāfiska atbildes reakcija

Pētījumā *GO-BEFORE* strukturālo bojājumu pakāpes vērtēšanai tika izmantotas *vdH-S* skalas vērtējumpunktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, apvienotie radiogrāfiskās locītavu eroziju skaita un izmēru noteikšanas rezultāti un roku/plaukstu pēdu locītavu spraugas sašaurināšanās. Golimumaba 50 mg devu lietošanas galvenie rezultāti 52. nedēļā parādīti 3. tabulā.

Golimumaba terapijas grupā pacientu skaits, kuriem nebija jaunu eroziju vai *vdH-S* skalas kopējā vērtējumpunktu skaita (≤ 0) izmaiņu salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, bija ievērojami lielāks nekā kontroles grupā ($p = 0,003$). 52. nedēļā radiogrāfiski novērotais efekts saglabājās līdz 104. nedēļai (ieskaitot). Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai radiogrāfiski novērotais efekts bija līdzīgs.

3. tabula.

Pētījuma *GO-BEFORE* kopējā populācijā 52. nedēļā radiogrāfiskās vidējās (SN) *vdH-S* skalas kopējā vērtējumpunktu skaita izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli

	Placebo + MTX	Golimumabs 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Kopējais vērtējums		
Sākumā	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erozijas vērtējums		
Sākumā	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Locītavu spraugas sašaurinājuma vērtējums		
Sākumā	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n = randomizēto pacientu skaits.

* $p = 0,015$.

** p = 0,044.

Fiziskās funkcijas un ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

GO-FORWARD un GO-AFTER pētījumā fiziskās funkcijas un darbnespēja tika vērtēta kā atsevišķs mērķa kritērijs, izmantojot HAQ DI darbnespējas rādītāju. Šajos pētījumos 24. nedēļā, salīdzinot ar kontroli, golimumabam bija klīniski nozīmīga un statistiski ticama HAQ DI uzlabošanās, salīdzinot ar terapijas sākumu.

Pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar golimumabu, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, HAQ DI uzlabošanās saglabājās arī 104. nedēļā. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai HAQ DI noteiktā stāvokļa uzlabošanās bija līdzīga.

Pētījuma GO-FORWARD 24. nedēļā ar golimumabu ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo tika pierādīta klīniski un statistiski nozīmīga ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās (nosakot pēc SF-36 skalas fizisko spēju komponentes). Pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar golimumabu, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, SF-36 skalas fizisko spēju komponentes uzlabošanās saglabājās arī 104. nedēļā. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai ar SF-36 fizisko spēju komponentes uzlabošanās bija līdzīga. GO-FORWARD un GO-AFTER tika novērota statistiski nozīmīga noguruma vērtējuma uzlabošanās, kā noteikts pēc hroniskas saslimšanas terapijas-noguruma funkcionālā novērtējuma skalas (*functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale* – FACIT-F).

Psoriātiskais artrīts

Golimumaba drošums un efektivitāte 405 pieaugušajiem pacientiem ar aktīvu PsA (≥ 3 pietūkušas locītavas un ≥ 3 jutīgas locītavas), neraugoties uz nesteroido pretiekaisuma (NPL) vai SMPRL terapiju, tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (GO-REVEAL). Pacientiem šajā pētījumā PsA diagnoze bija vismaz 6 mēnešus un bija vismaz viegla ar psoriāzi saistīta slimība. Pētījumā tika iesaistīti pacienti ar visu formu psoriātisku artrītu, tai skaitā poliartikulāru artrītu bez reimatoīdiem mezgliņiem (43%), asimetrisku perifēro artrītu (30%), distālo starpfalangu locītavu artrītu (15%), spondilītu ar perifēru artrītu (11%) un *arthritis mutilans* (1%).

Netika iekļauti pacienti, kuriem iepriekš veikta terapija ar anti-TNF līdzekli. Ik pēc 4 nedēļām subkutāni tika ievadīts golimumabs vai placebo. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo, golimumabu 50 mg vai golimumabu 100 mg. Pēc 24. nedēļas placebo saņēmušie pacienti sāka lietot golimumabu 50 mg.

52. nedēļā pacienti uzsāka dalību nemaskētā, ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā. Aptuveni četrdesmit astoņi procenti pacientu turpināja lietot stabilas metotreksāta devas (≤ 25 mg/nedēļā). Paralēlie primārie mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars, kuriem 14. nedēļā bija panākta ACR 20 atbildes reakcija, un kopējās PsA modificētās vdH-S skalas rādītāju izmaiņas 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem.

Kopumā līdz 104. nedēļai netika novērotas klīniski nozīmīgas efektivitātes rādītāju atšķirības golimumaba 50 mg un 100 mg devu shēmās. Pacienti ilgtermiņa pagarinājuma fāzē atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem varēja pāriet uz golimumaba 50 mg un golimumaba 100 mg devu lietošanu.

Pazīmes un simptomi

Svarīgākie rezultāti 50 mg devai 14. un 24. nedēļā ir attēloti 4. tabulā un aprakstīti tālāk.

4. tabula.
Galvenie GO-REVEAL efektivitātes galarezultāti

	Placebo	Golimumabs 50 mg*
n ^a	113	146
Pacienti ar atbildes reakciju, % pacientu		
ACR 20		
14. nedēļā	9%	51%

	24. nedēļa	12%	52%
ACR 50			
	14. nedēļa	2%	30%
	24. nedēļa	4%	32%
ACR 70			
	14. nedēļa	1%	12%
	24. nedēļa	1%	19%
PASI^b 75^c			
	14. nedēļa	3%	40%
	24. nedēļa	1%	56%

* $p < 0,05$ visiem salīdzinājumiem.

^d n atspoguļo randomizētos pacientus; faktiskais pacientu skaits, kas bija vērtējami katram vērtēšanas parametram, dažādā laikā var atšķirties.

^e Psoriāzes skartā laukuma un smaguma pakāpes rādītājs (*Psoriasis Area and Severity Index*).

^f Pamatojoties uz pacientu apakškopu, kuriem pētījumā sākumā BSA pakāpe $\geq 3\%$, 79 pacienti (69,9%) placebo grupā un 109 (74,3%) pacienti golimumaba 50 mg grupā.

Atbildes reakciju novēroja pirmajā novērtējumā (4. nedēļā) pēc golimumaba lietošanas uzsākšanas. Līdzīga ACR 20 atbildes reakcija 14. nedēļā bija novērojama pacientiem ar šādu apakšgrupu PsA: poliartikulāru artrītu bez reimatoīdiem mezgliņiem un asimetrisku perifēru artrītu. Pacientu skaits ar citu apakšgrupu PsA bija pārāk mazs, lai iegūtu nozīmīgu novērtējumu. Golimumaba terapijas grupās novērotā atbildes reakcija pacientiem, kuri lietoja MTX, un tiem pacientiem, kuri MTX nelietoja, bija līdzīga. No 146 pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu golimumabu 50 mg devā, 70 pacienti joprojām saņēma to pašu ārstēšanu 104. nedēļā. No šiem 70 pacientiem 64, 46 un 31 pacientam bija attiecīgi ACR 20/50/70 atbildes reakcija. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotie ACR 20/50/70 atbildes reakcijas rādītāji bija līdzīgi.

14. un 24. nedēļā tika novērota arī statistiski nozīmīga atbildes reakcija pēc DAS28 ($p < 0,05$).

Pacientiem, kuri ārstēti ar golimumabu, 24. nedēļā novēroja psoriātiskā artrīta perifērās aktivitātes rādītāju uzlabošanos 24. nedēļā (piemēram, pietūkušu locītavu, sāpīgu/jutīgu locītavu skaita, daktilīta un entezīta).

Golimumaba terapija izraisīja nozīmīgu fizisko funkciju uzlabošanos, kā noteikts pēc HAQ DI, kā arī nozīmīgu ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanos, kā noteikts pēc SF-36 fiziskās un psihiskās komponentes kopējā vērtējumpunktu skaita. Pacientiem, kuri joprojām turpināja saņemt tādu pašu ārstēšanu ar golimumabu, kādai viņi tika randomizēti pētījuma sākumā, atbildes reakcija pēc DAS28 un HAQ bija saglabājusies līdz 104. nedēļai. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai DAS28 un ar HAQ DI atbildes reakcijas bija līdzīgas.

Rentģenoloģiskā atbildes reakcija

Strukturālos bojājumus abās plaukstās un pēdās novērtēja rentģenoloģiski, nosakot vdH-S vērtējumpunktu izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, modificējot atbilstoši PsA un papildinot ar plaukstu distālo starpfalangu (DIP) locītavu rādītājiem.

Ārstēšana ar golimumabu 50 mg devā salīdzinājumā ar placebo 24. nedēļā bija samazinājusi perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, ko noteica pēc kopējo modificēto vdH-S vērtējumpunktu izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem (vidējais aritmētiskais $\pm$ SN placebo grupā bija $0,27 \pm 1,3$, bet golimumaba grupā — $-0,16 \pm 1,3$; $p = 0,011$). No 146 pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu golimumabu 50 mg, 52. nedēļas rentģenoloģiskie dati bija pieejami par 126 pacientiem, no kuriem 77% nebija progresēšanas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. 104. nedēļā rentģenoloģiskie dati bija pieejami par 114 pacientiem, un 77% bija progresēšana, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai pacientu īpatsvars, kuriem netika novērota slimības progresēšana salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, bija līdzīgs.

Aksiāls spondilartrīts

Ankilozējošais spondilīts

Golimumaba drošums un efektivitāte 356 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu (kas definēts kā Bātas ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes rādītājs (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI) ≥ 4 un muguras sāpju kopējā VAS ≥ 4 skalā no 0 līdz 10 cm) tika vērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (GO-RAISE). Šajā pētījumā iesaistītajiem pacientiem bija aktīva slimība, neraugoties uz pašreiz vai iepriekš lietotu NPL vai SMPRL terapiju, un viņi iepriekš nebija lietojuši anti-TNF līdzekļus. Ik pēc 4 nedēļām subkutāni tika ievadīts golimumabs vai placebo. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo, golimumabu 50 mg vai golimumabu 100 mg un drīkstēja vienlaicīgi turpināt SMPRL terapiju (MTX, SSZ un/vai HCQ). Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem 14. nedēļā bija panākta Ankilozējošā spondilīta vērtēšanas pētījuma grupas (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group* – ASAS) 20 atbildes reakcija. Tika iegūti un analizēti placebo kontrolēti dati par efektivitāti līdz 24. nedēļai.

Galvenie rezultāti 50 mg devas grupā redzami 5. tabulā un ir aprakstīti zemāk. Kopumā golimumaba 50 mg un 100 mg devu grupās līdz 24. nedēļai netika novērotas klīniski nozīmīgas efektivitātes mērījumu atšķirības. Pacienti ilgtermiņa pagarinājuma fāzē atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem varēja pāriet uz golimumaba 50 mg un 100 mg devu lietošanu.

5. tabula.
Galvenie GO-RAISE efektivitātes galarezultāti

	Placebo	Golimumabs 50 mg*
n ^a	78	138
Pacienti ar atbildes reakciju, % pacientu		
ASAS 20		
14. nedēļā	22%	59%
24. nedēļā	23%	56%
ASAS 40		
14. nedēļā	15%	45%
24. nedēļā	15%	44%
ASAS 5/6		
14. nedēļā	8%	50%
24. nedēļā	13%	49%

* $p \leq 0,001$ visiem salīdzinājumiem.

^a n atspoguļo randomizētos pacientus; faktiskais pacientu skaits, kas bija vērtējami katram vērtēšanas parametram, dažādā laikā var atšķirties.

No pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, pacientu īpatsvars, kuriem laikā no 24. līdz 256. nedēļai tika novērota ASAS 20 un ASAS 40 atbildes reakcija, daļa bija līdzīga.

Statistiski nozīmīga atbildes reakcija, kā vērtēts pēc BASDAI 50, 70 un 90 ($p \leq 0,017$), bija novērojama arī 14. un 24. nedēļā. Galveno slimības aktivitātes mērījumu uzlabošanās tika novērota pirmajā vērtējumā (4. nedēļā) pēc pirmās golimumaba ievadīšanas un saglabājās līdz 24. nedēļai. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, BASDAI izmaiņu (salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) rādītāji laikā no 24. līdz 256. nedēļai bija līdzīgi. Konsekventa efektivitāte pacientiem bija novērojama neatkarīgi no SMPRL (MTX, sulfasalazīns un/vai hidroksihlorohīns) lietošanas, HLB-B27 antigēna vai CRP līmeņa pētījuma sākumā, kā novērtēts pēc ASAS 20 atbildes reakcijas 14. nedēļā.

Ārstēšana ar golimumabu izraisīja nozīmīgu fiziskās funkcijas uzlabošanos, kas tika novērtēta kā BASFI izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, 14. un 24. nedēļā. 14. un 24. nedēļā bija nozīmīgi uzlabojusies arī ar veselību saistītā dzīves kvalitāte, kā noteikts pēc SF-36 fiziskās komponentes vērtējumpunktiem. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 24. līdz 256. nedēļai fizisko funkciju un ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās bija līdzīga.

GO-AHEAD

Golimumaba lietošanas drošums un efektivitāte vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (GO-AHEAD) 197 pieaugušiem pacientiem ar smagu, aktīvu nr-aksiālu SpA (definēti kā tie pacienti, kuri atbilst aksiāla spondilartrīta ASAS klasifikācijas kritērijiem, bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas AS kritērijiem). Šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem bija aktīva slimība (definēta kā BASDAI ≥ 4 un muguras sāpju kopējā Vizuāli analogā skala (VAS) ≥ 4 , katrs skalā 0-10 cm), neskatoties uz notiekošu vai agrāku NPL terapiju, un iepriekš nebija ārstēti ar jebkādam bioloģiskām zālēm, piemēram, anti-TNF līdzekli. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo vai golimumabu 50 mg, ievadītu subkutāni ik pēc 4 nedēļām. 16. nedēļā pacienti sāka atklāto periodu, kurā visi pacienti līdz 48. nedēļai saņēma golimumabu 50 mg, ievadītu subkutāni ik pēc 4 nedēļām; efektivitāti vērtēja līdz 52. nedēļai, bet drošuma novērošana turpinājās līdz 60. nedēļai. Aptuveni 93% pacientu, kuri saņēma golimumabu atklātā pagarinājuma sākumā (16. nedēļā), turpināja to lietot līdz pētījuma beigām (52. nedēļā). Analizēja gan Visu ārstēto (*All Treated*, AT, N = 197) populāciju, gan populāciju ar Objektīvām iekaisuma pazīmēm (*Objective Signs of Inflammation*, OSI, N = 158, definēta kā paaugstināts CRO līmenis un/vai sakroiliāta pazīmes MRI sākotnējā stāvoklī). Līdz 16. nedēļai apkopoja un analizēja placebo kontrolētos efektivitātes datus. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuri 16. nedēļā sasniedza ASAS 20 atbildes reakciju. Galvenie rezultāti parādīti 6. tabulā un aprakstīti tālāk.

6. tabula.
Galvenie efektivitātes galarezultāti GO-AHEAD 16. nedēļā

Pazīmju un simptomu mazināšanās				
	Visa ārstētā populācija (AT)		Objektīvo iekaisuma pazīmju populācija (OSI)	
	Placebo	Golimumabs 50 mg	Placebo	Golimumabs 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Pacienti ar atbildes reakciju, % pacientu				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS daļēja remisija	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1.3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Iekaisuma nomākums sakroiliakālās(SI) locītavās, nosakot MRI				
	Placebo	Golimumabs 50 mg	Placebo	Golimumabs 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Vidējās SPARCC ^d MRI sakroiliakālās locītavas vērtējumpunktu izmaiņas	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^e n atspoguļo randomizētos un ārstētos pacientus.

^f Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skalas C reaktīvais proteīns (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein); AT-Placebo, N = 90; AT-golimumabs 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-golimumabs 50 mg, N = 71).

^g n atspoguļo pacientu skaitu sākotnējā stāvoklī un 16. nedēļas MRI datus.

^h SPARCC (Kanādas Spondilartrīta izpētes konsorcijs; Spondyloarthritis Research Consortium of Canada).

** p < 0,0001 golimumaba un placebo salīdzinājumam.

* p < 0,05 golimumaba un placebo salīdzinājumam.

Ar golimumabu 50 mg ārstētiem pacientiem 16. nedēļā novēroja statistiski nozīmīgu smaga, aktīva nr-aksiālā SpA pazīmju un simptomu mazināšanos, salīdzinot ar placebo (6. tabula). Uzlabošanas novēroja pirmajā izmeklējumā (4. nedēļā) pēc golimumaba lietošanas sākšanas. SPARCC

vērtējumpunktu skaits, noteikts MRI, ar golimumabu 50 mg ārstētiem pacientiem 16. nedēļā parādīja statistiski nozīmīgu SI locītavu iekaisuma mazināšanos, salīdzinot ar placebo (6. tabula). Arī sāpes, novērtētas ar Kopējo muguras sāpju un Nakts muguras sāpju VAS, kā arī slimības aktivitāte, noteikta ar ASDAS-C, ar golimumabu 50 mg ārstētiem pacientiem no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai, salīdzinot ar placebo, samazinājās statistiski nozīmīgi ($p < 0,0001$).

Ar golimumabu 50 mg ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri ārstēti ar placebo, statistiski nozīmīgi uzlabojās mugurkaulāja kustīgums, vērtējot ar BASMI (Bātas ankilozējošā spondilīta metroloģijas rādītāju; *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*), un fiziskās funkcijas, vērtējot ar BASFI ($p < 0,0001$). Ar golimumabu ārstētie pacienti izjuta nozīmīgi lielāku ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanos, vērtējot ar ASQoL, EQ-5D un fiziskajām un psihiskajām SF-36 komponentēm, kā arī nozīmīgi lielāku produktivitātes uzlabošanos, vērtējot pēc lielākā vispārējo darbaspējas traucējumu un aktivitātes traucējumu samazinājuma, kas noteikts WPAI aptaujā, nekā placebo saņēmušie pacienti.

Visiem iepriekš aprakstītajiem mērķa kritērijiem statistiski nozīmīgus rezultātus ieguva arī OSI populācijā 16. nedēļā.

Gan AT, gan OSI populācijā ar golimumabu 50 mg ārstētajiem pacientiem, kuri bija palikuši pētījumā 52. nedēļā, bija saglabāties 16. nedēļā novērotā pazīmju un simptomu samazināšanās un mugurkaulāja kustīguma, fizisko funkciju, dzīves kvalitātes un produktivitātes uzlabošanās.

GO-BACK

Golimumaba terapijas turpināšanas (nemainot vai samazinot zāļu lietošanas biežumu) vai terapijas pārtraukšanas efektivitāte un drošums tika salīdzināts pieaugušiem pacientiem (vecumā no 18 līdz 45 gadiem) ar aktīvu nr-axSpA, kuriem 10 mēnešus ilgas terapijas laikā ar vienu reizi mēnesī atklāti lietotu golimumabu (GO-BACK) bija panākta noturīga remisija. Sākoties pētījuma dubultmaskētās terapijas pārtraukšanas posmam, dalībai pētījumā piemērotie pacienti (kuriem līdz 4. mēnesim bija iestājusies klīniska atbildes reakcija un gan 7., gan 10. mēnesī slimība nebija aktīva (ASDAS indekss bija $< 1,3$)) tika randomizēti, lai turpinātu terapiju ar golimumabu katru mēnesi (pilnas terapijas shēma, $N = 63$), ar golimumabu ik pēc 2 mēnešiem (samazinātas terapijas shēma, $N = 63$) vai ar placebo katru mēnesi (terapijas pārtraukšana, $N = 62$); līdz aptuveni 12 mēnešiem.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem netika novērots slimības aktivitātes paasinājums. Pacienti, kuriem radās slimības paasinājums, t.i., divos secīgos vērtējumos ASDAS absolūtā vērtība bija $\geq 2,1$ vai salīdzinājumā ar 10. mēnesi (atklātā perioda beigās) vērtība pēc terapijas pārtraukšanas bija palielinājusies par $\geq 1,1$, atsāka golimumaba lietošanu katru mēnesī pētījuma atklātās atkārtotas terapijas fāzē, lai raksturotu klīnisko atbildes reakciju.

Klīniskā atbildes reakcija pēc dubultmaskētās terapijas pārtraukšanas

No 188 pacientiem ar neaktīvu slimību, kuri bija saņēmuši vismaz vienu dubultmaskētās terapijas devu, nozīmīgi ($p < 0,001$) lielākam pacientu īpatsvaram neradās slimības paasinājums, ja turpināja golimumaba lietošanu pilnas terapijas shēmā (84,1 %) vai samazinātas terapijas shēmā (68,3 %), salīdzinot ar terapijas pārtraukšanu (33,9 %) (7. tabula).

7. tabula.

Dalībnieku bez slimības paasinājuma īpatsvara analīze^a Pilnas analīzes kopas populācija (2. periods - dubultmaskēta terapija)

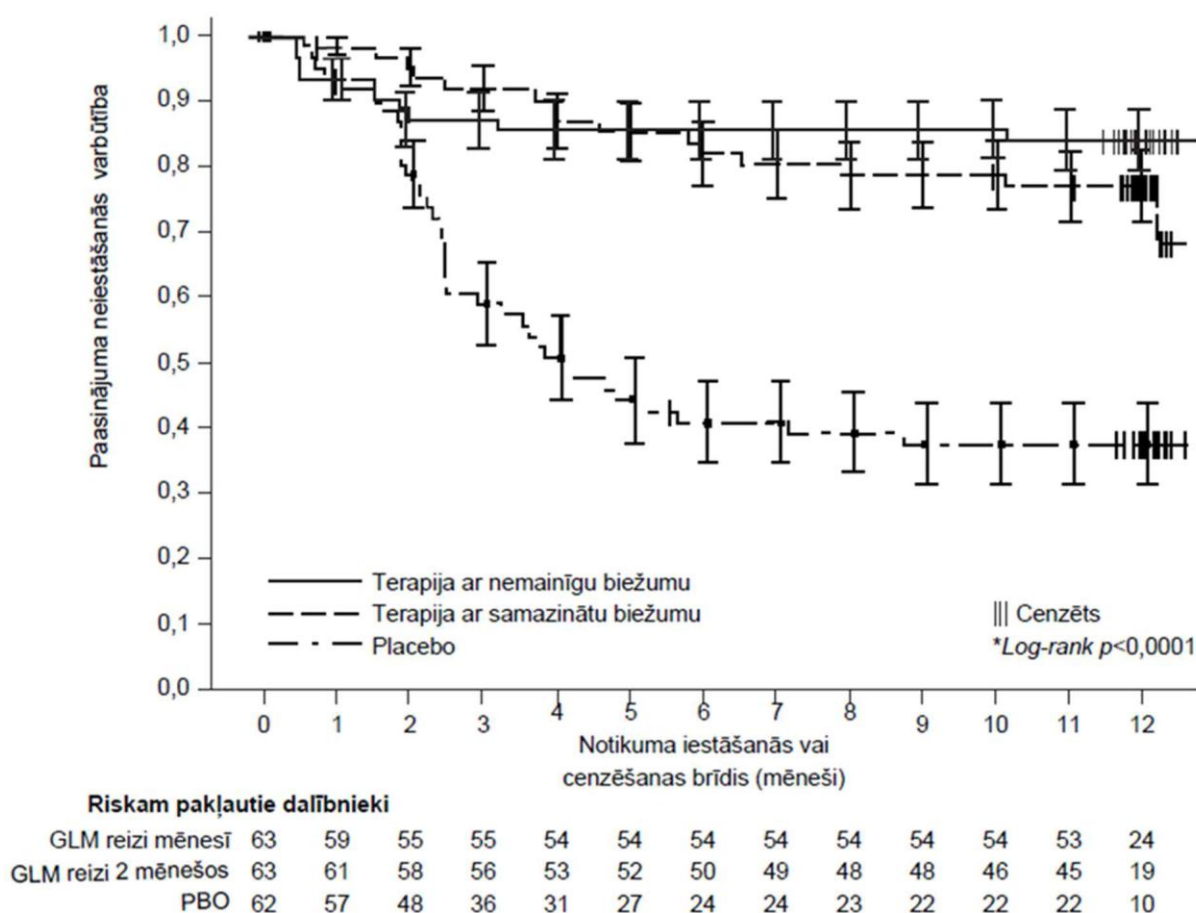
Terapija	n/N	%	Starpība % salīdzinājumā ar placebo	
			Novērtējums (95 % TI) ^b	p vērtība ^b
GLM s.c. vienu reizi mēnesī	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	$< 0,001$
GLM s.c. ik pēc 2 mēnešiem	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	$< 0,001$
Placebo	21/62	33,9		

Pilnas analīzes kopa ietver visus randomizētos dalībniekus, kuriem pētījuma 1. periodā slimība bija kļuvusi neaktīva un kuri bija saņēmuši vismaz vienu maskēto pētāmās terapijas devu.

- ^c Definēts kā ASDAS absolūtā vērtība divos secīgos vērtējumos $\geq 2,1$ vai vērtības palielināšanās par $\geq 1,1$ pēc terapijas pārtraukšanas salīdzinājumā ar 10. mēnesi (23. vizīti).
- ^d I tipa kļūdas rādītājs vairākkārtējos terapijas grupu salīdzinājumos (GLM s.c. vienu reizi mēnesī salīdzinājumā ar placebo un GLM s.c. ik pēc 2 mēnešiem salīdzinājumā ar placebo) tika kontrolēts, izmantojot secīgu hipotēžu pārbaudes procedūru (sākot ar statistiski nozīmīgākām atšķirībām). Atvasināts, pamatojoties uz stratificētu *Miettinen* un *Nurminen* metodi ar CRP līmeni (> 6 mg/l vai ≤ 6 mg/l) kā stratifikācijas faktoru. Dalībnieki, kas priekšlaicīgi pārtrauca dalību 2. periodā un pirms “paasinājuma”, tika uzskatīti par dalībniekiem ar “paasinājumu”.
N = dalībnieku kopējais skaits; n = dalībnieku skaits, kuriem nav paasinājuma; GLM = golimumabs; s.c. = subkutāni.

Laika līdz pirmajam paasinājumam atšķirības terapijas pārtraukšanas grupā un golimumaba terapijas grupās ir redzamas 1. attēlā (*log-rank* p vērtība ir $< 0,0001$ katram salīdzinājumam). Placebo grupā paasinājumi sāka rasties aptuveni 2 mēnešus pēc golimumaba lietošanas pārtraukšanas un lielākā daļa paasinājumu sākās 4 mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas (1. attēls).

1. attēls. Laika līdz pirmajam paasinājumam Kaplana-Meijera analīze



*Mērķa kritērijs nav koriģēts pēc vairākkārtēja salīdzinājuma. Stratificēts pēc CRP līmeņa (> 6 mg/l vai ≤ 6 mg/l). Paasinājums bija definēts kā ASDAS indeksa absolūtā vērtība divās secīgās vizītēs $\geq 2,1$ vai ASDAS indeksa pieaugums pēc terapijas pārtraukšanas par $\geq 1,1$ salīdzinājumā ar 10. mēnesi (23. vizīti). Dalībnieki, kuriem neradās paasinājums, tika cenzēti terapijas pilnīgas pārtraukšanas brīdī vai 2. perioda dubultmaskētās terapijas 13. mēnesī. Otrā perioda sākums atbilst Keiplena-Meijera analīzes 1. dienai pilnā analīzes kopā (FAS).

Klīniskā atbildes reakcija uz atkārtotu terapiju slimības paasinājuma gadījumā

Klīniskā atbildes reakcija bija definēta kā BASDAI uzlabošanās par ≥ 2 vai par ≥ 50 % salīdzinājumā ar vidējo vērtību no divām secīgām BASDAI vērtībām, kas bija noteiktas slimības paasinājuma laikā. No 53 pacientiem samazināta zāļu lietošanas biežuma vai terapijas pārtraukšanas grupās, kuriem bija apstiprināts slimības paasinājums, klīniskā atbildes reakcija uz golimumaba terapiju pirmo 3 mēnešu laikā radās 51 (96,2 %) dalībniekam, taču visus 3 mēnešus tā saglabājās mazākai daļai pacientu (71,7 %).

Čūlainais kolīts

Golimumaba efektivitāte tika vērtēta divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pieaugušiem pacientiem.

Indukcijas pētījumā (*PURSUIT-Induction*) vērtēja pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu čūlaino kolītu (*Mayo* punktu skaits no 6 līdz 12; endoskopijas apakšpunktu skaits ≥ 2), kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju vai tās nepanesamība vai kuri bija atkarīgi no kortikosteroīdiem. Pētījuma devas apstiprināšanas daļā 761 pacients tika randomizēts, lai saņemtu vai nu golimumabu 400 mg s.c. 0. nedēļā un 200 mg 2. nedēļā, golimumabu 200 mg s.c. 0. nedēļā un 100 mg 2. nedēļā, vai placebo s.c. 0. un 2. nedēļā. Vienlaicīgi bija atļauts lietot stabilas perorālas aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru devas. Šajā pētījumā golimumaba efektivitāti vērtēja līdz 6. nedēļai.

Uzturošās terapijas pētījuma (*PURSUIT-Maintenance*) rezultāti pamatojās uz 456 pacientu, kuri sasniedza klīnisku atbildes reakciju no iepriekšējās indukcijas terapijas ar golimumabu, vērtējumu. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu golimumabu 50 mg, golimumabu 100 mg vai placebo, kas tika ievadīti subkutāni ik pēc 4 nedēļām. Vienlaicīgi bija atļauts lietot stabilas perorālas aminosalicilātu un/vai imūnmodulatoru devas. Kortikosteroīdu deva bija pakāpeniski jāsamazina uzturošās terapijas sākumā. Šajā pētījumā golimumaba efektivitāti vērtēja līdz 54. nedēļai. Pacienti, kuri līdz 54. nedēļai bija piedalījušies uzturošās terapijas pētījumā, turpināja saņemt zāles pētījuma pagarinājumā, kurā efektivitāti vērtēja līdz 216. nedēļai. Efektivitātes vērtēšana pētījuma pagarinājumā pamatojās uz izmaiņām kortikosteroīdu lietošanā, ārsta vispārēju slimības aktivitātes novērtējumu (*Physician's Global Assessment (PGA) of disease activity*) un dzīves kvalitātes uzlabošanos, vērtējot pēc iekaisīgas zarnu slimības aptaujas (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ*).

8. tabula.

Galvenie efektivitātes galarezultāti *PURSUIT- Induction* un *PURSUIT – Maintenance* pētījumā

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Golimumabs 200/100 mg N = 253	
Pacientu īpatsvars			
Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju 6. nedēļā ^a	30%	51%**	
Pacienti ar klīnisku remisiju 6. nedēļā ^b	6%	18%**	
Pacienti ar dzīstošu gļotādu 6. nedēļā ^c	29%	42%**	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Golimumabs 50 mg N = 151	Golimumabs 100 mg N = 151
Pacientu īpatsvars			
Atbildes reakcijas saglabāšanās (pacienti ar klīnisku atbildes reakciju līdz 54. nedēļai) ^e	31%	47%*	50%**
Ilgstoša remisija (pacienti ar klīnisku remisiju gan 30., gan 54. nedēļā) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = pacientu skaits.

** $p \leq 0,001$.

* $p \leq 0,01$.

^h Definēta kā *Mayo* punktu skaita samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, par $\geq 30\%$ un ≥ 3 punktiem vienlaikus ar rektālās asiņošanas apakšpunktu skaita samazināšanos par ≥ 1 vai rektālās asiņošanas apakšpunktu skaits 0 vai 1.

- ⁱ Definēta kā *Mayo* punktu skaits ≤ 2 nevienam individuālajam apakšpunktam nepārsniedzot > 1 .
- ^j Definēta kā 0 vai 1 *Mayo* punktu skaits endoskopijas apakšpunktu skaitā.
- ^k Tikai golimumaba indukcija.
- ^l Pacienti ar ČK slimības aktivitāti tika vērtēti pēc daļēja *Mayo* punktu skaitu ik pēc 4 nedēļām (atbildes reakcijas zudumu apstiprināja endoskopijā). Tādēļ pacients, kuram saglabājās atbildes reakcija, bija pastāvīgas klīniskas atbildes reakcijas stāvoklī katrā izmeklējumā līdz 54. nedēļai.
- ^m Pacients, kuram remisija bijusi gan 30., gan 54. nedēļā (bez atbildes reakcijas zuduma pazīmēm kādā brīdī līdz 54. nedēļai), lai sasniegtu ilgstošu remisiju.
- ⁿ No pacientiem, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 80 kg, pacientu īpatsvars, kuri saņēma 50 mg uzturošo terapiju un kuriem bija ilgstoša klīniska remisija, bija lielāks nekā no pacientiem, kuri saņēma placebo.

Ilgstošu gļotādas sadzīšanu (pacienti, kuriem gļotāda bija sadzījusī gan 30. gan 54. nedēļā) 50 mg grupā (42%, nominālā $p < 0,05$) un 100 mg grupā (42%, $p < 0,005$) ar golimumabu ārstētiem pacientiem konstatēja biežāk nekā pacientiem placebo grupā (27%).

No 54% pacientu (247/456), kuri *PURSUIT-Maintenance* pētījuma sākumā vienlaicīgi saņēma kortikosteroīdus, pacientu īpatsvars, kuriem saglabājās klīniska atbildes reakcija līdz 54. nedēļai un vienlaicīgi nesaņēma kortikosteroīdus 54. nedēļā, 50 mg grupā (38%, 30/78) un 100 mg grupā (30%, 25/82) bija lielāks nekā placebo grupā (21%, 18/87). Pacientu īpatsvars, kuri bija pārtraukuši kortikosteroīdu lietošanu līdz 54. nedēļai, bija lielāks 50 mg grupā (41%, 32/78) un 100 mg grupā (33%, 27/82) nekā placebo grupā (22%, 19/87). Pacienti, kuri iesaistījās pētījuma pagarinājumā, kopumā līdz 216. nedēļai saglabājās kortikosteroīdus nelietojošo pacientu īpatsvars.

Pacienti, kuri *PURSUIT - Induction* pētījumā nerasniedza klīnisku atbildes reakciju 6. nedēļā, saņēma golimumabu 100 mg ik pēc 4 nedēļām *PURSUIT-Maintenance* pētījumā. 14. nedēļā 28% no šiem pacientiem sasniedza atbildes reakciju, kas definēta kā daļējs *Mayo* vērtējums (samazinājās par ≥ 3 punktiem salīdzinājumā ar indukcijas sākumu). 54. nedēļā klīniskie rezultāti, kas novēroti šiem pacientiem, bija līdzīgi klīniskajiem rezultātiem, par kuriem ziņoja pacienti, kuri 6. nedēļā sasniedza klīnisku atbildes reakciju.

6. nedēļā golimumabs nozīmīgi uzlaboja dzīves kvalitāti, nosakot pēc slimībai specifiskā mērījuma – IBDQ (iekaisīgas zarnu slimības anketa) – izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Pacienti, kuri saņēma golimumaba uzturošo terapiju, dzīves kvalitātes uzlabošanās, nosakot pēc IBDQ, saglabājās līdz 54. nedēļai.

Aptuveni 63% pacientu, kas pētījuma pagarinājuma sākumā (56. nedēļa) saņēma golimumabu, turpināja saņemt šīs zāles līdz pat pētījuma beigām (pēdējā golimumaba lietošanas reize 212. nedēļā).

Imūngenitāte

Ārstēšanas ar golimumabu laikā var attīstīties antivielas pret golimumabu. Antivielu pret golimumabu veidošanās var būt saistīta ar samazinātu golimumaba sistēmisko iedarbību, bet acīmredzama antivielu attīstības korelācija ar efektivitāti nav novērota.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas golimumaba subkutānas ievadīšanas veseliem cilvēkiem vai pacientiem ar RA vidējais laiks (T_{max}) līdz maksimālas koncentrācijas serumā sasniegšanai bija no 2 līdz 6 dienām. Pēc subkutānas 50 mg golimumaba ievadīšanas veseliem cilvēkiem vidējā $\pm$ standartnovirze maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) bija $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$.

Pēc vienas 100 mg subkutānas injekcijas golimumaba uzsūkšanās no augšdelma, vēdera un augšstilba bija līdzīga, un vidējā absolūtā biopieejamība bija 51%. Tā kā golimumabam pēc subkutānas ievadīšanas piemīt aptuveni devai proporcionāla FK, sagaidāms, ka golimumaba 50 mg un 200 mg devu biopieejamība būs līdzīga.

Izkliede

Pēc vienreizējas golimumaba intravenozas ievadīšanas vidējais izkliedes tilpums bija 115 ± 19 ml/kg.

Eliminācija

Tika aplēsts, ka golimumaba sistēmiskais klīrenss bija $6,9 \pm 2,0$ ml/dienā/kg. Terminālais eliminācijas pusperiods veselīgiem cilvēkiem bija aptuveni 12 ± 3 dienas, un līdzīgas vērtības tika novērotas pacientiem ar RA, PsA, AS vai ČK.

Ik pēc 4 nedēļām pacientiem ar RA, PsA vai AS subkutāni ievadot 50 mg golimumaba, koncentrācija serumā sasniedza līdzsvara stāvokli 12. nedēļā. Lietojot vienlaicīgi ar MTX, terapija ar 50 mg subkutāni ik pēc 4 nedēļām radīja šādu vidējo ($\pm$ standartnovirze) līdzsvara koncentrāciju serumā pirms nākamās devas ievadīšanas: RA pacientiem ar aktīvu RA, neraugoties uz MTX terapiju, $0,6 \pm 0,4$ µg/ml, pacientiem ar aktīvu PsA – aptuveni $0,5 \pm 0,4$ µg/ml un pacientiem ar AS – aptuveni $0,8 \pm 0,4$ µg/ml. Pēc subkutānas 50 mg golimumaba ievadīšanas vienu reizi 4 nedēļās vidējā golimumaba līdzsvara koncentrācija serumā pirms nākamās devas ievadīšanas pacientiem ar nr-aksiālo SpA bija līdzīga tai, kas novērota pacientiem ar AS.

Pacientiem ar RA, PsA vai AS, kuri vienlaicīgi nelietoja MTX, golimumaba līdzsvara koncentrācija pirms nākamās devas ievadīšanas bija par aptuveni 30% mazāka nekā pacientiem, kuri golimumabu lietoja vienlaicīgi ar MTX. Ierobežotam skaitam RA pacientu, kas ārstēti, 6 mēnešus subkutāni ievadot golimumabu, vienlaicīga MTX lietošana samazināja golimumaba šķietamo klīrensu par aptuveni 36%. Tomēr populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vienlaicīga NPL, perorālo kortikosteroīdu vai sulfasalazīna lietošana golimumaba šķietamo klīrensu neietekmēja.

Pēc 200 mg un 100 mg golimumaba indukcijas devām attiecīgi 0. un 2. nedēļā un 50 mg vai 100 mg golimumaba uzturošām devām subkutāni pēc tam ik pēc 4 nedēļām pacientiem ar ČK, golimumaba koncentrācija serumā sasniedza līdzsvara stāvokli aptuveni 14 nedēļas pēc terapijas sākuma. Ārstēšana ar 50 mg vai 100 mg golimumaba subkutāni ik pēc 4 nedēļām uzturošās terapijas periodā izraisīja aptuveni attiecīgi $0,9 \pm 0,5$ µg/ml un $1,8 \pm 1,1$ µg/ml vidējo līdzsvara stāvokļa minimālo koncentrāciju serumā.

ČK pacientiem, kuri tika ārstēti ar 50 mg vai 100 mg golimumaba subkutāni ik pēc 4 nedēļām, vienlaicīgai imūnmodulatoru lietošanai nebija nozīmīgas ietekmes uz minimālo golimumaba līmeni līdzsvara stāvoklī.

Pacientiem, kuriem radās antivielas pret golimumabu, kopumā bija maza golimumaba līdzsvara koncentrācija serumā pirms nākamās devas ievadīšanas (skatīt 5.1 apakšpunktā).

Linearitāte

Pacientiem ar RA pēc vienas intravenozi ievadītas devas intervālā no 0,1 līdz 10,0 mg/kg golimumabam bija aptuveni devai proporcionāla farmakokinētika. Pēc vienas s.c. devas veselām pētāmām personām devai aptuveni proporcionālu farmakokinētiku konstatēja arī devu robežās no 50 mg līdz 400 mg.

Ķermeņa masas ietekme uz farmakokinētiku

Golimumaba šķietamajam klīrensam bija tendence palielināties līdz ar ķermeņa masas palielināšanos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Nav veikti pētījumi par golimumaba mutagenitāti, dzīvnieku fertilitātes pētījumi un ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumi.

Fertilitātes un vispārējo reproduktīvo funkciju pētījumos ar pelēm, izmantojot analogisku antivielu, kas

selektīvi nomāc peles TNF α funkcionālo aktivitāti, mazinājās to peļu skaits, kam iestājās grūsnība. Nav zināms, vai šo atradi izraisa ietekme uz tēviņiem un/vai mātītēm. Attīstības toksicitātes pētījumā ar pelēm pēc šādas analogiskās antivielas ievadīšanas un *Macaca fascicularis* pēc golimumaba ievadīšanas netika iegūti pierādījumi par toksisku ietekmi uz mātīti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Sorbīts (E420)
L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
Poloksamērs 188
Ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
Pildspalvveida pilnšļirci uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Gobivaz drīkst uzglabāt temperatūrā līdz 25°C vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz kartona. Jaunais derīguma termiņš jāuzraksta uz kartona iepakojuma (līdz 30 dienām pēc izņemšanas no ledusskapja).

Gobivaz nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī pēc tam, kad tas uzglabāts istabas temperatūrā. Ja Gobivaz uzglabāts istabas temperatūrā ilgāk par 30 dienām, tas jāiznīcina.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Gobivaz 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

1 ml šķīdums pildspalvveida pilnšļircē, ko veido šļirce (1. tipa stikls) ar piestiprinātu adatu (nerūsējošs tērauds) un adatas aizsargapvalku. Gobivaz ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 pildspalvveida pilnšļirci, un vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 3 (3 iepakojumi pa 1) pildspalvveida pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Gobivaz tiek izplatīts vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļircē. Katram iepakojumam pievienota lietošanas instrukcija, kurā pilnīgi aprakstīta pildspalvveida pilnšļirces lietošana. Pēc pildspalvveida pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, pagaidot 30 minūtes pirms Gobivaz ievadīšanas. Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sakratīt.

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens un var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. Šādi izskatās daudzi proteīnus saturoši šķīdumi. Gobivaz nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Vispusīgi norādījumi par Gobivaz sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu ar pildspalvveida pilnšļirci

sniegti lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1988/005 1 pildspalvveida pilnšļirce
EU/1/25/1988/006 3 pildspalvveida pilnšļirces

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 17. novembrī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islande

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islande

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Izglītojošā programma ietver Pacienta kartīti, kas jāizsniedz pacientam. Kartīte paredzēta gan kā atgādinājums reģistrēt konkrētu pārbaudi datumus un iznākus, gan kā palīglīdzeklis specifiskas informācijas apmaiņai starp pacientu un viņu ārstējošo(-iem) veselības aprūpes speciālistu(-iem) par notiekošo ārstēšanu ar šīm zālēm.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCES KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GOBIVAZ 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena 0,5 ml pildspalvveida pilnšīrce satur 50 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, poloksamērs 188, ūdens injekcijām. **Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
1 pildspalvveida pilnšīrce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pirms lietošanas pildspalvveida pilnšīrci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

EXP, ja uzglabāts istabas temperatūrā _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1988/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

GOBIVAZ 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA KASTĪTE, KAS SASTĀV NO 3 BLISTERIEPAKOJUMIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GOBIVAZ 50 mg
šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena 0,5 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, poloksamērs 188, ūdens injekcijām. **Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
Vairāku kastīšu iepakojums: 3 (3 iepakojumi pa 1) pildspalvveida pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pirms lietošanas pildspalvveida pilnšļirci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Advanz Pharma Limited

Unit 17 Northwood House

Northwood Crescent

Dublin 9

D09 V504

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1988/002 (3 iepakojumi, katrs satur 1 pildspalvveida pilnšļirci)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

GOBIVAZ 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES MARĶĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

GOBIVAZ 50 mg šķīdums injekcijām
golimumab
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĻIRCES KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GOBIVAZ 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena 0,5 ml pilnšļirce satur 50 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, poloksamērs 188, ūdens injekcijām. **Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē
1 pilnšļirce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pirms lietošanas pilnšļirci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
EXP, ja uzglabāts istabas temperatūrā _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1988/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

GOBIVAZ 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA KASTĪTE, KAS SASTĀV NO 3 BILSTERIEPAKOJUMIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GOBIVAZ 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena 0,5 ml pilnšļirce satur 50 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, poloksamērs 188, ūdens injekcijām. **Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

Vairāku kastīšu iepakojums: 3 (3 iepakojumi pa 1) pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pirms lietošanas pilnšļirci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1988/004 (3 iepakojumi, katrs satur 1 pilnšļirci)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

GOBIVAZ 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCES MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

GOBIVAZ 50 mg
injekcija
golimumab
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCES KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GOBIVAZ 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 1 ml pildspalvveida pilnšīrce satur 100 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, poloksamērs 188, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
1 pildspalvveida pilnšīrce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pirms lietošanas pildspalvveida pilnšīrci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
EXP, ja uzglabāts istabas temperatūrā _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1988/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

GOBIVAZ 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS, KAS SASTĀV NO 3 BLISTERIEPAKOJUMIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GOBIVAZ 100 mg
šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 1 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 100 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, poloksamērs 188, ūdens injekcijām. **Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
Vairāku kastīšu iepakojums: 3 (3 iepakojumi pa 1) pildspalvveida pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pirms lietošanas pildspalvveida pilnšļirci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1988/006 (3 iepakojumi, katrs satur 1 pildspalvveida pilnšļirci)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

GOBIVAZ 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

GOBIVAZ 100 mg šķīdums injekcijām
golimumab
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĪRCES KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GOBIVAZ 100 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 1 ml pilnšīrce satur 100 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, poloksamērs 188, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē
1 pilnšīrce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pirms lietošanas pilnšīrci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
EXP, ja uzglabāts istabas temperatūrā _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1988/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

GOBIVAZ 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS, KAS SASTĀV NO 3 BLISTERIEPAKOJUMIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GOBIVAZ 100 mg
šķīdums injekcijām pilnšļircē
golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 1 ml pilnšļirce satur 100 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, poloksamērs 188, ūdens injekcijām. **Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

Vairāku kastīšu iepakojums: 3 (3 iepakojumi pa 1) pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pirms lietošanas pilnšļirci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1988/008 (3 iepakojumi, katrs satur 1 pilnšļirci)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

GOBIVAZ 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCES MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

GOBIVAZ 100 mg
injekcija
golimumab
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

GOBIVAZ Pacienta kartīte

Šī Pacienta kartīte satur svarīgu drošuma informāciju, kas Jums jāzina pirms GOBIVAZ terapijas un tās laikā.

Parādiet šo kartīti visiem ārstiem, kas iesaistīti Jūsu ārstēšanā.

1. Infekcijas

GOBIVAZ lietošanas laikā Jums daudz vieglāk var rasties infekcijas slimības. Infekcijas slimības var progresēt daudz ātrāk un būt daudz smagākas. Turklāt no jauna var rasties dažas infekcijas, kas Jums jau bijušas.

1.1 Pirms GOBIVAZ terapijas sākšanas

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir infekcija. Jūs nedrīkst ārstēt ar GOBIVAZ, ja Jums ir tuberkuloze (TB) vai kāda cita smaga infekcija.
- Jums jāveic tuberkulozes izmeklējumi. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, vai Jums jebkad ir bijusi tuberkuloze un vai esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kuram bijusi tuberkuloze. Palūdziet savu ārstu zemāk pierakstīt pēdējā tuberkulozes izmeklējuma veidu un datumu:
Izmeklējums _____ Izmeklējums _____
Datums _____ Datums _____
Rezultāts _____ Rezultāts _____
- Pastāstiet savam ārstam, ja zināt vai Jums ir aizdomas, ka esat B hepatīta vīrusa nēsātājs.

1.2 GOBIVAZ terapijas un pēcterapijas laikā

- Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja rodas infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, nogurums, (pastāvīgs) klepus, elpas trūkums vai gripai līdzīgi simptomi, novājināšanās, svīšana naktī, caureja, brūces, zobu bojājumi un dedzināšanas sajūta urinēšanas laikā.

2. Grūtniecība un vakcinēšana

Ja saņēmat GOBIVAZ, kad bijāt grūtniece, svarīgi par to informēt bērna ārstu, pirms Jūsu bērns saņem jebkādu vakcīnu. Jūsu bērns nedrīkst saņemt “dzīvu vakcīnu”, piemēram, BCG (lieto tuberkulozes profilaksei) 6 mēnešus pēc Jūsu pēdējās GOBIVAZ ievadīšanas grūtniecības laikā.

3. GOBIVAZ ievadīšanas datumi

1. zāļu ievadīšana: _____

Nākamās ievadīšanas reizes: _____

Ir svarīgi, ka Jūs un ārsts reģistrējat zāļu nosaukumu un sērijas numuru.

4. Cita informācija

Pacienta vārds, uzvārds: _____ Ārsta vārds, uzvārds: _____ Ārsta tālrunis: _____

- Lūdzu, pārliecinieties, ka visu veselības aprūpes speciālistu apmeklējuma laikā esat paņēmis līdzi arī visu citu Jūsu lietoto zāļu sarakstu.
- Saglabājiet šo kartīti 6 mēnešus pēc pēdējās GOBIVAZ ievadīšanas reizes, jo nevēlamas blakusparādības var rasties vēl ilgi pēc pēdējās GOBIVAZ devas ievadīšanas reizes.
- Pirms sākat lietot šīs zāles, uzmanīgi izlasiet GOBIVAZ lietošanas instrukciju.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

GOBIVAZ 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē golimumab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Ārsts Jums izsniegs arī Pacienta kartīti, kurā ir svarīga drošuma informācija, kas Jums jāzina pirms GOBIVAZ lietošanas sākšanas un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir GOBIVAZ un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms GOBIVAZ lietošanas
3. Kā lietot GOBIVAZ
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt GOBIVAZ
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir GOBIVAZ un kādam nolūkam tās lieto

GOBIVAZ satur aktīvo vielu, ko sauc par golimumabu.

GOBIVAZ pieder pie zāļu grupas, ko sauc par “TNF blokatoriem”. Pieaugušajiem to lieto šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts,
- psoriātiskais artrīts,
- aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma,
- čūlainais kolīts.

Bērniem vecumā no 2 gadiem GOBIVAZ tiek lietots, lai ārstētu poliartikulāru juvenilu idiopātisku artrītu.

GOBIVAZ darbojas, pārtraucot proteīna, ko sauc par “audzēju nekrozes faktoru alfa” (TNF- α), darbību. Šis proteīns organismā iesaistīts iekaisuma norisēs, un tā bloķēšana var mazināt iekaisumu.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība. Ja Jums ir aktīvs reimatoīdais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums var nozīmēt GOBIVAZ, kas būs jālieto kombinācijā ar citām zālēm, ko sauc par metotreksātu, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- palēninātu Jūsu kaulu un locītavu bojājumu attīstību,
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas parasti noris vienlaikus ar ādas iekaisuma slimību psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātiskais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums var nozīmēt GOBIVAZ, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- palēninātu bojājumu rašanos kaulos un locītavās,
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma ir mugurkaula iekaisuma slimības. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums var nozīmēt GOBIVAZ, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir zarnu iekaisuma slimība. Ja Jums ir čūlainais kolīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, slimības ārstēšanai Jums nozīmēs GOBIVAZ.

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts ir iekaisīga slimība, kas izraisa bērniem locītavu sāpes un pietūkumu. Ja Jums ir poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums nozīmēs GOBIVAZ kombinācijā ar metotreksātu, lai ārstētu šo slimību.

2. Kas Jums jāzina pirms GOBIVAZ lietošanas

Nelietojiet GOBIVAZ šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret golimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir tuberkuloze (TB) vai kāda cita smaga infekcijas slimība;
- Ja Jums ir mērena vai smaga sirds mazspēja.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms GOBIVAZ lietošanas pārrunājiet to ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms GOBIVAZ lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Infekcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums jau ir vai GOBIVAZ lietošanas laikā, vai pēc tā lietošanas rodas infekcijas simptomi. Infekcijas simptomi ir drudzis, klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, caureja, brūces, zobu problēmas vai dedzināšanas sajūta urinējot.

- GOBIVAZ lietošanas laikā infekcijas Jums var rasties daudz vieglāk.
- Infekcijas slimības var progresēt daudz ātrāk un būt daudz smagākas. Turklāt no jauna var rasties kādas Jums jau bijušas infekcijas slimības.

Tuberkuloze (TB)

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas tuberkulozes simptomi.

Tuberkulozes simptomi ir pastāvīgs klepus, novājināšana, nogurums, drudzis vai svīšana naktī.

- Pacientiem, kuri ārstēti ar GOBIVAZ, ziņots par tuberkulozes gadījumiem, retos gadījumos pat pacientiem, kuri tika ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi. Ārsts veiks izmeklējumus, lai noskaidrotu, vai Jums nav tuberkulozes. Šos izmeklējumus ārsts atzīmēs Jūsu Pacienta kartītē.
- Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai esat nonācis ciešā saskarē

- ar kādu, kuram ir vai ir bijusi tuberkuloze.
- Ja ārsts uzskatīs, ka ir tuberkulozes risks, pirms GOBIVAZ terapijas sākšanas Jūs varat tikt ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi.

B hepatīta vīruss (HBV)

- Ja esat B hepatīta vīrusa nēsātājs vai ja Jums agrāk bijusi B hepatīta vīrusa infekcija, pirms GOBIVAZ ievadīšanas pastāstiet par to savam ārstam.
- Ja Jums šķiet, ka varat būt pakļauts B hepatīta vīrusa infekcijas iegūšanas riskam, pastāstiet par to savam ārstam.
- Jūsu ārstam jāveic Jūsu pārbaude attiecībā uz B hepatīta vīrusa infekciju.
- Ārstēšana ar TNF blokatoriem, piemēram, GOBIVAZ, pacientiem, kas ir B hepatīta vīrusa nēsātāji, var izraisīt šī vīrusa reaktivizēšanos, kas dažos gadījumos var būt bīstami dzīvībai.

Invazīvas sēnīšu infekcijas

Ja esat dzīvojis vai ceļojis apvidos, kur bieži sastopamas specifisku sēnīšu veidu izraisītas infekcijas, kas var skart plaušas vai citas ķermeņa daļas (sauc par histoplazmozi, kokcidioidomikozī vai blastomikozī), nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Vaicāiet savam ārstam, ja nezināt, vai šīs sēnīšu infekcijas ir bieži sastopamas apvidū, kurā dzīvojāt vai ceļojāt.

Vēzis un limfoma

Pirms GOBIVAZ lietošanas sākšanas pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz ir noteikta limfomas (viena veida asins vēža) vai kāda cita veida vēža diagnoze.

- GOBIVAZ vai cita TNF blokatora lietošanas laikā Jums var palielināties limfomas vai cita veida vēža rašanās risks.
- Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu un citām iekaisuma slimībām, kuriem slimība ir bijusi ilga, limfomas rašanās risks var būt lielāks par vidējo risku.
- Starp bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem, kuri lietoja TNF blokatorus, ir bijuši vēža gadījumi, tai skaitā arī neparastas vēža formas, kuru rezultātā dažkārt iestājās nāve.
- Retos gadījumos pacientiem pēc citu TNF blokatoru lietošanas atklāta specifiska un smaga limfoma, ko sauc par hepatosplenisko T šūnu limfomu. Vairums šo pacientu bija pusaudži un jauni pieauguši vīrieši. Šis vēža paveids parasti izraisīja nāvi. Gandrīz visi šie pacienti bija saņēmuši arī zāles, ko sauc par azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu. Pastāstiet ārstam, ja kopā ar GOBIVAZ lietojat arī azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu.
- Pacientiem ar pastāvīgu astmu, hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kā arī kaislīgiem smēķētājiem GOBIVAZ terapijas gadījumā var būt palielināts vēža risks. Ja Jums ir smaga pastāvīga astma, HOPS vai esat kaislīgs smēķētājs, Jums ir jāapspriež ar savu ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoru Jums ir piemērota.
- Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar golimumabu, attīstījās noteikti ādas vēža veidi. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas jebkādas ādas izskata vai augšanas izmaiņas.

Sirds mazspēja

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas jauni vai pasliktinās jau esoši sirds mazspējas simptomi. Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju pietūkšana.

- TNF blokatoru, ieskaitot GOBIVAZ, lietošanas laikā ziņots par sastrēguma sirds mazspējas rašanos vai stāvokļa pasliktināšanos. Dažos gadījumos pacients nomira.
- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un tiek ārstēti ar GOBIVAZ, ārstam Jūs rūpīgi jānovēro.

Nervu sistēmas slimība

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz noteikta demielinizējošas slimības, piemēram, multiplās sklerozes, diagnoze, vai rodas tās simptomi. Simptomi var būt redzes pārraušanās, roku vai kāju vājums vai tirpšana, vai nejutīgums kādā organisma daļā. Ārsts lems, vai varēsiet lietot GOBIVAZ.

Ķirurģiskas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Pastāstiet ārstam, ja paredzēts veikt kādas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras.
- Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, kas veic procedūru, ka tiek ārstēti ar GOBIVAZ, parādot

viņiem savu Pacienta kartīti.

Autoimūna slimība

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas vilkēdes simptomi. Simptomi var būt pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu sāpes un nogurums.

- Retos gadījumos cilvēkiem, kas ārstēti ar TNF blokatoriem, radusies vilkēde.

Asins slimība

Dažiem pacientiem organisms var neizstrādāt pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz cīnīties ar infekcijām vai kas aptur asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nemazinās, ļoti viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties zvaniet savam ārstam. Ārsts var nolemt pārtraukt ārstēšanu.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms GOBIVAZ lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Vakcinēšanās

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir veikta vakcīnas ievadīšana vai tā ir paredzēta.

- GOBIVAZ lietošanas laikā Jums nedrīkst ievadīt noteiktas (dzīvas) vakcīnas.
- Dažas vakcīnas var izraisīt infekcijas. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi GOBIVAZ, Jūsu bērns aptuveni sešus mēnešus pēc tam, kad Jūs grūtniecības laikā būsit saņēmusi pēdējo devu, var būt pakļauts lielākam šādu infekciju riskam. Ir svarīgi informēt bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par to, ka esat saņēmusi vai saņemat GOBIVAZ, lai viņi var lemt, kad Jūsu bērnam nepieciešama kāda vakcīna.

Konsultējieties ar sava bērna ārstu par bērna vakcināciju. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar GOBIVAZ, ja tas ir iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamo imunizācijas kursu.

Terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Pastāstiet ārstam, ja nesen esat saņēmis vai tiek plānota ārstēšana ar terapeitiskiem infekcijas izraisītājiem (piemēram, BCG instalācija urīnpūslī vēža terapijai).

Alerģiskas reakcijas

Ja pēc ārstēšanas ar GOBIVAZ Jums rodas alerģiskas reakcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam. Alerģiskas reakcijas simptomi var būt, piemēram, sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu, kā arī izsitumi, nātrene, plaukstu, pēdu vai potīšu pietūkums.

- Dažas no šīm reakcijām var būt smagas vai — retos gadījumos — dzīvībai bīstamas.
- Dažas no šīm reakcijām ir radušās pēc pirmās GOBIVAZ lietošanas reizes.

Bērni

GOBIVAZ nav ieteicams lietot bērniem ar poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu, kas ir jaunāki par 2 gadiem, jo tas nav pētīts šajā vecuma grupā.

Citas zāles un GOBIVAZ

- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot, ieskaitot jebkādas citas zāles, kuras lieto reimatoīdā artrīta, poliartikulārā juvenilā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma vai čūlainā kolīta ārstēšanā.
- Jūs nedrīkstat lietot GOBIVAZ vienlaicīgi ar zālēm, kas satur aktīvās vielas anakinru vai abataceptu. Šīs zāles lieto reimatisku slimību ārstēšanai.
- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas citas zāles, kas ietekmē Jūsu imūno sistēmu.
- GOBIVAZ lietošanas laikā Jūs nedrīkstat saņemt noteiktas (dzīvās) vakcīnas.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms GOBIVAZ lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pirms GOBIVAZ lietošanas pārrunājiet ar savu ārstu, ja:

- GOBIVAZ lietošanas laikā Jums ir iestājusies grūtniecība, vai to plānojat. Informācija par šo zāļu ietekmi uz grūtniecēm ir ierobežota. Ja tiek ārstēta ar GOBIVAZ, Jums ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās GOBIVAZ injekcijas jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, izmantojot adekvātu pretapaugļošanās metodi, Grūtniecības laikā GOBIVAZ drīkst lietot tikai tad, ja tas Jums ir absolūti nepieciešams;
- barošanu ar krūti drīkst sākt, ja pēdējā GOBIVAZ deva ievadīta vismaz pirms 6 mēnešiem. Bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc, ja Jums plānota GOBIVAZ lietošana;
- ja grūtniecības laikā esat saņēmusi GOBIVAZ, Jūsu bērnam ir iespējams lielākas infekcijas risks. Pirms tam, kad Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu, ir svarīgi informēt bērna ārstus vai citus veselības aprūpes speciālistus, ka esat saņēmusi vai saņemat GOBIVAZ (sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā par vakcināciju).

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

GOBIVAZ maz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Tomēr pēc GOBIVAZ lietošanas var rasties reibonis. Ja radies reibonis, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un izmantot instrumentus vai mehānismus.

GOBIVAZ satur sorbītu

Sorbīta nepanesība

Šīs zāles satur 20,5 mg sorbīta (E420) katrā pildspalvveida pilnšļircē.

3. Kā lietot GOBIVAZ

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz GOBIVAZ tiek ievadīts

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts un aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma:

- ieteicamā deva ir 50 mg (1 pildspalvveida pilnšļircs satur), ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā;
- pirms ceturtās devas ievadīšanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts noteikts, vai Jums jāturpina GOBIVAZ lietošana;
 - ja Jūsu ķermeņa masa pārsniedz 100 kg, devu var palielināt līdz 100 mg (2 pildspalvveida pilnšļircu satur), ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā.

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts bērniem no 2 gadu vecuma:

- pacientiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ieteicamā deva ir 50 mg vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša datumā;
- konsultējieties ar ārstu pirms ceturtās devas lietošanas. Ārsts noteiks, vai Jums ir jāturpina GOBIVAZ lietošana.

Čūlainais kolīts

Tabulā parādīts, kā Jums parasti ievadīs šīs zāles.

Sākotnējā ārstēšana	Sākusdeva ir 200 mg (4 pildspalvveida pilnšļircu satur), pēc tam 100 mg (2 pildspalvveida pilnšļircu satur) pēc 2 nedēļām.
---------------------	--

Uzturošā terapija	- Pacientiem, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 80 kg: 50 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, tad ik pēc 4 nedēļām. Jūsu ārsts var nozīmēt 100 mg (2 pildspalvveida pilnšļirču saturs), izvērtējot, cik labi Jums GOBIVAZ darbojas. - Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 80 kg vai vairāk: 100 mg (2 pildspalvveida pilnšļirču saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, tad ik pēc 4 nedēļām.
-------------------	--

Kā GOBIVAZ tiek ievadīts

- GOBIVAZ tiek ar injekciju ievadīts zem ādas (subkutāni).
- Sākumā ārsts vai medicīnas māsa Jums var ievadīt GOBIVAZ. Taču Jūs un Jūsu ārsts varat izlemt, ka varat GOBIVAZ ievadīt sev pats. Šādā gadījumā Jūs pamācīs, kā veikt GOBIVAZ injekciju sev pašam.

Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir kādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev pašam. Detalizētus "Norādījumus par lietošanu" atradīsiet šīs instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis GOBIVAZ vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vai Jums ir ievadīts pārāk daudz GOBIVAZ (vai nu pārāk daudz ievadīts vienā reizē, vai arī zāles ievadītas pārāk bieži), nekavējoties informējiet par to savu ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet sev līdzī iepakojuma kastīti un šo instrukciju pat tad, ja tā ir tukša.

Ja esat aizmirsis lietot GOBIVAZ

Ja esat aizmirsis lietot GOBIVAZ iepļānotajā datumā, ievadiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Kad jāievada nākamā deva:

- ja esat nokavējis mazāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, līdzko atceraties, un turpiniet sākotnējo shēmu;
- ja esat nokavējis vairāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, līdzko atceraties, un konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, kad Jums jāievada nākamā deva.

Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat lietot GOBIVAZ

Ja apsverat GOBIVAZ lietošanas pārtraukšanu, vispirms konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāji ar ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažiem pacientiem var rasties nopietnas blakusparādības un var būt nepieciešama ārstēšana. Lietojot 100 mg devu, dažu blakusparādību risks ir lielāks nekā lietojot 50 mg devu. Blakusparādības var rasties pat vairākus mēnešus pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt jebkuru no šādām GOBIVAZ nopietnām blakusparādībām:

- alerģiskas reakcijas, kuras var būt nopietnas, vai retos gadījumos, dzīvībai bīstamas (retas).** Alerģiskas reakcijas simptomi var būt sejas, lūpu, mutes vai rīkles tūska, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas traucējumus, ādas izsitumi, nātrene, roku, kāju vai potīšu tūska. Dažas no šīm reakcijām radās pēc pirmās GOBIVAZ ievadīšanas;
- nopietnas infekcijas (tai skaitā tuberkulozes, bakteriālas infekcijas, tajā skaitā nopietnas asins infekcijas slimības un pneimonija, smagas sēnīšu infekcijas un citas oportūnistiskas infekcijas) (bieži).** Infekcijas simptomi var būt drudzis, nogurums, (pastāvīgs) klepus, elpas

trūkums, gripai līdzīgi simptomi, novājēšana, svīšana naktī, caureja, brūces, zobu problēmas un dedzināšanas sajūta urinējot;

- **B hepatīta vīrusa reaktivācija, ja esat vīrusa nēsātājs vai Jums iepriekš ir bijis B hepatīts (reti).** Simptomi var būt ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, urīns tumši brūnā krāsā, sāpes vēdera labajā pusē, drudzis, slikta dūša, vemšana un ļoti stiprs nogurums;
- **nervu sistēmas slimība, piemēram, multiplā skleroze (reti).** Nervu sistēmas slimības simptomi var būt redzes izmaiņas, nespēks rokās vai kājās, nejutīgums vai tirpšana jebkurā ķermeņa daļā;
- **limfmezglu vēzis (limfoma) (reti).** Limfomas simptomi var būt limfmezglu pietūkums, ķermeņa masas zudums vai drudzis;
- **sirds mazspēja (reti).** Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju tūska;
- **imūnās sistēmas slimību pazīmes, kuras sauc par:**
 - **sarkano vilkēdi (reti).** Simptomi var būt sāpes locītavās vai izsitumi uz vaigiem vai rokām, kuri ir jutīgi pret sauli;
 - **sarkoidozi (reti).** Simptomi var ietvert pastāvīgu klepu, elpas trūkumu, sāpes krūškurvī, drudzi, limfmezglu pietūkumu, ķermeņa masas zudumu, ādas izsitumus un neskaidru redzi;
- **mazo asinsvadu pietūkums (asinsvadu iekaisums) (reti).** Simptomi var ietvert drudzi, galvassāpes, ķermeņa masas zudumu, svīšanu naktī, izsitumus un nervu sistēmas traucējumus, piemēram, nejutīgumu un tirpšanu;
- **ādas vēzis (retāk).** Ādas vēža simptomi var ietvert izmaiņas ādas izskatā un izaugumus uz ādas;
- **asins slimība (bieži).** Asins slimības simptomi var būt nepārtraukts drudzis, zilumu veidošanās vai asiņošana pat pēc nelielām traumām;
- **asins vēzis (leikoze) (reti).** Leikozes simptomi var ietvert drudzi, nogurumu, biežas infekcijas, vieglu zilumu rašanos un svīšanu naktī.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja ievērojat kādu no iepriekš minētajiem simptomiem.

GOBIVAZ lietošanas laikā novērotas šādas papildus blakusparādības.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augšējo elpceļu infekcijas slimības, sāpoša rīkle vai aizsmakums, iesnas.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- patoloģiski aknu darbības izmeklējumi (paaugstināts aknu enzīmu līmenis), ko atklāj ārsta nozīmētos asins izmeklējumos,
- reibonis,
- galvassāpes,
- nejutīguma vai tirpšanas sajūta,
- virspusējas sēnīšu infekcijas,
- abscess,
- bakteriālas infekcijas (piemēram, celulīts),
- samazināts sarkano asins šūnu skaits,
- samazināts balto asins šūnu skaits,
- pozitīvs vilkēdes asins analīžu rezultāts,
- alerģiskas reakcijas,
- gremošanas traucējumi,
- sāpes kuņģī,
- slikta dūša,
- gripa,
- bronhīts,
- deguna blakusdobumu infekcija,
- aukstumpumpas,
- paaugstināts asinsspiediens,
- drudzis,
- astma, elpas trūkums, sēkšana,
- kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi, tai skaitā kuņģa un resnās zarnas gļotādas iekaisums, kas

- var izraisīt drudzi,
- sāpes un čūlas mutē,
- reakcijas zāļu ievadīšanas vietā (tai skaitā apsārtums, sacietējums, sāpes, zilums, nieze, tirpšana un kairinājums),
- matu izkrišana,
- izsitumi un ādas nieze,
- miega traucējumi,
- depresija,
- vājuma sajūta,
- kaulu lūzumi,
- diskomforta sajūta krūtīs.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nieru infekcija,
- vēzis, arī ādas vēzis, un neļaudabīgi jaunveidojumi vai sacietējumi, piemēram, dzimumzīmes,
- ādas pūslīši,
- smaga infekcija visā organismā (sepsē), kas dažkārt ietver arī zemu asinsspiedienu (septisks šoks),
- psoriāze (tai skaitā arī uz delnām un/vai pēdu apakšpusēm un/vai arī ādas pūšļu formā),
- samazināts trombocītu skaits,
- kombinēts samazināts trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits,
- vairogdziedzera darbības traucējumi,
- paaugstināts glikozes līmenis asinīs,
- paaugstināts holesterīna līmenis asinīs,
- līdzsvara traucējumi,
- redzes traucējumi,
- acs iekaisums (konjunktivīts),
- acu alerģija,
- neregulāras sirds darbības sajūta,
- asinsvadu sašaurināšanās sirdī,
- asins recekļi,
- pietvīkums,
- aizcietējums,
- hronisks plaušu iekaisums,
- skābes atvilkis (grēmas),
- žultsakmeņi,
- aknu darbības traucējumi,
- krūšu dziedzera traucējumi,
- menstruāciju traucējumi.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- kaulu smadzeņu nespēja ražot asins šūnas,
- ievērojami samazināts balto asins šūnu skaits,
- locītavu vai tām apkārt esošo audu infekcija,
- dzīšanas traucējumi,
- iekšējo orgānu asinsvadu iekaisums,
- leikoze,
- melanoma (ādas vēža veids),
- Merķeļa šūnu karcinoma (ādas vēža veids),
- lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām),
- ādas zvīņošanās, lobīšanās,
- imūnās sistēmas traucējumi, kuri varētu ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas sarkoidozes formā),
- roku vai kāju pirkstu sāpes un krāsas pārmaiņas,

- garšas sajūtas traucējumi,
- urīnpūšļa darbības traucējumi,
- nieru darbības traucējumi,
- ādas asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus.

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms:

- reti sastopams asins vēzis, kas rodas pārsvarā gados jauniem cilvēkiem (hepatospleniska T šūnu limfoma);
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- dermatomiozīta pasliktināšanās (slimība, kas izpaužas kā izsitumi uz ādas kopā ar muskuļu vājumu).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt GOBIVAZ

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Šīs zāles drīkst uzglabāt arī ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz kastītes. Uzrakstiet uz kartona iepakojuma jauno derīguma termiņu, norādot dienu/mēnesi/gadu (līdz 30 dienām pēc izņemšanas no ledusskapja). Šīs zāles nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī pēc tam, kad tās uzglabātas istabas temperatūrā. Iznīciniet šīs zāles, ja tās netiek izmantotas agrākajā no šiem termiņiem: līdz jaunajam derīguma termiņam vai līdz derīguma termiņam, kas norādīts uz kastītes.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķidrums nav dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, ir duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.
 - Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji savam ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko GOBIVAZ satur

- Aktīvā viela ir golimumabs. Viena 0,5 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mg golimumaba.
- Citas sastāvdaļas ir sorbīts (E420), L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, poloksamērs 188 un ūdens injekcijām. Vairāk informācijas par sorbītu (E420) skatīt 2. punktā.

GOBIVAZ ārējais izskats un iepakojums

GOBIVAZ tiek izplatīts kā šķidrums injekcijām vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļircē. GOBIVAZ ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 pildspalvveida pilnšļirci, un vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 3 (3 iepakojumi pa 1) pildspalvveida pilnšļirces. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Šķidrums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs (ar pārļainu spīdumu), bezkrāsains vai gaiši dzeltens, un var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. GOBIVAZ nedrīkst lietot, ja šķidrums

ir mainījies krāsu, kļuvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

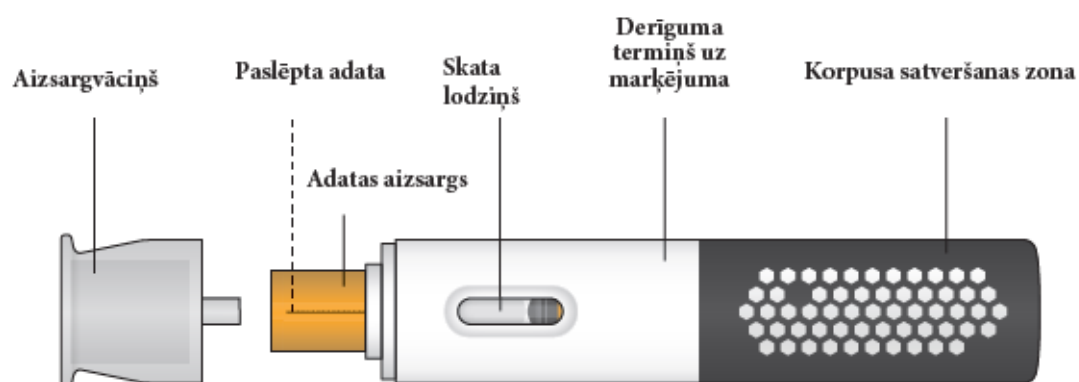
NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Ja vēlaties COBIVAZ injicēt sev pats, veselības aprūpes speciālistam Jūs jāapmāca sagatavoties injekcijai un to sev veikt. Ja neesat apmācīts, sazinieties ar ārstu, medicīnas māsu vai farmaceitu, lai ielānotu apmācības.

Šajos norādījumos:

1. Pildspalvveida pilnšļirces sagatavošana lietošanai.
2. Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana.
3. Zāļu injicēšana.
4. Pēc injekcijas.

Tālāk esošajā shēmā (skatīt 1. attēlu) redzams, kā izskatās pildspalvveida pilnšļirce.



1. Attēls

1. Pildspalvveida pilnšļirces sagatavošana lietošanai

- Nekādā gadījumā nesakratiet pildspalvveida pilnšļirci.
- Nenoņemiet vāciņu no pildspalvveida pilnšļirces, līdz injekcijai.
- Pēc pildspalvveida pilnšļirces vāciņa noņemšanas nelieciet to atpakaļ, lai nesalocītu adatu.

Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirci skaitu

Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirci, lai pārliecinātos, ka

- pildspalvveida pilnšļirci skaits un tajās esošā deva ir pareiza:
 - ja Jūsu deva ir 50 mg, Jūs saņemsiet vienu 50 mg pildspalvveida pilnšļirci,
 - ja Jūsu deva ir 100 mg, Jūs saņemsiet divas 50 mg pildspalvveida pilnšļirci, un Jums būs sev jāievada divas injekcijas. Izvēlieties divas dažādas vietas injekcijām (piemēram, vienu injekciju veiciet labajā augšstilbā un otru - kreisajā augšstilbā) un veiciet uzreiz vienu injekciju pēc otras,
 - ja Jūsu deva ir 200 mg, Jūs saņemsiet četras 50 mg pildspalvveida pilnšļirci, un Jums būs sev jāievada četras injekcijas. Izvēlieties dažādas vietas injekcijām un veiciet uzreiz vienu injekciju pēc otras,

Pārbaudiet derīguma termiņu

- Pārbaudiet derīguma termiņu, kas uzdrukāts vai uzrakstīts uz kastītes.
- Pārbaudiet uz pildspalvveida pilnšļirces norādīto derīguma termiņu (tas norādīts aiz "EXP").
- Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja derīguma termiņš ir beidzies. Uzdrukātais derīguma termiņš attiecas uz norādīto mēneša pēdējo dienu. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pārbaudiet blisteri

- Pārbaudiet noslēgto drošības pārsegu uz blistera.
- Nelietojiet, ja blisteris ir bojāts. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pagaidiet 30 minūtes, lai pildspalvveida pilnšļirce sasniegtu istabas temperatūru

- Lai injekcija tiktu veikta pareizi, atstājiet pildspalvveida pilnšļirci ārpus kastītes bērniem nepieejamā vietā 30 minūtes.
- Nesildiet pildspalvveida pilnšļirci citādi (piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī).
- Nenoņemiet pildspalvveida pilnšļirces vāciņu, līdz tā nav sasilusi līdz istabas temperatūrai.

Sagatavojiet pārējos piederumus

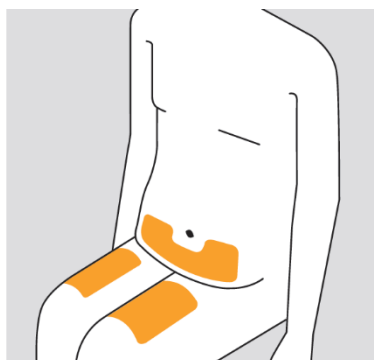
- Gaidot, līdz šļirce sasilst, Jūs varat sagatavot pārējos piederumus, tai skaitā spirta salveti, vates tamponu vai marli un konteineru asiem priekšmetiem.

Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļircē esošo šķidrumu

- Paskatieties caur skata lodziņu, lai pārliccinātos, ka pildspalvveida pilnšļircē esošais šķidrums ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs (ar pārļainu spīdumu) un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens. Šķidrumu var lietot, ja tas satur nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu.
- Jūs varat ieraudzīt arī gaisa burbuli, kas ir normāli.
- Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja šķidrumam ir neatbilstoša krāsa, tas ir duļķains vai satur lielākas daļiņas. Šādā gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

2. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu (skatīt 2. attēlu)

- Jūs varat ievadīt zāles augšstilba priekšpusē vidusdaļā.
- Jūs varat ievadīt zāles vēdera sienā zem nabas, izņemot aptuveni 5 cm zonu tieši zem nabas.
- Neievadiet zāles zonā, kur āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi, zvīņaina, cieta vai uz tās ir rētas vai strijas.
- Ja vienā reizē ir jāievada vairākas injekcijas, tās jāievada dažādās injekciju vietās.



 Injicējamās zonas

2. attēls



NEINJICĒJIET rokā, lai nesabojātu pildspalvveida pilnšļirci un/vai nejauši sevi netraumētu.

Nomazgājiet rokas un notīriet injekcijas vietu.

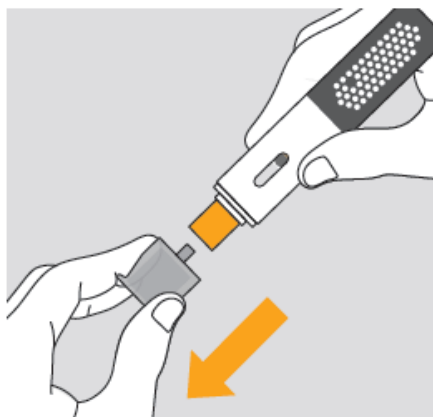
- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
- Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti.
- Pirms zāļu ievadīšana ļaujiet ādai nožūt. Neapvēdiniet tīro ādas zonu un nepūtiet uz tās.
- Pirms injekcijas veikšanas šai zonai vairs nepieskarieties.

3. Zāļu ievadīšana

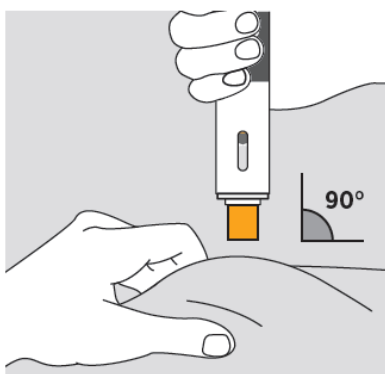
- Vāciņu no pildspalvveida pilnšļirces nedrīkst noņemt, pirms neesat sagatavojies ievadīt zāles.
- Zāles jāievada 5 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas.

Noņemiet vāciņu (3. attēls)

- Kad esat sagatavojies veikt injekciju, noņemiet vāciņu un pēc injekcijas to izmetiet.
- Nelieciet vāciņu atpakaļ, jo tas var bojāt pildspalvveida pilnšļircē esošo adatu.
- Neizmantojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tā nokritusi pēc vāciņa noņemšanas. Šādā gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



3. attēls

Sagatavojieties piespiest pildspalvveida pilnšļirci pret ādu (skatīt 4.attēlu)

4. attēls.

- Ar otru roku satveriet ādu. Sagatavojieties novietot pildspalvveida pilnšļirci virs injekcijas vietas tā, lai oranžais adatas pārsegs norāda uz injekcijas vietu.
- Turiet pildspalvveida pilnšļirci tā, lai Jūs varētu redzēt skata lodziņu.

Nospiediet, lai injicētu (skatīt 5. attēlu).

5. attēls.

- Piespiediet pildspalvveida pilnšļirces atvērto galu 90 grādu leņķī pie ādas (skatīt **5. attēlu**).
- Sagaidiet pirmo “klikšķi”, kas liecinās par injekcijas sākumu. Jūs varat sajust vai nesajust adatas dūrienu.
- Sāciet skaitīt līdz 15, lai nodrošinātu, ka tiek injicētas visas zāles.

Nenoņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ādas. Ja noņemsiet pildspalvveida pilnšļirci no ādas, Jūs varat nesaņemt pilnu zāļu devu.

Turpiniet turēt, līdz oranžais indikators apstājas, vai Jūs sadzirdat otro “klikšķi” (skatīt 6. attēlu). Līdz otrajam “klikšķim” var paiet pat 15 sekundes (norādot, ka injekcija ir pabeigta, un adata ir atgriezusies pildspalvveida šļircē).

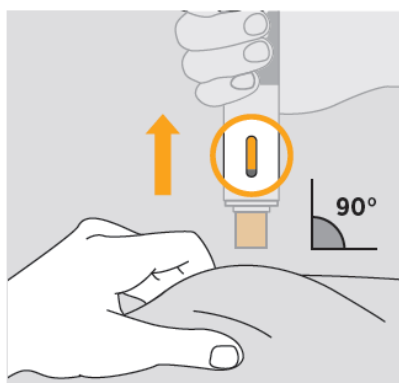


6. attēls

- Piezīme: ja neesat sadzirdējis otro “klikšķi”, pagaidiet 15 sekundes pēc pogas piespiešanas pirmo reizi, un pēc tam noņemiet automātisko injektoru no injekcijas vietas.

Pārbaudiet skata lodziņu - oranžais indikators apliecina pareizu ievadišanu (skatīt 7. attēlu)

- Oranžais indikators pilnīgi aizpildīs skata lodziņu.
- Noņemiet pildspalvveida pilnšļirci no injekcijas vietas.
- Ja lodziņā nav redzams oranžais indikators, vai, ja Jums ir aizdomas, ka nav saņemta pilna deva, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Neievadiet otru devu, nekonsultējoties ar ārstu.



7. attēls

4. Pēc injekcijas

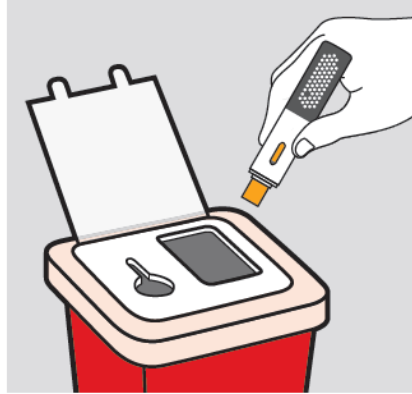
Izmantojiet vates tamponu vai marli

- Injekcijas vietā var būt neliels daudzums asins vai šķidruma. Tas ir normāli.
- Jūs varat injekcijas vietai 10 sekundes piespiest vates tamponu vai marli.
- Ja nepieciešams, varat pārklāt injekcijas vietu ar nelielu plāksteri.
- Neberzējiet ādu.

Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci (skatīt 8. attēlu)

- Nekavējoties ievietojiet šļirci asu priekšmetu konteinerā. Pārliecinieties, ka izmetat konteineru, kad tas ir pilns, kā norādījis ārsts vai medicīnas māsa.

Ja domājat, ka kaut kas injekcijas laikā bijis nepareizi, vai neesat par to pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



8. attēls.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

GOBIVAZ 50 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē golimumab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Ārsts Jums izsniegs arī Pacienta kartīti, kurā ir svarīga drošuma informācija, kas Jums jāzina pirms GOBIVAZ lietošanas sākšanas un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir GOBIVAZ un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms GOBIVAZ lietošanas
3. Kā lietot GOBIVAZ
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt GOBIVAZ
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir GOBIVAZ un kādam nolūkam tās lieto

GOBIVAZ satur aktīvo vielu, ko sauc par golimumabu.

GOBIVAZ pieder pie zāļu grupas, ko sauc par "TNF blokatoriem".

Pieaugušajiem to lieto šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts,
- psoriātiskais artrīts,
- aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma,
- čūlainais kolīts.

GOBIVAZ lieto bērniem no 2 gadu vecuma poliartikulāra juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai un bērniem no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa pārsniedz 15 kg, pediātriskā čūlainā kolīta ārstēšanai. GOBIVAZ darbojas, pārtraucot proteīna, ko sauc par "audzēju nekrozes faktoru alfa" (TNF- α), darbību. Šis proteīns organismā iesaistīts iekaisuma norisēs, un tā bloķēšana var mazināt iekaisumu.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība. Ja Jums ir aktīvs reimatoīdais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums var nozīmēt GOBIVAZ, kas būs jālieto kombinācijā ar citām zālēm, ko sauc par metotreksātu, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- palēninātu Jūsu kaulu un locītavu bojājumu attīstību,
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas parasti noris vienlaikus ar ādas iekaisuma slimību psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātiskais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums var nozīmēt GOBIVAZ, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- palēninātu bojājumu rašanos kaulos un locītavās.
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma ir mugurkaula iekaisuma slimības. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums var nozīmēt GOBIVAZ, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Čūlainais kolīts (pieaugušajiem un bērniem)

Čūlais kolīts ir zarnu iekaisuma slimība. Ja Jums ir čūlais kolīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, slimības ārstēšanai Jums nozīmēs GOBIVAZ.

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts ir iekaisīga slimība, kas izraisa bērniem locītavu sāpes un pietūkumu. Ja Jums ir poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums nozīmēs GOBIVAZ kombinācijā ar metotreksātu, lai ārstētu šo slimību.

2. Kas Jums jāzina pirms GOBIVAZ lietošanas

Nelietojiet GOBIVAZ šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret golimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir tuberkuloze (TB) vai kāda cita smaga infekcijas slimība;
- ja Jums ir mērena vai smaga sirds mazspēja.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms GOBIVAZ lietošanas pārrunāiet to ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms GOBIVAZ lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Infekcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums jau ir vai GOBIVAZ lietošanas laikā, vai pēc tā lietošanas rodas infekcijas simptomi. Infekcijas simptomi ir drudzis, klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, caureja, brūces, zobu problēmas vai dedzināšanas sajūta urinējot.

- GOBIVAZ lietošanas laikā infekcijas Jums var rasties daudz vieglāk.
- Infekcijas slimības var progresēt daudz ātrāk un būt daudz smagākas. Turklāt no jauna var rasties kādas Jums jau bijušas infekcijas slimības.

Tuberkuloze (TB)

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas tuberkulozes simptomi.

Tuberkulozes simptomi ir pastāvīgs klepus, novājināšana, nogurums, drudzis vai svīšana naktī.

- Pacientiem, kuri ārstēti ar GOBIVAZ, ziņots par tuberkulozes gadījumiem, retos gadījumos pat pacientiem, kuri tika ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi. Ārsts veiks izmeklējumus, lai noskaidrotu, vai Jums nav tuberkulozes. Šos izmeklējumus ārsts atzīmēs Jūsu Pacienta kartītē.
- Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai esat nonācis ciešā saskarē

ar kādu, kuram ir vai ir bijusi tuberkuloze.

- Ja ārsts uzskatīs, ka ir tuberkulozes risks, pirms GOBIVAZ terapijas sākšanas Jūs varat tikt ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi.

B hepatīta vīruss (HBV)

- Ja esat B hepatīta vīrusa nēsātājs vai ja Jums agrāk bijusi B hepatīta vīrusa infekcija, pirms GOBIVAZ ievadīšanas pastāstiet par to savam ārstam.
- Ja Jums šķiet, ka varat būt pakļauts B hepatīta vīrusa infekcijas iegūšanas riskam, pastāstiet par to savam ārstam.
- Jūsu ārstam jāveic Jūsu pārbaude attiecībā uz B hepatīta vīrusa infekciju.
- Ārstēšana ar TNF blokatoriem, piemēram, GOBIVAZ, pacientiem, kas ir B hepatīta vīrusa nēsātāji, var izraisīt šī vīrusa reaktivizēšanos, kas dažos gadījumos var būt bīstami dzīvībai.

Invazīvas sēnīšu infekcijas

Ja esat dzīvojis vai ceļojis apvidos, kur bieži sastopamas specifisku sēnīšu veidu izraisītas infekcijas, kas var skart plaušas vai citas ķermeņa daļas (sauc par histoplazmozi, kokcidioidomikozī vai blastomikozī), nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Vaicāiet savam ārstam, ja nezina, vai šīs sēnīšu infekcijas ir bieži sastopamas apvidū, kurā dzīvojāt vai ceļojāt.

Vēzis un limfoma

Pirms GOBIVAZ lietošanas sākšanas pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz ir noteikta limfomas (viena veida asins vēža) vai kāda cita veida vēža diagnoze.

- GOBIVAZ vai cita TNF blokatora lietošanas laikā Jums var palielināties limfomas vai cita veida vēža rašanās risks.
- Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu un citām iekaisuma slimībām, kuriem slimība ir bijusi ilga, limfomas rašanās risks var būt lielāks par vidējo risku.
- Starp bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem, kuri lietoja TNF blokatorus, ir bijuši vēža gadījumi, tai skaitā arī neparastas vēža formas, kuru rezultātā dažkārt iestājās nāve.
- Retos gadījumos pacientiem pēc citu TNF blokatoru lietošanas atklāta specifiska un smaga limfoma, ko sauc par hepatosplenisko T šūnu limfomu. Vairums šo pacientu bija pusaudži un jauni pieauguši vīrieši. Šis vēža paveids parasti izraisīja nāvi. Gandrīz visi šie pacienti bija saņēmuši arī zāles, ko sauc par azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu. Pastāstiet ārstam, ja kopā ar GOBIVAZ lietojat arī azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu.
- Pacientiem ar pastāvīgu astmu, hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kā arī kaislīgiem smēķētājiem GOBIVAZ terapijas gadījumā var būt palielināts vēža risks. Ja Jums ir smaga pastāvīga astma, HOPS vai esat kaislīgs smēķētājs, Jums ir jāapspriež ar savu ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoru Jums ir piemērota.
- Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar golimumabu, attīstījās noteikti ādas vēža veidi. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas jebkādas ādas izskata vai augšanas izmaiņas.

Sirds mazspēja

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas jauni vai pasliktinās jau esoši sirds mazspējas simptomi. Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju pietūkšana.

- TNF blokatoru, ieskaitot GOBIVAZ, lietošanas laikā ziņots par sastrēguma sirds mazspējas rašanos vai stāvokļa pasliktināšanos. Dažos gadījumos pacients nomira.
- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un tiek ārstēti ar GOBIVAZ, ārstam Jūs rūpīgi jānovēro.

Nervu sistēmas slimība

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz noteikta demielinizējošas slimības, piemēram, multiplās sklerozes, diagnoze, vai rodas tās simptomi. Simptomi var būt redzes pārraušanās, roku vai kāju vājums vai tirpšana, vai nejutīgums kādā organisma daļā. Ārsts lems, vai varēsiet lietot GOBIVAZ.

Ķirurģiskas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Pastāstiet ārstam, ja paredzēts veikt kādas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras.
- Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, kas veic procedūru, ka tiek ārstēti ar GOBIVAZ, parādot

viņiem savu Pacienta kartīti.

Autoimūna slimība

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas vilkēdes simptomi. Simptomi var būt pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu sāpes un nogurums.

- Retos gadījumos cilvēkiem, kas ārstēti ar TNF blokatoriem, radusies vilkēde.

Asins slimība

Dažiem pacientiem organisms var neizstrādāt pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz cīnīties ar infekcijām vai kas aptur asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nemazinās, ļoti viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties zvaniet savam ārstam. Ārsts var nolemt pārtraukt ārstēšanu.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms GOBIVAZ lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Vakcinēšanās

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir veikta vakcīnas ievadīšana vai tā ir paredzēta.

- GOBIVAZ lietošanas laikā Jums nedrīkst ievadīt noteiktas (dzīvas) vakcīnas.
- Dažas vakcīnas var izraisīt infekcijas. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi GOBIVAZ, Jūsu bērns aptuveni sešus mēnešus pēc tam, kad Jūs grūtniecības laikā būsit saņēmusi pēdējo devu, var būt pakļauts lielākam šādu infekciju riskam. Ir svarīgi informēt bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par to, ka esat saņēmusi vai saņemat GOBIVAZ, lai viņi var lemt, kad Jūsu bērnam nepieciešama kāda vakcīna.

Konsultējieties ar sava bērna ārstu par bērna vakcināciju. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar GOBIVAZ, ja tas ir iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamo imunizācijas kursu.

Terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Pastāstiet ārstam, ja nesen esat saņēmis vai tiek plānota ārstēšana ar terapeitiskiem infekcijas izraisītājiem (piemēram, BCG instalācija urīnpūslī vēža terapijai).

Alerģiskas reakcijas

Ja pēc ārstēšanas ar GOBIVAZ Jums rodas alerģiskas reakcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam. Alerģiskas reakcijas simptomi var būt, piemēram, sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu, kā arī izsitumi, nātrene, plaukstu, pēdu vai potīšu pietūkums.

- Dažas no šīm reakcijām var būt smagas vai — retos gadījumos — dzīvībai bīstamas.
- Dažas no šīm reakcijām ir radušās pēc pirmās GOBIVAZ lietošanas reizes.

Bērni

Gobivaz nav ieteicams lietot bērniem ar poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu vai pediatriko čūlaino kolītu, kas ir jaunāki par 2 gadiem, jo tas nav pētīts šajās vecuma grupās.

Citas zāles un GOBIVAZ

- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot jebkādas citas zāles, kuras lieto reimatoīdā artrīta, poliartikulārā juvenilā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma vai čūlainā kolīta ārstēšanā.
- Jūs nedrīkstat lietot GOBIVAZ vienlaicīgi ar zālēm, kas satur aktīvās vielas anakinru vai abataceptu. Šīs zāles lieto reimatisku slimību ārstēšanai.
- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas citas zāles, kas ietekmē Jūsu imūno sistēmu.
- GOBIVAZ lietošanas laikā Jūs nedrīkstat saņemt noteiktas (dzīvās) vakcīnas.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms GOBIVAZ lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pirms GOBIVAZ lietošanas pārrunājiet ar savu ārstu, ja:

- GOBIVAZ lietošanas laikā Jums ir iestājusies grūtniecība, vai to plānojat. Informācija par šo zāļu ietekmi uz grūtniecēm ir ierobežota. Ja tiek ārstēta ar GOBIVAZ, Jums ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās GOBIVAZ injekcijas jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, izmantojot adekvātu pretapaugļošanās metodi. Grūtniecības laikā GOBIVAZ drīkst lietot tikai tad, ja tas Jums ir absolūti nepieciešams.
- Barošanu ar krūti drīkst sākt, ja pēdējā GOBIVAZ deva ievadīta vismaz pirms 6 mēnešiem. Bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc, ja Jums plānota GOBIVAZ lietošana.
- Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi GOBIVAZ, Jūsu bērnam ir iespējams lielākas infekcijas risks. Pirms tam, kad Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu, ir svarīgi informēt bērna ārstus vai citus veselības aprūpes speciālistus, ka esat saņēmusi vai saņemat GOBIVAZ (sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā par vakcināciju).

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

GOBIVAZ maz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Tomēr pēc GOBIVAZ lietošanas var rasties reibonis. Ja radies reibonis, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un izmantot instrumentus vai mehānismus.

GOBIVAZ satur sorbītu

Sorbīta nepanesība

Šīs zāles satur 20,5 mg sorbīta (E420) katrā pilnšļircē.

3. Kā lietot GOBIVAZ

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz GOBIVAZ tiek ievadīts

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts un aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma:

- ieteicamā deva ir 50 mg (1 pilnšļircis saturs), ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā;
- pirms ceturtās devas ievadīšanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts noteikts, vai Jums jāturpina GOBIVAZ lietošana;
 - Ja Jūsu ķermeņa masa pārsniedz 100 kg, devu var palielināt līdz 100 mg (2 pilnšļircu saturs), ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā.

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts bērniem vecumā no 2 gadiem:

- pacientiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ieteicamā deva ir 50 mg vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša datumā;
- konsultējieties ar ārstu pirms ceturtās devas lietošanas. Ārsts noteiks, vai Jums ir jāturpina GOBIVAZ lietošana.

Pieaugušo čūlainais kolīts

- Tabulā parādīts, kā Jums parasti ievadīs šīs zāles.

Sākotnējā ārstēšana	Sākusdeva ir 200 mg (4 pilnšļircu saturs), pēc tam 100 mg (2 pilnšļircu saturs) pēc 2 nedēļām.
---------------------	--

Uzturošā terapija	Pacientiem, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 80 kg: 50 mg (1 pilnšļirces saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, tad ik pēc 4 nedēļām. Jūsu ārsts var nozīmēt 100 mg (2 pildspalvveida pilnšļirču saturs), izvērtējot, cik labi Jums GOBIVAZ darbojas. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 80 kg vai vairāk: 100 mg (2 pilnšļirču saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, tad ik pēc 4 nedēļām.
-------------------	---

Pediatriks čūlainais kolīts bērniem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 15 kg:

- Turpmāk tabulā norādīts, kā Jūs parasti lietosiet šīs zāles.

Sākotnējā ārstēšana	• Pacientiem ar ķermeņa masu no vismaz 15 kg līdz mazāk nekā 40 kg sākumdeva ir 100 mg (2 pilnšļirču saturs) un 50 mg (1 pilnšļirces saturs) pēc 2 nedēļām. • Pacientiem ar ķermeņa masu virs 40 kg sākumdeva ir 200 mg (4 pilnšļirču saturs) un 100 mg (2 pilnšļirču saturs) pēc 2 nedēļām.
Balstterapija	• Pacientiem ar ķermeņa masu no vismaz 15 kg līdz mazāk nekā 40 kg: 50 mg (1 pilnšļirces saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās ārstēšanas un turpmāk ik pēc 4 nedēļām. • Pacientiem ar ķermeņa masu no vismaz 40 kg līdz mazāk nekā 80 kg: 100 mg (2 pilnšļirču saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās ārstēšanas un turpmāk ik pēc 4 nedēļām. • Pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 80 kg: 100 mg (2 pilnšļirču saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās ārstēšanas un turpmāk ik pēc 4 nedēļām.

Ārsts noteiks Jums piemērotāko devu.

Kā GOBIVAZ tiek ievadīts

- GOBIVAZ tiek ar injekciju ievadīts zem ādas (subkutāni).
- Sākumā ārsts vai medicīnas māsa Jums var ievadīt GOBIVAZ. Taču Jūs un Jūsu ārsts varat izlemt, ka varat GOBIVAZ ievadīt sev pats. Šādā gadījumā Jūs pamācīs, kā veikt GOBIVAZ injekciju sev pašam.

Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir kādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev pašam. Detalizētus "Norādījumus par lietošanu" atradīsiet šīs instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis GOBIVAZ vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vai Jums ir ievadīts pārāk daudz GOBIVAZ (vai nu pārāk daudz ievadīts vienā reizē, vai arī zāles ievadītas pārāk bieži), nekavējoties informējiet par to savu ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet sev līdzi iepakojuma kastīti un šo instrukciju pat tad, ja tā ir tukša.

Ja esat aizmirsis lietot GOBIVAZ

Ja esat aizmirsis lietot GOBIVAZ ielānotajā datumā, ievadiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Kad jāievada nākamā deva:

- ja esat nokavējis mazāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, līdzko atceraties, un turpiniet sākotnējo shēmu;
- ja esat nokavējis vairāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, līdzko atceraties, un konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, kad Jums jāievada nākamā deva.

Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat lietot GOBIVAZ

Ja apsverat GOBIVAZ lietošanas pārtraukšanu, vispirms konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažiem pacientiem var rasties nopietnas blakusparādības un var būt nepieciešama ārstēšana. Lietojot 100 mg devu, dažu blakusparādību risks ir lielāks nekā lietojot 50 mg devu. Blakusparādības var rasties pat vairākus mēnešus pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt jebkuru no šādām GOBIVAZ nopietnām blakusparādībām:

- **alerģiskas reakcijas, kuras var būt nopietnas, vai retos gadījumos, dzīvībai bīstamas (retas).** Alerģiskas reakcijas simptomi var būt sejas, lūpu, mutes vai rīkles tūska, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas traucējumus, ādas izsitumi, nātrene, roku, kāju vai potīšu tūska. Dažas no šīm reakcijām radās pēc pirmās GOBIVAZ ievadīšanas;
- **nopietnas infekcijas (tai skaitā tuberkulozes, bakteriālas infekcijas, tajā skaitā nopietnas asins infekcijas slimības un pneimonija, smagas sēnīšu infekcijas un citas oportūnistiskas infekcijas) (bieži).** Infekcijas simptomi var būt drudzis, nogurums, (pastāvīgs) klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, novājēšana, svīšana naktī, caureja, brūces, zobu problēmas un dedzināšanas sajūta urinējot;
- **B hepatīta vīrusa reaktivācija, ja esat vīrusa nēsātājs vai Jums iepriekš ir bijis B hepatīts (reti).** Simptomi var būt ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, urīns tumši brūnā krāsā, sāpes vēdera labajā pusē, drudzis, slikta dūša, vemšana un ļoti stiprs nogurums;
- **nervu sistēmas slimība, piemēram, multiplā skleroze (reti).** Nervu sistēmas slimības simptomi var būt redzes izmaiņas, nespēks rokās vai kājās, nejutīgums vai tirpšana jebkurā ķermeņa daļā;
- **limfmezglu vēzis (limfoma) (reti).** Limfomas simptomi var būt limfmezglu pietūkums, ķermeņa masas zudums vai drudzis;
- **sirds mazspēja (reti).** Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju tūska.
- **imūnās sistēmas slimību pazīmes, kuras sauc par:**
 - **sarkano vilkēdi (reti).** Simptomi var būt sāpes locītavās vai izsitumi uz vaigiem vai rokām, kuri ir jutīgi pret sauli;
 - **sarkoidoze (reti).** Simptomi var ietvert pastāvīgu klepu, elpas trūkumu, sāpes krūškurvī, drudzi, limfmezglu pietūkumu, ķermeņa masas zudumu, ādas izsitumus un neskaidru redzi;
- **mazo asinsvadu pietūkums (asinsvadu iekaisums) (reti).** Simptomi var ietvert drudzi, galvassāpes, ķermeņa masas zudumu, svīšanu naktī, izsitumus un nervu sistēmas traucējumus, piemēram, nejutīgumu un tirpšanu;
- **ādas vēzis (retāk).** Ādas vēža simptomi var ietvert izmaiņas ādas izskatā un izaugumus uz ādas;
- **asins slimība (bieži).** Asins slimības simptomi var būt nepārtraukts drudzis, zilumu veidošanās vai asiņošana pat pēc nelielām traumām;
- **asins vēzis (leikoze) (reti).** Leikozes simptomi var ietvert drudzi, nogurumu, biežas infekcijas, vieglu zilumu rašanos un svīšanu naktī.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja ievērojat kādu no iepriekš minētajiem simptomiem.

GOBIVAZ lietošanas laikā novērotas šādas papildus blakusparādības.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augšējo elpceļu infekcijas slimības, sāpoša rīkle vai aizsmakums, iesnas.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- patoloģiski aknu darbības izmeklējumi (paaugstināts aknu enzīmu līmenis), ko atklāj ārsta nozīmētos asins izmeklējumus,
- reibonis,
- galvassāpes,
- nejutīguma vai tirpšanas sajūta,

- virspusējas sēnīšu infekcijas,
- abscess,
- bakteriālas infekcijas (piemēram, celulīts),
- samazināts sarkano asins šūnu skaits,
- samazināts balto asins šūnu skaits,
- pozitīvs vilkēdes asins analīžu rezultāts,
- alerģiskas reakcijas,
- gremošanas traucējumi,
- sāpes kuņģī,
- slikta dūša,
- gripa,
- bronhīts,
- deguna blakusdobumu infekcija,
- aukstumpumpas,
- paaugstināts asinsspiediens,
- drudzis,
- astma, elpas trūkums, sēkšana,
- kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi, tai skaitā kuņģa un resnās zarnas gļotādas iekaisums, kas var izraisīt drudzi,
- sāpes un čūlas mutē,
- reakcijas zāļu ievadīšanas vietā (tai skaitā apsārtums, sacietējums, sāpes, zilums, nieze, tirpšana un kairinājums),
- matu izkrišana,
- izsitumi un ādas nieze,
- miega traucējumi,
- depresija,
- vājuma sajūta,
- kaulu lūzumi,
- diskomforta sajūta krūtīs.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nieru infekcija,
- vēzis, arī ādas vēzis, un neļaudabīgi jaunveidojumi vai sacietējumi, piemēram, dzimumzīmes,
- ādas pūslīši,
- smaga infekcija visā organismā (sepsē), kas dažkārt ietver arī zemu asinsspiedienu (septisks šoks),
- psoriāze (tai skaitā arī uz delnām un/vai pēdu apakšpusēm un/vai arī ādas pūšļu formā),
- samazināts trombocītu skaits,
- kombinēts samazināts trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits,
- vairogdziedzeru darbības traucējumi,
- paaugstināts glikozes līmenis asinīs,
- paaugstināts holesterīna līmenis asinīs,
- līdzsvara traucējumi,
- redzes traucējumi,
- acs iekaisums (konjunktivīts),
- acu alerģija,
- neregulāras sirds darbības sajūta,
- asinsvadu sašaurināšanās sirdī,
- asins recekļi,
- pietvīkums,
- aizcietējums,
- hronisks plaušu iekaisums,
- skābes atvilkis (grēmas),
- žultsakmeņi,

- aknu darbības traucējumi,
- krūšu dziedzeru traucējumi,
- menstruāciju traucējumi.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- kaulu smadzeņu nespēja ražot asins šūnas,
- ievērojami samazināts balto asins šūnu skaits,
- locītavu vai tām apkārt esošo audu infekcija,
- dzīšanas traucējumi,
- iekšējo orgānu asinsvadu iekaisums,
- leikoze,
- melanoma (ādas vēža veids),
- Merķeļa šūnu karcinoma (ādas vēža veids),
- lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām),
- ādas zvīņošanās, lobīšanās,
- imūnās sistēmas traucējumi, kuri varētu ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas sarkoidozes formā),
- roku vai kāju pirkstu sāpes un krāsas pārmaiņas,
- garšas sajūtas traucējumi,
- urīnpūšļa darbības traucējumi,
- nieru darbības traucējumi,
- ādas asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus.

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms:

- reti sastopams asins vēzis, kas rodas pārsvarā gados jauniem cilvēkiem (hepatospleniska T šūnu limfoma),
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas,
- dermatomiozīta pasliktināšanās (slimība, kas izpaužas kā izsitumi uz ādas kopā ar muskuļu vājumu).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt GOBIVAZ

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt pilnšļirci kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Šīs zāles drīkst uzglabāt arī ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz kastītes. Uzrakstiet uz kartona iepakojuma jauno derīguma termiņu, norādot dienu/mēnesi/gadu (līdz 30 dienām pēc izņemšanas no ledusskapja). Šīs zāles nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī pēc tam, kad tās uzglabātas istabas temperatūrā. Iznīciniet šīs zāles, ja tās netiek izmantotas agrākajā no šiem termiņiem: līdz jaunajam derīguma termiņam vai līdz derīguma termiņam, kas norādīts uz kastītes.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķidrums nav dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, ir duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiel savam ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko GOBIVAZ satur

- Aktīvā viela ir golimumabs. Viena 0,5 ml pilnšļirce satur 50 mg golimumaba.
- Citas sastāvdaļas ir sorbīts (E420), L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, poloksamērs 188 un ūdens injekcijām. Vairāk informācijas par sorbītu (E420) skatīt 2. punktā.

GOBIVAZ ārējais izskats un iepakojums

GOBIVAZ tiek izplatīts kā šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pilnšļircē. GOBIVAZ ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 pilnšļirci, un vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 3 (3 iepakojumi pa 1) pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs (ar pārļainu spīdumu), bezkrāsains vai gaiši dzeltens un var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. GOBIVAZ nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

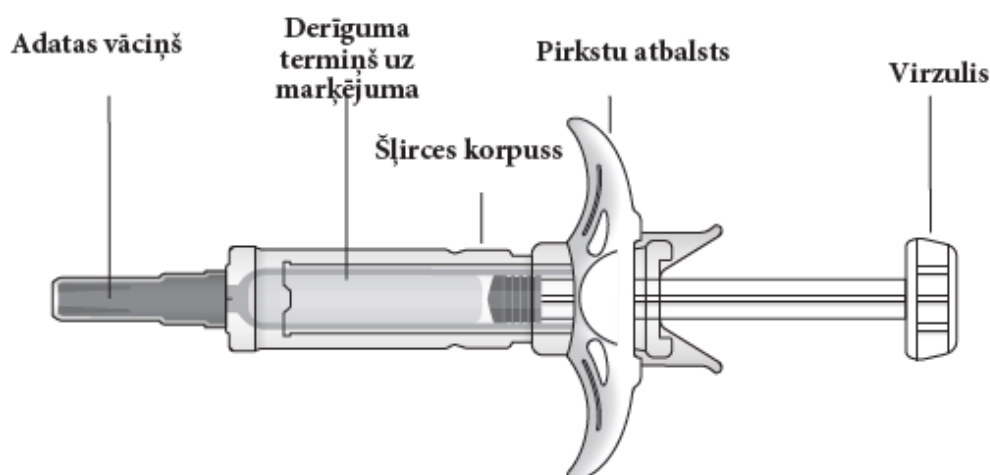
NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Ja vēlaties GOBIVAZ injicēt sev pats, veselības aprūpes speciālistam Jūs jāapmāca sagatavoties injekcijai un to sev veikt. Ja neesat apmācīts, sazinieties ar ārstu, medicīnas māsu vai farmaceitu, lai ielānotu apmācības.

Šajos norādījumos:

1. Pilnšļirces sagatavošana lietošanai
2. Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana
3. Zāļu injicēšana
4. Pēc injekcijas

Tālāk esošajā shēmā (skatīt 1. attēlu) attēlota pilnšļirces uzbūve.



1. Attēls

1. Sagatavošanās pilnšļirces lietošanai

Turiet pilnšļirci aiz tās korpusa

- Neturiet to aiz virzuļa vai adatas vāciņa.
- Nekādā gadījumā neatvelciet virzuli.
- Nekādā gadījumā nesakratiet pilnšļirci.
- Nenoņemiet adatas vāciņu no pilnšļirces, līdz tas nav norādīts.

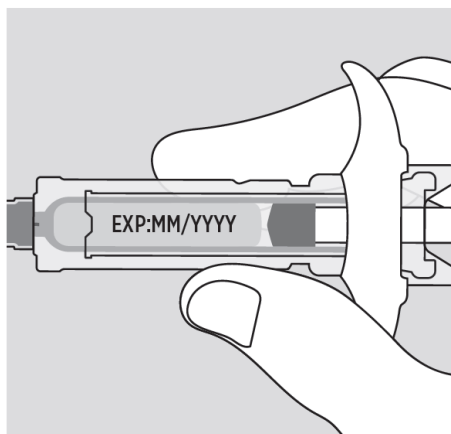
Pārbaudiet pilnšļircu skaitu

Pārbaudiet pilnšļirces, lai pārliecinātos, ka

- pilnšļircu skaits un tajās esošā deva ir pareiza:
 - ja Jūsu deva ir 50 mg, Jūs saņemsiet vienu 50 mg pilnšļirci,
 - ja Jūsu deva ir 100 mg, Jūs saņemsiet divas 50 mg pilnšļirces, un Jums būs sev jāievada divas injekcijas. Izvēlieties divas dažādas vietas injekcijām (piemēram, vienu injekciju veiciet labajā augšstilbā un otru - kreisajā augšstilbā) un veiciet uzreiz vienu injekciju pēc otras,
 - ja Jūsu deva ir 200 mg, Jūs saņemsiet četras 50 mg pilnšļirces, un Jums būs sev jāievada četras injekcijas. Izvēlieties dažādas vietas injekcijām un veiciet uzreiz vienu injekciju pēc otras.

Pārbaudiet derīguma termiņu (skatīt 2. attēlu)

- Pārbaudiet derīguma termiņu, kas uzdrukāts vai uzrakstīts uz kastītes un blistera.
- Pārbaudiet derīguma termiņu (kas norādīts aiz "EXP") uz pilnšļirces korpusa marķējuma.
- Nelietojiet pilnšļirci, ja derīguma termiņš ir beidzies. Uzdrukātais derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



2.attēls

Pagaidiet 30 minūtes, lai pilnšļirce sasniegtu istabas temperatūru

- Lai injekcija tiktu veikta pareizi, atstājiet šļirci ārpus kastītes bērniem nepieejamā vietā 30 minūtes.

Nesildiet pilnšļirci citādi (piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī).

Nenoņemiet pilnšļirces vāciņu, līdz tā nav sasilusi līdz istabas temperatūrai.

Sagatavojiet pārējos piederumus

Gaidot, līdz pilnšļirce sasilst, Jūs varat sagatavot pārējos piederumus, tai skaitā spirta salveti, vates tamponu vai marli un konteineru asiem priekšmetiem.

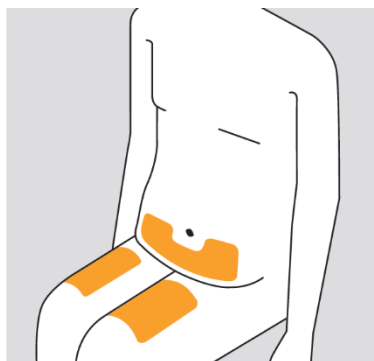
Pārbaudiet pilnšļircē esošo šķidrumu

- Turiet pilnšļirci aiz tās korpusa tā, lai adatas vāciņš būtu vērsts uz leju.
- Paskatieties caur skata lodziņu, lai pārliecinātos, ka pilnšļircē esošais šķidrumš ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs (ar pārļainu spīdumu) un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens. Šķidrumu var lietot, ja tas satur nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu.
- Ja nespējat caur skata lodziņu saskatīt šķidrumu, turiet pilnšļirci aiz tās korpusa un pagroziet adatas vāciņu, lai šķidrumš nostātos pret skata lodziņu (skatīt 2. attēlu).

Nelietojiet pilnšļirci, ja šķidrumam ir neatbilstoša krāsa, tas ir duļķains vai satur lielākas daļiņas. Šādā gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

2. Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana (skatīt 3. attēlu)

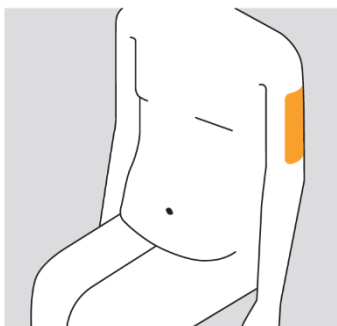
- Parasti Jūs ievadīsiet zāles sev augšstilba priekšpusē vidusdaļā.
- Jūs varat ievadīt zāles arī vēderā zem nabas, izņemot aptuveni 5 cm zonu tieši zem nabas.
- Neievadiet zāles zonā, kur āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi, zvīņaina, cieta vai uz tās ir rētas vai strijas.
- Ja vienā reizē ir jāievada vairākas injekcijas, tās jāievada dažādās ķermeņa vietās.



3.attēls

Injekcijas vietas izvēle aprūpētājiem (skatīt 4. attēlu)

- Ja injekciju Jums veic aprūpētājs, viņš var izmantot arī augšdelmu ārpusi.
- Arī šajā gadījumā vietu injekcijai var izvēlēties neatkarīgi no Jūsu ķermeņa uzbūves vai izmēriem.



4.attēls

Injekcijas vietas sagatavošana

- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
 - Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti.
 - Pirms zāļu ievadīšana ļaujiet ādai nožūt. Neapvēdiniet tīro ādas zonu un nepūtiet uz tās.
- Pirms injekcijas veikšanas šai zonai vairs nepieskarieties.

3. Zāļu ievadīšana

Vāciņu no pilnšļirces nedrīkst noņemt, pirms neesat sagatavojies ievadīt zāles. Zāles jāievada 5 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas.

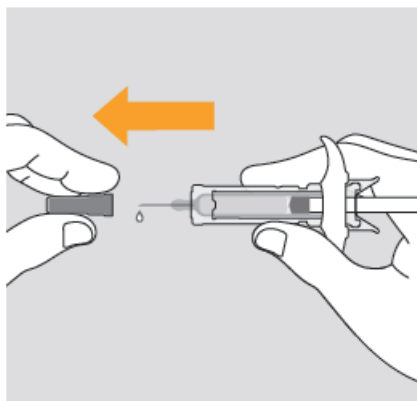
Noņemot adatas vāciņu, nepieskarieties virzulim.

Noņemiet vāciņu (skatīt 5. attēlu)

- Kad esat sagatavojies veikt injekciju, turiet pilnšļirces korpusu vienā rokā.
- Taisni noņemiet adatas vāciņu no adatas un pēc injekcijas to izmetiet. Šīs darbības laikā nepieskarieties virzulim.
- Pilnšļircē var būt gaisa burbulis, bet adatas galā – šķidruma piliens. Abas šīs parādības ir normālas, un nav jānovērš.
- Pēc adatas vāciņa noņemšanas uzreiz ievadiet devu.

Nepieskarieties adatai un neļaujiet tai pieskarties nevienai virsmai.

Neizmantojiet pilnšļirci, ja tā nokritusi pēc vāciņa noņemšanas. Šādā gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



5.attēls

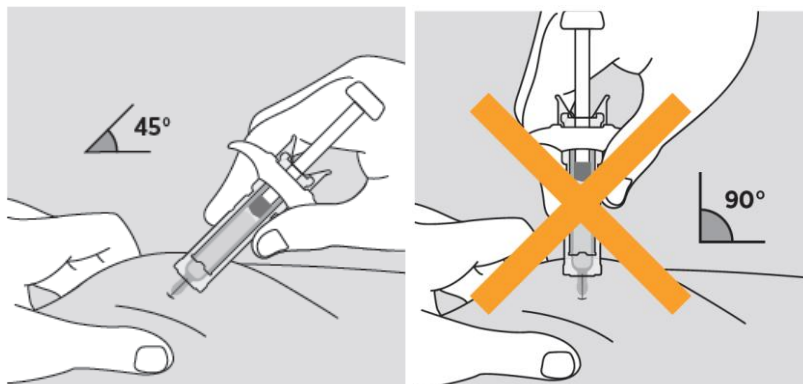
Novietojiet pilnšļirci pret injekcijas vietu

- Turiet pilnšļirces korpusu vienā rokā starp vidējo pirkstu un rādītājpirkstu un novietojiet īkšķi uz

virzuļa gala, bet ar otru roku maigi saspiediet iepriekš notīrīto ādas zonu. Turiet to cieši. Nekādā gadījumā neatvelciet virzuli.

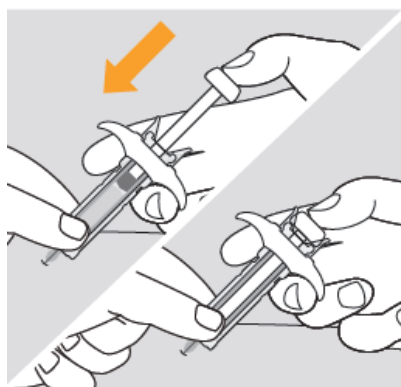
Zāļu ievadīšana

- Novietojiet adatu aptuveni 45° leņķī pret saspiesto ādu. Ar vienu un ātru kustību ieduriet adatu cauri ādai, cik tālu iespējams (skatīt 6. attēlu).



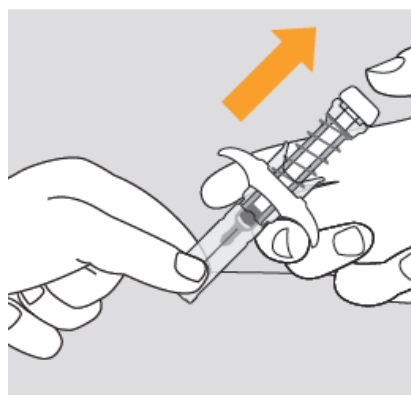
6.attēls

- Atlaidiet ādu un mainiet plaukstu novietojumu. Ar brīvo roku satveriet pilnšļirces korpusu. Novietojiet īkšķi uz virzuļa un nospiediet virzuli līdz pašam galam, kamēr tas apstājas (skatīt 7. attēlu).



7.attēls

- Pārtrauciet spiest uz virzuli, drošības aizsargs nosegs adatu un nofiksēsies vietā, izvelkot adatu no ādas (skatīt 8. attēlu).



8. attēls

4. Pēc injekcijas

Izmantojiet vates tamponu vai marli

- Injekcijas vietā var būt neliels asins vai šķidruma. Tas ir normāli.

- Jūs varat injekcijas vietai 10 sekundes piespiest vates tamponu vai marli.
- Ja nepieciešams, varat pārklāt injekcijas vietu ar nelielu plāksteri. Neberzējiet ādu.

Izmetiet pilnšļirci (skatīt 9. attēlu)

- Nekavējoties ievietojiet pilnšļirci asu priekšmetu konteinerā. Pārliecinieties, ka izmetat konteineru, kā norādījis ārsts vai medicīnas māsa.

Nemēģiniet uzlikt adai vāciņu.

Savas drošības un veselības, kā arī citu cilvēku drošības dēļ nekad nelietojiet pilnšļirci atkārtoti.

Ja domājat, ka kaut kas injekcijas laikā bijis nepareizi, vai neesat par to pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



9.attēls

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

GOBIVAZ 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē golimumab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Ārsts Jums izsniegs arī Pacienta kartīti, kurā ir svarīga drošuma informācija, kas Jums jāzina pirms GOBIVAZ lietošanas sākšanas un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir GOBIVAZ un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms GOBIVAZ lietošanas
3. Kā lietot GOBIVAZ
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt GOBIVAZ
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir GOBIVAZ un kādam nolūkam tās lieto

GOBIVAZ satur aktīvo vielu, ko sauc par golimumabu.

GOBIVAZ pieder pie zāļu grupas, ko sauc par “TNF blokatoriem”. **Pieaugušajiem** to lieto šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts,
- psoriātiskais artrīts,
- aksiāls spondilartīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma,
- čūlainais kolīts.

GOBIVAZ darbojas, pārtraucot proteīna, ko sauc par “audzēju nekrozes faktoru alfa” (TNF- α), darbību. Šis proteīns organismā iesaistīts iekaisuma norisēs, un tā bloķēšana var mazināt iekaisumu.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība. Ja Jums ir aktīvs reimatoīdais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums var nozīmēt GOBIVAZ, kas būs jālieto kombinācijā ar citām zālēm, ko sauc par metotreksātu, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- palēninātu Jūsu kaulu un locītavu bojājumu attīstību,
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas parasti noris vienlaikus ar ādas iekaisuma slimību psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātiskais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jums nebūs

pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums var nozīmēt GOBIVAZ, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- palēninātu bojājumu rašanos kaulos un locītavās.
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma ir mugurkaula iekaisuma slimības. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums var nozīmēt GOBIVAZ, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Čūlainais kolīts

Čūlais kolīts ir zarnu iekaisuma slimība. Ja Jums ir čūlais kolīts, Jums vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, slimības ārstēšanai Jums nozīmēs GOBIVAZ.

2. Kas jāzina pirms GOBIVAZ lietošanas

Nelietojiet GOBIVAZ šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret golimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir tuberkuloze (TB) vai kāda cita smaga infekcijas slimība;
- ja Jums ir mērena vai smaga sirds mazspēja.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms GOBIVAZ lietošanas pārrunājiet to ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms GOBIVAZ lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Infekcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums jau ir vai GOBIVAZ lietošanas laikā, vai pēc tā lietošanas rodas infekcijas simptomi. Infekcijas simptomi ir drudzis, klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, caureja, brūces, zobu problēmas vai dedzināšanas sajūta urinējot.

- GOBIVAZ lietošanas laikā infekcijas Jums var rasties daudz vieglāk.
- Infekcijas slimības var progresēt daudz ātrāk un būt daudz smagākas. Turklāt no jauna var rasties kādas Jums jau bijušas infekcijas slimības.

Tuberkuloze (TB)

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas tuberkulozes simptomi.

Tuberkulozes simptomi ir pastāvīgs klepus, novājēšana, nogurums, drudzis vai svīšana naktī.

- Pacientiem, kuri ārstēti ar GOBIVAZ, ziņots par tuberkulozes gadījumiem, retos gadījumos pat pacientiem, kuri tika ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi. Ārsts veiks izmeklējumus, lai noskaidrotu, vai Jums nav tuberkulozes. Šos izmeklējumus ārsts atzīmēs Jūsu Pacienta kartītē.
- Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai esat nonācis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir vai ir bijusi tuberkuloze.
- Ja ārsts uzskatīs, ka ir tuberkulozes risks, pirms GOBIVAZ terapijas sākšanas Jūs varat tikt ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi.

B hepatīta vīruss (HBV)

- Ja esat B hepatīta vīrusa nēsātājs vai ja Jums agrāk bijusi B hepatīta vīrusa infekcija, pirms GOBIVAZ ievadīšanas pastāstiet par to savam ārstam.
- Ja Jums šķiet, ka varat būt pakļauts B hepatīta vīrusa infekcijas iegūšanas riskam, pastāstiet par

to savam ārstam.

- Jūsu ārstam jāveic Jūsu pārbaude attiecībā uz B hepatīta vīrusa infekciju.
- Ārstēšana ar TNF blokatoriem, piemēram, GOBIVAZ, pacientiem, kas ir B hepatīta vīrusa nēsātāji, var izraisīt šī vīrusa reaktivizēšanos, kas dažos gadījumos var būt bīstami dzīvībai.

Invazīvas sēnīšu infekcijas

Ja esat dzīvojis vai ceļojis apvidos, kur bieži sastopamas specifisku sēnīšu veidu izraisītas infekcijas, kas var skart plaušas vai citas ķermeņa daļas (sauc par histoplazmozi, kokcidioidomikozi vai blastomikozi), nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Vaicāji savam ārstam, ja nezināt, vai šīs sēnīšu infekcijas ir bieži sastopamas apvidū, kurā dzīvojāt vai ceļojāt.

Vēzis un limfoma

Pirms GOBIVAZ lietošanas sākšanas pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz ir noteikta limfomas (viena veida asins vēža) vai kāda cita veida vēža diagnoze.

- GOBIVAZ vai cita TNF blokatora lietošanas laikā Jums var palielināties limfomas vai cita veida vēža rašanās risks.
- Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu un citām iekaisuma slimībām, kuriem slimība ir bijusi ilga, limfomas rašanās risks var būt lielāks par vidējo risku.
- Starp bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem, kuri lietoja TNF blokatorus, ir bijuši vēža gadījumi, tai skaitā arī neparastas vēža formas, kuru rezultātā dažkārt iestājās nāve.
- Retos gadījumos pacientiem pēc citu TNF blokatoru lietošanas atklāta specifiska un smaga limfoma, ko sauc par hepatosplenisko T šūnu limfomu. Vairums šo pacientu bija pusaudži un jauni pieauguši vīrieši. Šis vēža paveids parasti izraisīja nāvi. Gandrīz visi šie pacienti bija saņēmuši arī zāles, ko sauc par azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu. Pastāstiet ārstam, ja kopā ar GOBIVAZ lietojat arī azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu.
- Pacientiem ar pastāvīgu astmu, hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kā arī kaislīgiem smēķētājiem GOBIVAZ terapijas gadījumā var būt palielināts vēža risks. Ja Jums ir smaga pastāvīga astma, HOPS vai esat kaislīgs smēķētājs, Jums ir jāapspriež ar savu ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoru Jums ir piemērota.
- Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar golimumabu, attīstījās noteikti ādas vēža veidi. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas jebkādas ādas izskata vai augšanas izmaiņas.

Sirds mazspēja

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas jauni vai pasliktinās jau esoši sirds mazspējas simptomi. Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju pietūkšana.

- TNF blokatoru, ieskaitot GOBIVAZ, lietošanas laikā ziņots par sastrēguma sirds mazspējas rašanos vai stāvokļa pasliktināšanos. Dažos gadījumos pacients nomira.
- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un tiek ārstēts ar GOBIVAZ, ārstam Jūs rūpīgi jānovēro.

Nervu sistēmas slimība

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz noteikta demielinizējošas slimības, piemēram, multiplās sklerozes, diagnoze, vai rodas tās simptomi. Simptomi var būt redzes pārraušanās, roku vai kāju vājums vai tirpšana, vai nejutīgums kādā organisma daļā. Ārsts lems, vai varēsiet lietot GOBIVAZ.

Ķirurģiskas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Pastāstiet ārstam, ja paredzēts veikt kādas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras.
- Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, kas veic procedūru, ka tiek ārstēts ar GOBIVAZ, parādot viņiem savu Pacienta kartīti.

Autoimūna slimība

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas vilkēdes simptomi. Simptomi var būt pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu sāpes un nogurums.

- Retos gadījumos cilvēkiem, kas ārstēti ar TNF blokatoriem, radusies vilkēde.

Asins slimība

Dažiem pacientiem organisms var neizstrādāt pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz cīnīties ar infekcijām vai kas aptur asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nemazinās, ļoti viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties zvaniet savam ārstam. Ārsts var nolemt pārtraukt ārstēšanu.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms GOBIVAZ lietošanas pārrunājiet to ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Vakcinēšanās

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir veikta vakcīnas ievadīšana vai tā ir paredzēta.

- GOBIVAZ lietošanas laikā Jums nedrīkst ievadīt noteiktas (dzīvas) vakcīnas.
- Dažas vakcīnas var izraisīt infekcijas. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi GOBIVAZ, Jūsu bērns aptuveni sešus mēnešus pēc tam, kad Jūs grūtniecības laikā būsit saņēmusi pēdējo devu, var būt pakļauts lielākam šādu infekciju riskam. Ir svarīgi informēt bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par to, ka esat saņēmusi vai saņemat GOBIVAZ, lai viņi var lemt, kad Jūsu bērnam nepieciešama kāda vakcīna.

Terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Pastāstiet ārstam, ja nesen esat saņēmis vai tiek plānota ārstēšana ar terapeitiskiem infekcijas izraisītājiem (piemēram, BCG instalācija urīnpūslī vēža terapijai).

Alerģiskas reakcijas

Ja pēc ārstēšanas ar GOBIVAZ Jums rodas alerģiskas reakcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam. Alerģiskas reakcijas simptomi var būt, piemēram, sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu, kā arī izsitumi, nātrene, plaukstu, pēdu vai potīšu pietūkums.

- Dažas no šīm reakcijām var būt smagas vai — retos gadījumos — dzīvībai bīstamas.
- Dažas no šīm reakcijām ir radušās pēc pirmās GOBIVAZ lietošanas reizes.

Bērni un pusaudži

Bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam GOBIVAZ 100 mg pildspalvveida pilnšļircē nav ieteicams lietot.

Citas zāles un GOBIVAZ

- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot, ieskaitot jebkādas citas zāles, kuras lieto reimatoīdā artrīta, poliarikulāra juvenila idiopātiska artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma vai čūlainā kolīta ārstēšanā.
- Jūs nedrīkstat lietot GOBIVAZ vienlaicīgi ar zālēm, kas satur aktīvās vielas anakinru vai abataceptu. Šīs zāles lieto reimatisku slimību ārstēšanai.
- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas citas zāles, kas ietekmē Jūsu imūno sistēmu.
- GOBIVAZ lietošanas laikā Jūs nedrīkstat saņemt noteiktas (dzīvās) vakcīnas.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms GOBIVAZ lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pirms GOBIVAZ lietošanas pārrunājiet ar savu ārstu, ja:

- GOBIVAZ lietošanas laikā Jums ir iestājusies grūtniecība, vai to plānojat. Informācija par šo zāļu ietekmi uz grūtniecēm ir ierobežota. Ja tiek ārstēta ar GOBIVAZ, Jums ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās GOBIVAZ injekcijas jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, izmantojot adekvātu pretapaugļošanās metodi. Grūtniecības laikā GOBIVAZ drīkst lietot tikai tad, ja tas Jums ir absolūti nepieciešams.
- Barošanu ar krūti drīkst sākt, ja pēdējā GOBIVAZ deva ievadīta vismaz pirms 6 mēnešiem. Bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc, ja Jums plānota GOBIVAZ lietošana.
- Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi GOBIVAZ, Jūsu bērnam ir iespējams lielākas infekcijas risks. Pirms tam, kad Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu, ir svarīgi informēt bērna ārstus vai citus

veselības aprūpes speciālistus, ka esat saņēmusi vai saņemat GOBIVAZ (sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā par vakcināciju).

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

GOBIVAZ maz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Tomēr pēc GOBIVAZ lietošanas var rasties reibonis. Ja radies reibonis, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un izmantot instrumentus vai mehānismus.

GOBIVAZ satur sorbītu

Sorbīta nepanesība

Šīs zāles satur 41 mg sorbīta (E420) katrā pildspalvveida pilnšļircē.

3. Kā lietot GOBIVAZ

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāji ar ārstu vai farmaceitu.

Cik daudz GOBIVAZ tiek ievadīts

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts un aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma:

- ieteicamā deva ir 50 mg, ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā;
- pirms ceturtās devas ievadīšanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts noteikts, vai Jums jāturpina GOBIVAZ lietošana;
 - ja Jūsu ķermeņa masa pārsniedz 100 kg, devu var palielināt līdz 100 mg (1 pildspalvveida pilnšļircē satur), ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā.

Čūlainais kolīts

- Tabulā parādīts, kā Jums parasti ievadīs šīs zāles.

Sākotnējā ārstēšana	Sākusdeva ir 200 mg (2 pildspalvveida pilnšļircē satur), pēc tam 100 mg (1 pildspalvveida pilnšļircē satur) pēc 2 nedēļām.
Uzturošā terapija	Pacientiem, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 80 kg: 50 mg (50 mg pildspalvveida pilnšļircē satur vai pilnšļircē jālieto atbilstošā devā) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, tad ik pēc 4 nedēļām. Jūsu ārsts var nozīmēt 100 mg (1 pildspalvveida pilnšļircē satur), izvērtējot, cik labi Jums GOBIVAZ darbojas. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 80 kg vai vairāk: 100 mg (1 pildspalvveida pilnšļircē satur) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, tad ik pēc 4 nedēļām.

Kā GOBIVAZ tiek ievadīts

- GOBIVAZ tiek ar injekciju ievadīts zem ādas (subkutāni).
- Sākumā ārsts vai medicīnas māsa Jums var ievadīt GOBIVAZ. Taču Jūs un Jūsu ārsts varat izlemt, ka varat GOBIVAZ ievadīt sev pats. Šādā gadījumā Jūs pamācīs, kā veikt GOBIVAZ injekciju sev pašam.

Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir kādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev pašam. Detalizētus "Norādījumus par lietošanu" atradīsiet šīs instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis GOBIVAZ vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vai Jums ir ievadīts pārāk daudz GOBIVAZ (vai nu pārāk daudz ievadīts vienā reizē, vai arī zāles ievadītas pārāk bieži), nekavējoties informējiet par to savu ārstu vai farmaceitu. Vienmēr

ņemiet sev līdzi iepakojuma kastīti un šo instrukciju pat tad, ja tā ir tukša.

Ja esat aizmirsis lietot GOBIVAZ

Ja esat aizmirsis lietot GOBIVAZ iepļānotajā datumā, ievadiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Kad jāievada nākamā deva:

- ja esat nokavējis mazāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, līdzko atceraties, un turpiniet sākotnējo shēmu;
- ja esat nokavējis vairāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, līdzko atceraties, un konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, kad Jums jāievada nākamā deva.

Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat lietot GOBIVAZ

Ja apsverat GOBIVAZ lietošanas pārtraukšanu, vispirms konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažiem pacientiem var rasties nopietnas blakusparādības un var būt nepieciešama ārstēšana. Lietojot 100 mg devu, dažu blakusparādību risks ir lielāks nekā lietojot 50 mg devu. Blakusparādības var rasties pat vairākus mēnešus pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt jebkuru no šādām GOBIVAZ nopietnām blakusparādībām:

- **alerģiskas reakcijas, kuras var būt nopietnas, vai retos gadījumos, dzīvībai bīstamas (retas).** Alerģiskas reakcijas simptomi var būt sejas, lūpu, mutes vai rīkles tūska, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas traucējumus, ādas izsitumi, nātrene, roku, kāju vai potīšu tūska. Dažas no šīm reakcijām radās pēc pirmās GOBIVAZ ievadīšanas;
- **nopietnas infekcijas (tai skaitā tuberkulozes, bakteriālas infekcijas, tajā skaitā nopietnas asins infekcijas slimības un pneimonija, smagas sēnīšu infekcijas un citas oportūnistiskas infekcijas) (bieži).** Infekcijas simptomi var būt drudzis, nogurums, (pastāvīgs) klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, novājināšanās, svīšana naktī, caureja, brūces, zobu problēmas un dedzināšanas sajūta urinējot;
- **B hepatīta vīrusa reaktivācija, ja esat vīrusa nēsātājs vai Jums iepriekš ir bijis B hepatīts (reti).** Simptomi var būt ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, urīns tumši brūnā krāsā, sāpes vēdera labajā pusē, drudzis, slikta dūša, vemšana un ļoti stiprs nogurums;
- **nervu sistēmas slimība, piemēram, multiplā skleroze (reti).** Nervu sistēmas slimības simptomi var būt redzes izmaiņas, nespēks rokās vai kājās, nejutīgums vai tirpšana jebkurā ķermeņa daļā,
- **limfmezglu vēzis (limfoma) (reti).** Limfomas simptomi var būt limfmezglu pietūkums, ķermeņa masas zudums vai drudzis;
- **sirds mazspēja (reti).** Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju tūska;
- **imūnās sistēmas slimību pazīmes, kuras sauc par:**
 - **sarkano vilkēdi (reti).** Simptomi var būt sāpes locītavās vai izsitumi uz vaigiem vai rokām, kuri ir jutīgi pret sauli;
 - **sarkoidoze (reti).** Simptomi var ietvert pastāvīgu klepu, elpas trūkumu, sāpes krūškurvī, drudzi, limfmezglu pietūkumu, ķermeņa masas zudumu, ādas izsitumus un neskaidru redzi;
- **mazo asinsvadu pietūkums (asinsvadu iekaisums) (reti).** Simptomi var ietvert drudzi, galvassāpes, ķermeņa masas zudumu, svīšanu naktī, izsitumus un nervu sistēmas traucējumus, piemēram, nejutīgumu un tirpšanu;
- **ādas vēzis (retāk).** Ādas vēža simptomi var ietvert izmaiņas ādas izskatā un izaugumus uz ādas;
- **asins slimība (bieži).** Asins slimības simptomi var būt nepārtraukts drudzis, zilumu veidošanās vai asiņošana pat pēc nelielām traumām;

- **asins vēzis (leikoze) (reti).** Leikozes simptomi var ietvert drudzi, nogurumu, biežas infekcijas, vieglu zilumu rašanos un svīšanu naktī.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja ievērojat kādu no iepriekš minētajiem simptomiem.

GOBIVAZ lietošanas laikā novērotas šādas papildus blakusparādības.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augšējo elpceļu infekcijas slimības, sāpoša rīkle vai aizsmakums, iesnas.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- patoloģiski aknu darbības izmeklējumi (paaugstināts aknu enzīmu līmenis), ko atklāj ārsta nozīmētos asins izmeklējumos,
- reibonis,
- galvassāpes,
- nejutīguma vai tirpšanas sajūta,
- virspusējas sēnīšu infekcijas,
- abscess,
- bakteriālas infekcijas (piemēram, celulīts),
- samazināts sarkano asins šūnu skaits,
- samazināts balto asins šūnu skaits,
- pozitīvs vilkēdes asins analīžu rezultāts,
- alerģiskas reakcijas,
- gremošanas traucējumi,
- sāpes kuņģī,
- slikta dūša,
- gripa,
- bronhīts,
- deguna blakusdobumu infekcija,
- aukstumpumpas,
- paaugstināts asinsspiediens,
- drudzis,
- astma, elpas trūkums, sēkšana,
- kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi, tai skaitā kuņģa un resnās zarnas gļotādas iekaisums, kas var izraisīt drudzi,
- sāpes un čūlas mutē,
- reakcijas zāļu ievadīšanas vietā (tai skaitā apsārtums, sacietējums, sāpes, zilums, nieze, tirpšana un kairinājums),
- matu izkrišana,
- izsitumi un ādas nieze,
- miega traucējumi,
- depresija,
- vājuma sajūta,
- kaulu lūzumi,
- diskomforta sajūta krūtīs.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nieru infekcija,
- vēzis, arī ādas vēzis, un neļaudabīgi jaunveidojumi vai sacietējumi, piemēram, dzimumzīmes,
- ādas pūslīši,
- smaga infekcija visā organismā (sepsē), kas dažkārt ietver arī zemu asinsspiedienu (septisks šoks),
- psoriāze (tai skaitā arī uz delnām un/vai pēdu apakšpusēm un/vai arī ādas pūšļu formā),
- samazināts trombocītu skaits,
- kombinēts samazināts trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits,

- vairogdziedzera darbības traucējumi,
- paaugstināts glikozes līmenis asinīs,
- paaugstināts holesterīna līmenis asinīs,
- līdzsvara traucējumi,
- redzes traucējumi,
- acs iekaisums (konjunktivīts),
- acu alerģija,
- neregulāras sirds darbības sajūta,
- asinsvadu sašaurināšanās sirdī,
- asins receklis,
- pietvīkums,
- aizcietējums,
- hronisks plaušu iekaisuma stāvoklis,
- skābes atvilkis (grēmas),
- žultsakmeņi,
- aknu darbības traucējumi,
- krūšu dziedzera traucējumi,
- menstruāciju traucējumi.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- kaulu smadzeņu nespēja ražot asins šūnas,
- ievērojami samazināts balto asins šūnu skaits,
- locītavu un ap tām esošo audu infekcija,
- traucēta dzīšana,
- iekšējo orgānu asinsvadu iekaisums,
- leikoze,
- melanoma (ādas vēža veids),
- Merķeļa šūnu karcinoma (ādas vēža veids),
- lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām),
- ādas zvīņošanās, lobīšanās,
- imūnās sistēmas traucējumi, kuri varētu ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas sarkoidozes formā),
- roku vai kāju pirkstu sāpes un krāsas pārmaiņas,
- garšas sajūtas traucējumi,
- urīnpūšļa darbības traucējumi,
- nieru darbības traucējumi,
- ādas asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus.

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms:

- reti sastopams asins vēzis, kas rodas pārsvarā gados jauniem cilvēkiem (hepatospleniska T šūnu limfoma),
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas,
- dermatomiozīta pasliktināšanās (slimība, kas izpaužas kā izsitumi uz ādas kopā ar muskuļu vājumu).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt GOBIVAZ

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Šīs zāles drīkst uzglabāt arī ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz kastītes. Uzrakstiet uz kartona iepakojuma jauno derīguma termiņu, norādot dienu/mēnesi/gadu (līdz 30 dienām pēc izņemšanas no ledusskapja). Šīs zāles nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī pēc tam, kad tās uzglabātas istabas temperatūrā. Iznīciniet šīs zāles, ja tās netiek izmantotas agrākajā no šiem termiņiem: līdz jaunajam derīguma termiņam vai līdz derīguma termiņam, kas norādīts uz kastītes.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķidrums nav dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, ir duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji savam ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko GOBIVAZ satur

- Aktīvā viela ir golimumabs. Viena 1 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 100 mg golimumaba.
- Citas sastāvdaļas ir sorbīts (E420), L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, poloksamērs 188 un ūdens injekcijām. Vairāk informācijas par sorbītu (E420) skatīt 2. punktā.

GOBIVAZ ārējais izskats un iepakojums

GOBIVAZ tiek izplatīts kā šķidrums injekcijām vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļircē. GOBIVAZ ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 pildspalvveida pilnšļirci, un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 3 (3 iepakojumi pa 1) pildspalvveida pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Šķidrums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs (ar pārļainu spīdumu), bezkrāsains vai gaiši dzeltens un var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. GOBIVAZ nedrīkst lietot, ja šķidrums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

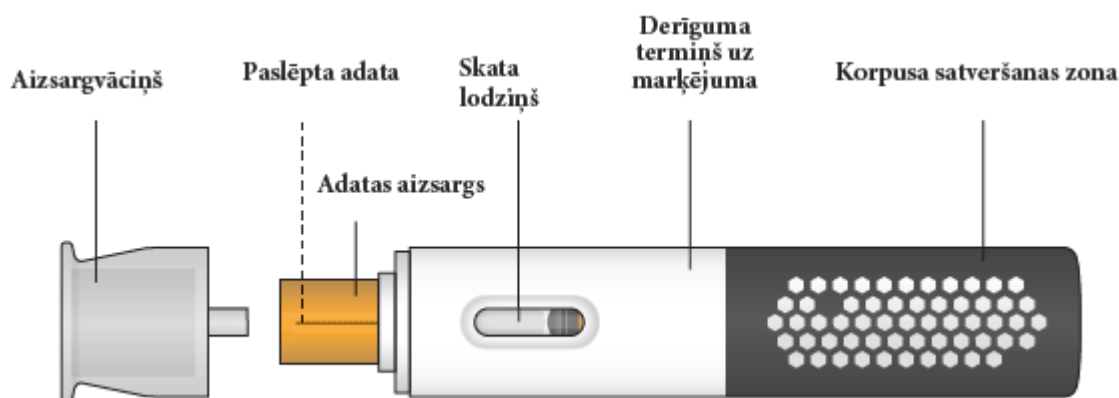
NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Ja vēlaties GOBIVAZ injicēt sev pats, veselības aprūpes speciālistam Jūs jāapmāca sagatavoties injekcijai un to sev veikt. Ja neesat apmācīts, sazinieties ar ārstu, medicīnas māsu vai farmaceitu, lai ieplānotu apmācības.

Šajos norādījumos:

1. Pildspalvveida pilnšļirces sagatavošana lietošanai
2. Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana
3. Zāļu injicēšana
4. Pēc injekcijas

Tālāk esošajā shēmā (skatīt 1. attēlu) redzams, kā izskatās pildspalvveida pilnšļirce.



1. attēls

1. Pildspalvveida pilnšļirces sagatavošana lietošanai

- Nekādā gadījumā nesakratiet pildspalvveida pilnšļirci.
- Nenoņemiet vāciņu no pildspalvveida pilnšļirces līdz injekcijai.
- Pēc pildspalvveida pilnšļirces vāciņa noņemšanas nelieciet to atpakaļ, lai nesalocītu adatu.

Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļircu skaitu

Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirces, lai pārliecinātos, ka

- pildspalvveida pilnšļircu skaits un zāļu stiprums ir pareizs
 - ja Jūsu deva ir 100 mg, Jūs saņemsiet vienu 100 mg pildspalvveida pilnšļirci
 - ja Jūsu deva ir 200 mg, Jūs saņemsiet divas 100 mg pildspalvveida pilnšļirces, un Jums būs sev jāievada divas injekcijas. Izvēlieties dažādas vietas injekcijām un veiciet uzreiz vienu injekciju pēc otras.

Pārbaudiet derīguma termiņu

- Pārbaudiet derīguma termiņu, kas uzdrukāts vai uzrakstīts uz kastītes.
- Pārbaudiet uz pildspalvveida pilnšļirces norādīto derīguma termiņu (tas norādīts aiz "EXP").
- Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja derīguma termiņš ir beidzies. Uzdrukātais derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pārbaudiet blisteri

- Pārbaudiet noslēgto drošības pārsegu uz blistera.
- Nelietojiet, ja blisteris ir bojāts. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pagaidiet 30 minūtes, lai pildspalvveida pilnšļirce sasniegtu istabas temperatūru

- Lai injekcija tiktu veikta pareizi, atstājiet pildspalvveida pilnšļirci ārpus kastītes bērniem nepieejamā vietā 30 minūtes.
- Nesildiet pildspalvveida pilnšļirci citādi (piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī).
- Nenoņemiet pildspalvveida pilnšļirces vāciņu, līdz tā nav sasilusi līdz istabas temperatūrai.

Sagatavojiet pārējos piederumus

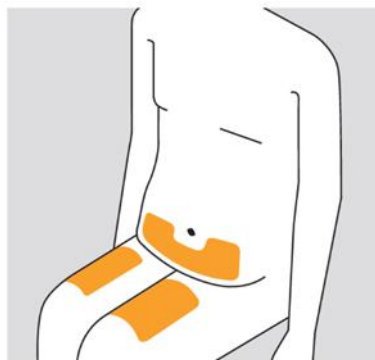
- Gaidot, līdz pildspalvveida pilnšļirce sasilst, Jūs varat sagatavot pārējos piederumus, tai skaitā spirta salveti, vates tamponu vai marli un konteineru asiem priekšmetiem.

Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļircē esošo šķidrumu

- Paskatieties caur skata lodziņu, lai pārliecinātos, ka pildspalvveida pilnšļircē esošais šķidrums ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs (ar pārļainu spīdumu) un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens. Šķidrumu var lietot, ja tas satur nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu.
- Jūs varat ieraudzīt arī gaisa burbuli, kas ir normāli.
- Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja šķidrumam ir neatbilstoša krāsa, tas ir duļķains vai satur lielākas daļiņas. Šādā gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

2. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu (skatīt 2. attēlu)

- Jūs varat ievadīt zāles augšstilba priekšpusē vidusdaļā.
- Jūs varat ievadīt zāles vēderā zem nabas, izņemot aptuveni 5 cm zonu tieši zem nabas.
- Neievadiet zāles zonā, kur āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi, zvīnaina, cieta vai uz tās ir rētas vai strijas.
- Ja vienā reizē ir jāievada vairākas injekcijas, tās jāievada dažādās injekciju vietās.



Injicējamās zonas
2. attēls

⚠ NEINJICĒJIET rokā, lai nesabojātu pildspalvveida pilnšļirci un (vai) nejauši sevi netraumētu.

Nomazgājiet rokas un notīriet injekcijas vietu

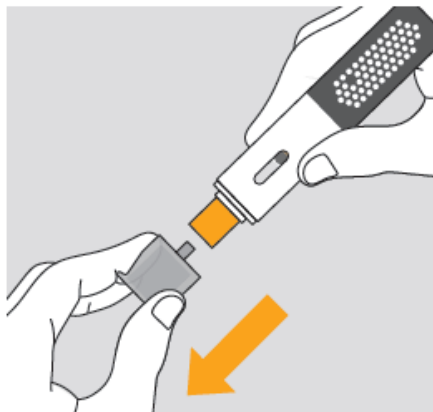
- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
- Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti.
- Pirms zāļu ievadīšana ļaujiet ādai nožūt. Neapvēdiniet tīro ādas zonu un nepūtiet uz tās.
- Pirms injekcijas veikšanas šai zonai vairs nepieskarieties.

3. Zāļu ievadīšana

- Vāciņu no pildspalvveida pilnšļirces nedrīkst noņemt, pirms neesat sagatavojies ievadīt zāles.
- Zāles jāievada 5 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas.

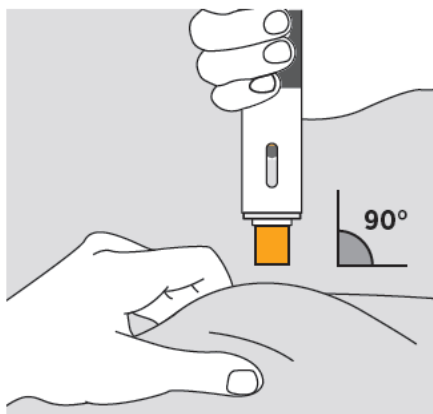
Noņemiet vāciņu (3. attēls)

- Kad esat sagatavojies veikt injekciju, noņemiet vāciņu un pēc injekcijas to izmetiet.
- Nekad nelieciet vāciņu atpakaļ, jo tas var bojāt šļircē esošo adatu.
- Neizmantojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tā nokritusi pēc vāciņa noņemšanas. Šādā gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



3. attēls

Sagatavojieties piespiest pildspalvveida pilnšļirci pret ādu (skatīt 4. attēlu).



4. attēls.

- Ar otru roku satveriet ādu. Sagatavojieties novietot pildspalvveida pilnšļirci virs injekcijas vietas tā, lai oranžais adatas pārsegs norāda uz injekcijas vietu.
 - Turiet pildspalvveida pilnšļirci tā, lai Jūs varētu redzēt skata lodziņu.
- Nospiediet, lai injicētu (skatīt 5. attēlu).**



5. attēls.

- Piespiediet pildspalvveida pilnšļirces atvērto galu 90 grādu leņķī pie ādas.
- Sagaidiet pirmo “klikšķi”, kas liecinās par injekcijas sākumu. Jūs varat sajust vai nesajust adatas dūrienu..

- Sāciet skaitīt līdz 15, lai nodrošinātu, ka tiek injicētas visas zāles.

Nenoņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ādas. Ja noņemsiet pildspalvveida pilnšļirci no ādas, Jūs varat nesaņemt pilnu zāļu devu.

Turpiniet turēt, līdz oranžais indikators apstājas, vai Jūs sadzirdat otro “klikšķi” (skatīt 6. attēlu). Līdz otrajam “klikšķim” var paiet pat 15 sekundes (norādot, ka injekcija ir pabeigta, un adats ir atgriezies pildspalvveida šļircē).

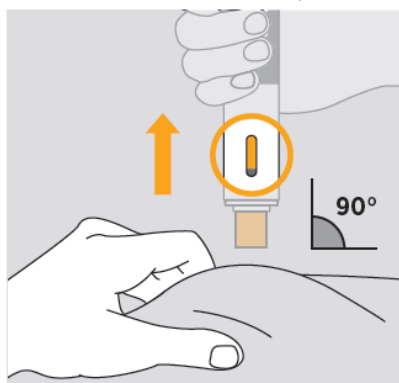


6. attēls

- Piezīme. Ja neesat sadzirdējis otro “klikšķi”, pagaidiet 15 sekundes pēc pogas piespiešanas pirmo reizi, un pēc tam noņemiet automātisko injektoru no injekcijas vietas.

Pārbaudiet skata lodziņu - oranžais indikators apliecina pareizu ievadišanu (skatīt 7. attēlu)

- Oranžais indikators pilnīgi aizpildīs skata lodziņu..
- Noņemiet pildspalvveida pilnšļirci no injekcijas vietas.
- Ja lodziņā nav redzams oranžais indikators, vai, ja Jums ir aizdomas, ka nav saņemta pilna devu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Neievadiet otru devu, nekonsultējoties ar ārstu.



7.attēls.

4. Pēc injekcijas

Izmantojiet vates tamponu vai marli

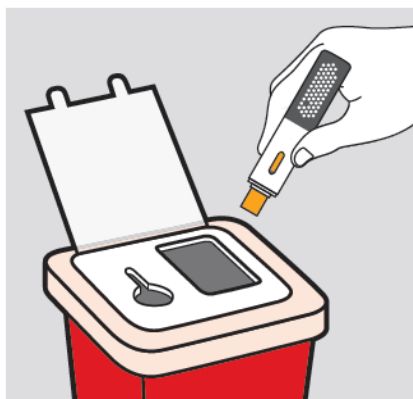
- Injekcijas vietā var būt neliels daudzums asins vai šķidruma. Tas ir normāli.
- Jūs varat injekcijas vietai 10 sekundes piespiest vates tamponu vai marli.
- Ja nepieciešams, varat pārklāt injekcijas vietu ar nelielu plāksteri.
- Neberzējiet ādu.

Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci (skatīt 8. attēlu)

- Nekavējoties ievietojiet pildspalvveida pilnšļirci asu priekšmetu konteinerā. Pārliecinieties, ka

izmetat konteineru, kad tas ir pilns, kā norādījis ārsts vai medicīnas māsa.

Ja domājat, ka kaut kas injekcijas laikā bijis nepareizi, vai neesat par to pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



8. attēls

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

GOBIVAZ 100 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē golimumab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
 - Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsei.
 - Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
 - Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Ārsts Jums izsniegs arī Pacienta kartīti, kurā ir svarīga drošuma informācija, kas Jums jāzina pirms GOBIVAZ lietošanas sākšanas un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir GOBIVAZ un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms GOBIVAZ lietošanas
3. Kā lietot GOBIVAZ
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt GOBIVAZ
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir GOBIVAZ un kādam nolūkam tās lieto

GOBIVAZ satur aktīvo vielu, ko sauc par golimumabu.

GOBIVAZ pieder pie zāļu grupas, ko sauc par “TNF blokatoriem”. **Pieaugušajiem** to lieto šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts,
- psoriātiskais artrīts,
- aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma,
- čūlainais kolīts.

Bērniem no 2 gadu vecuma, kuriem ķermeņa masa ir lielāka par 15 kg, Gobivaz lieto pediatrika čūlainā kolīta ārstēšanai.

GOBIVAZ darbojas, pārtraucot proteīna, ko sauc par “audzēju nekrozes faktoru alfa” (TNF- α), darbību. Šis proteīns organismā iesaistīts iekaisuma norisēs, un tā bloķēšana var mazināt iekaisumu.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība. Ja Jums ir aktīvs reimatoīdais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums var nozīmēt GOBIVAZ, kas būs jālieto kombinācijā ar citām zālēm, ko sauc par metotreksātu, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- palēninātu Jūsu kaulu un locītavu bojājumu attīstību,
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas parasti noris vienlaikus ar ādas iekaisuma slimību psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātiskais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums var nozīmēt GOBIVAZ, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- palēninātu bojājumu rašanos kaulos un locītavās.
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma ir mugurkaula iekaisuma slimības. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums var nozīmēt GOBIVAZ, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Čūlainais kolīts (pieaugušajiem un bērniem)

Čūlais kolīts ir zarnu iekaisuma slimība. Ja Jums ir čūlais kolīts, Jums vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, slimības ārstēšanai Jums nozīmēs GOBIVAZ.

2. Kas jāzina pirms GOBIVAZ lietošanas

Nelietojiet GOBIVAZ šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret golimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir tuberkuloze (TB) vai kāda cita smaga infekcijas slimība;
- ja Jums ir mērena vai smaga sirds mazspēja.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms GOBIVAZ lietošanas pārrunājiet to ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms GOBIVAZ lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Infekcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums jau ir vai GOBIVAZ lietošanas laikā, vai pēc tā lietošanas rodas infekcijas simptomi. Infekcijas simptomi ir drudzis, klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, caureja, brūces, zobu problēmas vai dedzināšanas sajūta urinējot.

- GOBIVAZ lietošanas laikā infekcijas Jums var rasties daudz vieglāk.
- Infekcijas slimības var progresēt daudz ātrāk un būt daudz smagākas. Turklāt no jauna var rasties kādas Jums jau bijušas infekcijas slimības.

Tuberkuloze (TB)

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas tuberkulozes simptomi.

Tuberkulozes simptomi ir pastāvīgs klepus, novājšana, nogurums, drudzis vai svīšana naktī.

- Pacientiem, kuri ārstēti ar GOBIVAZ, ziņots par tuberkulozes gadījumiem, retos gadījumos pat pacientiem, kuri tika ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi. Ārsts veiks izmeklējumus, lai noskaidrotu, vai Jums nav tuberkulozes. Šos izmeklējumus ārsts atzīmēs Jūsu Pacienta kartītē.
- Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai esat nonācis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir vai ir bijusi tuberkuloze.
- Ja ārsts uzskatīs, ka ir tuberkulozes risks, pirms GOBIVAZ terapijas sākšanas Jūs varat tikt ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi.

B hepatīta vīruss (HBV)

- Ja esat B hepatīta vīrusa nēsātājs vai ja Jums agrāk bijusi B hepatīta vīrusa infekcija, pirms GOBIVAZ ievadīšanas pastāstiet par to savam ārstam.

- Ja Jums šķiet, ka varat būt pakļauts B hepatīta vīrusa infekcijas iegūšanas riskam, pastāstiet par to savam ārstam.
- Jūsu ārstam jāveic Jūsu pārbaude attiecībā uz B hepatīta vīrusa infekciju.
- Ārstēšana ar TNF blokatoriem, piemēram, GOBIVAZ, pacientiem, kas ir B hepatīta vīrusa nēsātāji, var izraisīt šī vīrusa reaktivizēšanos, kas dažos gadījumos var būt bīstami dzīvībai.

Invazīvas sēnīšu infekcijas

Ja esat dzīvojis vai ceļojis apvidos, kur bieži sastopamas specifisku sēnīšu veidu izraisītas infekcijas, kas var skart plaušas vai citas ķermeņa daļas (sauc par histoplazmozi, kokcidioidomikozi vai blastomikozi), nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Vaicājiēt savam ārstam, ja nezināt, vai šīs sēnīšu infekcijas ir bieži sastopamas apvidū, kurā dzīvojāt vai ceļojāt.

Vēzis un limfoma

Pirms GOBIVAZ lietošanas sākšanas pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz ir noteikta limfomas (viena veida asins vēža) vai kāda cita veida vēža diagnoze.

- GOBIVAZ vai cita TNF blokatora lietošanas laikā Jums var palielināties limfomas vai cita veida vēža rašanās risks.
- Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu un citām iekaisuma slimībām, kuriem slimība ir bijusi ilga, limfomas rašanās risks var būt lielāks par vidējo risku.
- Starp bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem, kuri lietoja TNF blokatorus, ir bijuši vēža gadījumi, tai skaitā arī neparastas vēža formas, kuru rezultātā dažkārt iestājās nāve.
- Retos gadījumos pacientiem pēc citu TNF blokatoru lietošanas atklāta specifiska un smaga limfoma, ko sauc par hepatosplenisko T šūnu limfomu. Vairums šo pacientu bija pusaudži un jauni pieauguši vīrieši. Šis vēža paveids parasti izraisīja nāvi. Gandrīz visi šie pacienti bija saņēmuši arī zāles, ko sauc par azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu. Pastāstiet ārstam, ja kopā ar GOBIVAZ lietojat arī azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu.
- Pacientiem ar pastāvīgu astmu, hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kā arī kaislīgiem smēķētājiem GOBIVAZ terapijas gadījumā var būt palielināts vēža risks. Ja Jums ir smaga pastāvīga astma, HOPS vai esat kaislīgs smēķētājs, Jums ir jāapspriež ar savu ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoru Jums ir piemērota.
- Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar golimumabu, attīstījās noteikti ādas vēža veidi. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas jebkādas ādas izskata vai augšanas izmaiņas.

Sirds mazspēja

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas jauni vai pasliktinās jau esoši sirds mazspējas simptomi. Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju pietūkšana.

- TNF blokatoru, ieskaitot GOBIVAZ, lietošanas laikā ziņots par sastrēguma sirds mazspējas rašanos vai stāvokļa pasliktināšanos. Dažos gadījumos pacients nomira.
- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un tiek ārstēts ar GOBIVAZ, ārstam Jūs rūpīgi jānovēro.

Nervu sistēmas slimība

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz noteikta demielinizējošas slimības, piemēram, multiplās sklerozes, diagnoze, vai rodas tās simptomi. Simptomi var būt redzes pārmaiņas, roku vai kāju vājums vai tirpšana, vai nejutīgums kādā organisma daļā. Ārsts lems, vai varēsiet lietot GOBIVAZ.

Ķirurģiskas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Pastāstiet ārstam, ja paredzēts veikt kādas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras.
- Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, kas veic procedūru, ka tiek ārstēts ar GOBIVAZ, parādot viņiem savu Pacienta kartīti.

Autoimūna slimība

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas vilkēdes simptomi. Simptomi var būt pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu sāpes un nogurums.

- Retos gadījumos cilvēkiem, kas ārstēti ar TNF blokatoriem, radusies vilkēde.

Asins slimība

Dažiem pacientiem organisms var neizstrādāt pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz cīnīties ar infekcijām vai kas aptur asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nemazinās, ļoti viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties zvaniet savam ārstam. Ārsts var nolemt pārtraukt ārstēšanu.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms GOBIVAZ lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Vakcinēšanās

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir veikta vakcīnas ievadīšana vai tā ir paredzēta.

- GOBIVAZ lietošanas laikā Jums nedrīkst ievadīt noteiktas (dzīvas) vakcīnas.
- Dažas vakcīnas var izraisīt infekcijas. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi GOBIVAZ, Jūsu bērns aptuveni sešus mēnešus pēc tam, kad Jūs grūtniecības laikā būsit saņēmusi pēdējo devu, var būt pakļauts lielākam šādu infekciju riskam. Ir svarīgi informēt bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par to, ka esat saņēmusi vai saņemat GOBIVAZ, lai viņi var lemt, kad Jūsu bērnam nepieciešama kāda vakcīna.

Terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Pastāstiet ārstam, ja nesen esat saņēmis vai tiek plānota ārstēšana ar terapeitiskiem infekcijas izraisītājiem (piemēram, BCG instalācija urīnpūslī vēža terapijai).

Alerģiskas reakcijas

Ja pēc ārstēšanas ar GOBIVAZ Jums rodas alerģiskas reakcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam. Alerģiskas reakcijas simptomi var būt, piemēram, sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu, kā arī izsitumi, nātrene, plaukstu, pēdu vai potīšu pietūkums.

- Dažas no šīm reakcijām var būt smagas vai — retos gadījumos — dzīvībai bīstamas.
- Dažas no šīm reakcijām ir radušās pēc pirmās GOBIVAZ lietošanas reizes.

Bērni un pusaudži

GOBIVAZ nav ieteicams lietot bērniem līdz 2 gadu vecumam ar pediatrisko čūlaino kolītu, jo tas nav pētīts šajā vecuma grupā.

Citas zāles un GOBIVAZ

- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot, ieskaitot jebkādas citas zāles, kuras lieto reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma vai čūlainā kolīta ārstēšanā.
- Jūs nedrīkstat lietot GOBIVAZ vienlaicīgi ar zālēm, kas satur aktīvās vielas anakinru vai abataceptu. Šīs zāles lieto reimatisku slimību ārstēšanai.
- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas citas zāles, kas ietekmē Jūsu imūno sistēmu.

GOBIVAZ lietošanas laikā Jūs nedrīkstat saņemt noteiktas (dzīvās) vakcīnas.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms GOBIVAZ lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pirms GOBIVAZ lietošanas pārrunājiet ar savu ārstu, ja:

- GOBIVAZ lietošanas laikā Jums ir iestājusies grūtniecība, vai to plānojat. Informācija par šo zāļu ietekmi uz grūtniecēm ir ierobežota. Ja tiek ārstēta ar GOBIVAZ, Jums ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās GOBIVAZ injekcijas jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, izmantojot adekvātu pretapaugļošanās metodi. Grūtniecības laikā GOBIVAZ drīkst lietot tikai tad, ja tas Jums ir absolūti nepieciešams;
- barošanu ar krūti drīkst sākt, ja pēdējā GOBIVAZ deva ievadīta vismaz pirms 6 mēnešiem. Bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc, ja Jums plānota GOBIVAZ lietošana;

- ja grūtniecības laikā esat saņēmusi GOBIVAZ, Jūsu bērnam ir iespējams lielākas infekcijas risks. Pirms tam, kad Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu, ir svarīgi informēt bērna ārstus vai citus veselības aprūpes speciālistus, ka esat saņēmusi vai saņemat GOBIVAZi (sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā par vakcināciju).

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

GOBIVAZ maz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Tomēr pēc GOBIVAZ lietošanas var rasties reibonis. Ja radies reibonis, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un izmantot instrumentus vai mehānismus.

GOBIVAZ satur sorbītu

Sorbīta nepanesība

Šīs zāles satur 41 mg sorbīta (E420) katrā pilnšļircē.

3. Kā lietot GOBIVAZ

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz GOBIVAZ tiek ievadīts

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts un aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma:

- ieteicamā deva ir 50 mg, ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā;
- pirms ceturtais devas ievadīšanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts noteikts, vai Jums jāturpina GOBIVAZ lietošana
 - Ja Jūsu ķermeņa masa pārsniedz 100 kg, devu var palielināt līdz 100 mg (1 pilnšļirces saturs), ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā.

Pieaugušo čūlainais kolīts

- Tabulā parādīts, kā Jums parasti ievadīs šīs zāles.

Sākotnējā ārstēšana	Sākusdeva ir 200 mg (2 pilnšļircu saturs), pēc tam 100 mg (1 pilnšļirces saturs) pēc 2 nedēļām.
Uzturošā terapija	Pacientiem, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 80 kg: 50 mg (50 mg pilnšļirces saturs vai pilnšļirce jālieto atbilstošā devā) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, tad ik pēc 4 nedēļām. Jūsu ārsts var nozīmēt 100 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs), izvērtējot, cik labi Jums GOBIVAZ darbojas. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 80 kg vai vairāk: 100 mg (1 pilnšļirces saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, tad ik pēc 4 nedēļām.

Pediatriks čūlainais kolīts bērniem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 15 kg:

- Turpmāk tabulā norādīts, kā Jūs parasti lietosiet šīs zāles.

Sākotnējā ārstēšana	• Pacientiem ar ķermeņa masu no vismaz 15 kg līdz mazāk nekā 40 kg sākusdeva ir 100 mg (2 pilnšļircu saturs) un 50 mg (1 pilnšļirces saturs) pēc 2 nedēļām. • Pacientiem ar ķermeņa masu virs 40 kg sākusdeva ir 200 mg (4 pilnšļircu saturs) un 100 mg (2 pilnšļircu saturs) pēc 2 nedēļām.
---------------------	---

Balstterapija	- Pacientiem ar ķermeņa masu no vismaz 15 kg līdz mazāk nekā 40 kg: 50 mg (1 pilnšļirces saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās ārstēšanas un turpmāk ik pēc 4 nedēļām. - Pacientiem ar ķermeņa masu no vismaz 40 kg līdz mazāk nekā 80 kg: 100 mg (2 pilnšļirču saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās ārstēšanas un turpmāk ik pēc 4 nedēļām. - Pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 80 kg: 100 mg (2 pilnšļirču saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās ārstēšanas un turpmāk ik pēc 4 nedēļām.
---------------	---

Ārsts noteiks Jums piemērotāko devu.

Kā GOBIVAZ tiek ievadīts

- GOBIVAZ tiek ar injekciju ievadīts zem ādas (subkutāni).
- Sākumā ārsts vai medicīnas māsa Jums var ievadīt GOBIVAZ. Taču Jūs un Jūsu ārsts varat izlemēt, ka varat GOBIVAZ ievadīt sev pats. Šādā gadījumā Jūs pamācīs, kā veikt GOBIVAZ injekciju sev pašam.

Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir kādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev pašam.

Detalizētus "Norādījumus par lietošanu" atradīsiet šīs instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis GOBIVAZ vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vai Jums ir ievadīts pārāk daudz GOBIVAZ (vai nu pārāk daudz ievadīts vienā reizē, vai arī zāles ievadītas pārāk bieži), nekavējoties informējiet par to savu ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet sev līdzi iepakojuma kastīti un šo instrukciju pat tad, ja tā ir tukša.

Ja esat aizmirsis lietot GOBIVAZ

Ja esat aizmirsis lietot GOBIVAZ iepļānotajā datumā, ievadiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Kad jāievada nākamā deva:

- ja esat nokavējis mazāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, līdzko atceraties, un turpiniet sākotnējo shēmu;
- ja esat nokavējis vairāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, līdzko atceraties, un konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, kad Jums jāievada nākamā deva.

Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat lietot GOBIVAZ

Ja apsverat GOBIVAZ lietošanas pārtraukšanu, vispirms konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiert ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažiem pacientiem var rasties nopietnas blakusparādības un var būt nepieciešama ārstēšana. Lietojot 100 mg devu, dažu blakusparādību risks ir lielāks nekā lietojot 50 mg devu. Blakusparādības var rasties pat vairākus mēnešus pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt jebkuru no šādām GOBIVAZ nopietnām blakusparādībām:

- alerģiskas reakcijas, kuras var būt nopietnas, vai retos gadījumos, dzīvībai bīstamas (retas).** Alerģiskas reakcijas simptomi var būt sejas, lūpu, mutes vai rīkles tūska, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas traucējumus, ādas izsitumi, nātrene, roku, kāju vai potīšu tūska. Dažas no šīm reakcijām radās pēc pirmās GOBIVAZ ievadīšanas;
- nopietnas infekcijas (tai skaitā tuberkulozes, bakteriālas infekcijas, tajā skaitā nopietnas asins infekcijas slimības un pneimoniya, smagas sēnīšu infekcijas un citas oportūnistiskas infekcijas) (bieži).** Infekcijas simptomi var būt drudzis, nogurums, (pastāvīgs) klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, novājināšana, svīšana naktī, caureja, brūces, zobu problēmas un dedzināšanas

sajūta urinējot;

- **B hepatīta vīrusa reaktivācija, ja esat vīrusa nēsātājs vai Jums iepriekš ir bijis B hepatīts (reti).** Simptomi var būt ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, urīns tumši brūnā krāsā, sāpes vēdera labajā pusē, drudzis, slikta dūša, vemšana un ļoti stiprs nogurums;
- **nervu sistēmas slimība, piemēram, multiplā skleroze (reti).** Nervu sistēmas slimības simptomi var būt redzes izmaiņas, nespēks rokās vai kājās, nejutīgums vai tirpšana jebkurā ķermeņa daļā;
- **limfmezglu vēzis (limfoma) (reti).** Limfomas simptomi var būt limfmezglu pietūkums, ķermeņa masas zudums vai drudzis;
- **sirds mazspēja (reti).** Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju tūska;
- **imūnās sistēmas slimību pazīmes, kuras sauc par:**
 - **sarkano vilkēdi (reti).** Simptomi var būt sāpes locītavās vai izsitumi uz vaigiem vai rokām, kuri ir jutīgi pret sauli;
 - **sarkoidozi (reti).** Simptomi var ietvert pastāvīgu klepu, elpas trūkumu, sāpes krūškurvī, drudzi, limfmezglu pietūkumu, ķermeņa masas zudumu, ādas izsitumus un neskaidru redzi;
- **mazo asinsvadu pietūkums (asinsvadu iekaisums) (reti).** Simptomi var ietvert drudzi, galvassāpes, ķermeņa masas zudumu, svīšanu naktī, izsitumus un nervu sistēmas traucējumus, piemēram, nejutīgumu un tirpšanu;
- **ādas vēzis (retāk).** Ādas vēža simptomi var ietvert izmaiņas ādas izskatā un izaugumus uz ādas;
- **asins slimība (bieži).** Asins slimības simptomi var būt nepārtraukts drudzis, zilumu veidošanās vai asiņošana pat pēc nelielām traumām;
- **asins vēzis (leikoze) (reti).** Leikozes simptomi var ietvert drudzi, nogurumu, biežas infekcijas, vieglu zilumu rašanos un svīšanu naktī.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja ievērojat kādu no iepriekš minētajiem simptomiem.

GOBIVAZ lietošanas laikā novērotas šādas papildus blakusparādības.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augšējo elpceļu infekcijas slimības, sāpoša rīkle vai aizsmakums, iesnas.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- patoloģiski aknu darbības izmeklējumi (paaugstināts aknu enzīmu līmenis), ko atklāj ārsta nozīmētos asins izmeklējumos,
- reibonis,
- galvassāpes,
- nejutīguma vai tirpšanas sajūta,
- virspusējas sēnīšu infekcijas,
- abscess,
- bakteriālas infekcijas (piemēram, celulīts),
- samazināts sarkano asins šūnu skaits,
- samazināts balto asins šūnu skaits,
- pozitīvs vilkēdes asins analīžu rezultāts,
- alerģiskas reakcijas,
- gremošanas traucējumi,
- sāpes kuņģī,
- slikta dūša,
- gripa,
- bronhīts,
- deguna blakusdobumu infekcija,
- aukstumpumpas,
- paaugstināts asinsspiediens,
- drudzis,
- astma, elpas trūkums, sēkšana,
- kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi, tai skaitā kuņģa un resnās zarnas gļotādas

iekaisums, kas var izraisīt drudzi,

- sāpes un čūlas mutē,
- reakcijas zāļu ievadīšanas vietā (tai skaitā apsārtums, sacietējums, sāpes, zilums, nieze, tirpšana un kairinājums),
- matu izkrišana,
- izsitumi un ādas nieze,
- miega traucējumi,
- depresija,
- vājuma sajūta,
- kaulu lūzumi,
- diskomforta sajūta krūtīs.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nieru infekcija,
- vēzis, arī ādas vēzis, un neļaudabīgi jaunveidojumi vai sacietējumi, piemēram, dzimumzīmes,
- ādas pūslīši,
- smaga infekcija visā organismā (sepsē), kas dažkārt ietver arī zemu asinsspiedienu (septisks šoks),
- psoriāze (tai skaitā arī uz delnām un/vai pēdu apakšpusēm un/vai arī ādas pūšļu formā),
- samazināts trombocītu skaits,
- kombinēts samazināts trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits,
- vairogdziedzeru darbības traucējumi,
- paaugstināts glikozes līmenis asinīs,
- paaugstināts holesterīna līmenis asinīs,
- līdzsvara traucējumi,
- redzes traucējumi,
- acs iekaisums (konjunktivīts),
- acu alerģija,
- neregulāras sirds darbības sajūta,
- asinsvadu sašaurināšanās sirdī,
- asins recekļi,
- pietvīkums,
- aizcietējums,
- hronisks plaušu iekaisuma stāvoklis,
- skābes atvilkis (grēmas),
- žultsakmeņi,
- aknu darbības traucējumi,
- krūšu dziedzeru traucējumi,
- menstruāciju traucējumi.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- kaulu smadzeņu nespēja ražot asins šūnas,
- ievērojami samazināts balto asins šūnu skaits,
- locītavu un ap tām esošo audu infekcija,
- traucēta dzīšana,
- iekšējo orgānu asinsvadu iekaisums,
- leikoze,
- melanoma (ādas vēža veids),
- Merķeļa šūnu karcinoma (ādas vēža veids),
- lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz glotādām),
- ādas zvīņošanās, lobīšanās,
- imūnās sistēmas traucējumi, kuri varētu ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas sarkoidozes formā),

- roku vai kāju pirkstu sāpes un krāsas pārmaiņas,
- garšas sajūtas traucējumi,
- urīnpūšļa darbības traucējumi,
- nieru darbības traucējumi,
- ādas asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus.

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms:

- reti sastopams asins vēzis, kas rodas pārsvarā gados jauniem cilvēkiem (hepatospleniska T šūnu limfoma),
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas,
- dermatomiozīta pasliktināšanās (slimība, kas izpaužas kā izsitumi uz ādas kopā ar muskuļu vājumu).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt GOBIVAZ

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt pilnšļirci kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Šīs zāles drīkst uzglabāt arī ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz kastītes. Uzrakstiet uz kartona iepakojuma jauno derīguma termiņu, norādot dienu/mēnesi/gadu (līdz 30 dienām pēc izņemšanas no ledusskapja). Šīs zāles nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī pēc tam, kad tās uzglabātas istabas temperatūrā. Iznīciniet šīs zāles, ja tās netiek izmantotas agrākajā no šiem termiņiem: līdz jaunajam derīguma termiņam vai līdz derīguma termiņam, kas norādīts uz kastītes.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķidrums nav dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, ir duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet savam ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko GOBIVAZ satur

- Aktīvā viela ir golimumabs. Viena 1 ml pilnšļirce satur 100 mg golimumaba.
- Citas sastāvdaļas ir sorbīts (E420), L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, poloksamērs 188 un ūdens injekcijām. Vairāk informācijas par sorbītu (E420) skatīt 2. punktā.

GOBIVAZ ārējais izskats un iepakojums

GOBIVAZ tiek izplatīts kā šķidrums injekcijām vienreizējas lietošanas pilnšļircē. GOBIVAZ ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 pilnšļirci, un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 3 (3 iepakojumi pa 1) pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Šķidrums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs (ar pārļainu spīdumu), bezkrāsains vai gaiši dzeltens un var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. GOBIVAZ nedrīkst lietot, ja šķidrums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

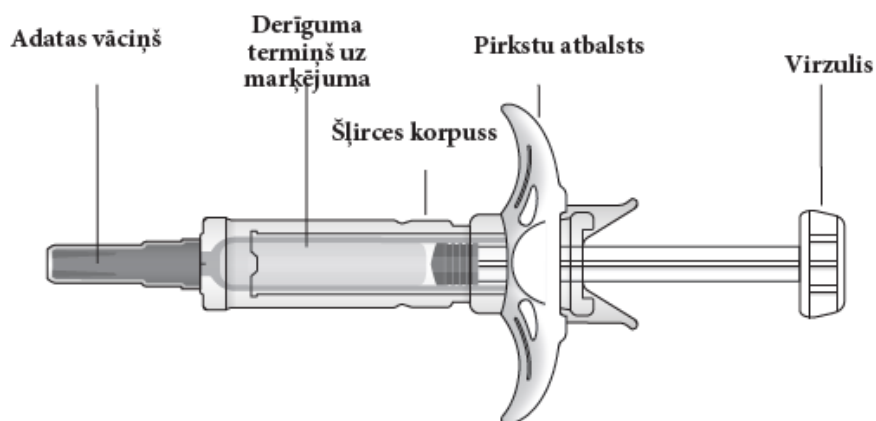
NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Ja vēlaties GOBIVAZ injicēt sev pats, veselības aprūpes speciālistam Jūs jāapmāca sagatavoties injekcijai un to sev veikt. Ja neesat apmācīts, sazinieties ar ārstu, medicīnas māsu vai farmaceitu, lai ioplānotu apmācības.

Šajos norādījumos:

1. Pilnšļirces sagatavošana lietošanai
2. Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana
3. Zāļu injicēšana
4. Pēc injekcijas

Tālāk esošajā shēmā (skatīt 1. attēlu) attēlota pilnšļirces uzbūve.



1. Attēls

1. Sagatavošanās pilnšļirces lietošanai

Turiet pilnšļirci aiz tās korpusa

- Neturiet to aiz virzuļa gala, virzuļa vai adatas vāciņa.
- Nekādā gadījumā neatvelciet virzuli.
- Nekādā gadījumā nesakratiet pilnšļirci.
- Nenoņemiet adatas vāciņu no pilnšļirces, līdz tas nav norādīts.

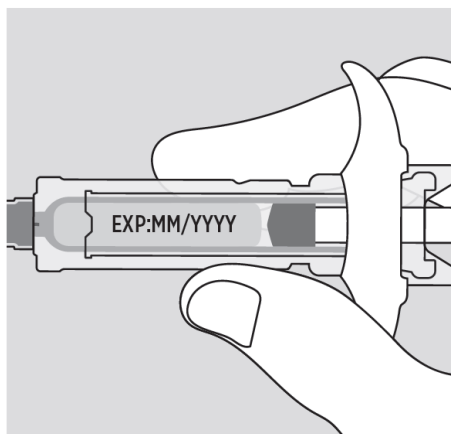
Pārbaudiet pilnšļirču skaitu

Pārbaudiet pilnšļirces, lai pārliecinātos, ka

- pilnšļirču skaits un zāļu stiprums ir pareizs
 - ja Jūsu deva ir 100 mg, Jūs saņemsiet vienu 100 mg pilnšļirci
 - ja Jūsu deva ir 200 mg, Jūs saņemsiet divas 100 mg pilnšļirces, un Jums būs sev jāievada divas injekcijas. Izvēlieties dažādas vietas injekcijām un veiciet uzreiz vienu injekciju pēc otras.

Pārbaudiet derīguma termiņu (skatīt 2. attēlu)

- Pārbaudiet derīguma termiņu, kas uzdrukāts vai uzrakstīts uz kastītes un blistera.
- Pārbaudiet derīguma termiņu (kas norādīts aiz "EXP") uz pilnšļirces korpusa marķējuma.
- Nelietojiet pilnšļirci, ja derīguma termiņš ir beidzies. Norādītais derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Lūdziet palīdzību ārstam vai farmaceitam.



2. attēls

Pagaidiet 30 minūtes, lai pilnšļirce sasniegtu istabas temperatūru

- Lai injekcija tiktu veikta pareizi, atstājiet pilnšļirci ārpus kastītes bērniem nepieejamā vietā 30 minūtes.

Nesildiet pilnšļirci citādi (piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī). Nenoņemiet pilnšļirces vāciņu, līdz tā nav sasilusi līdz istabas temperatūrai.

Sagatavojiet pārējos piederumus

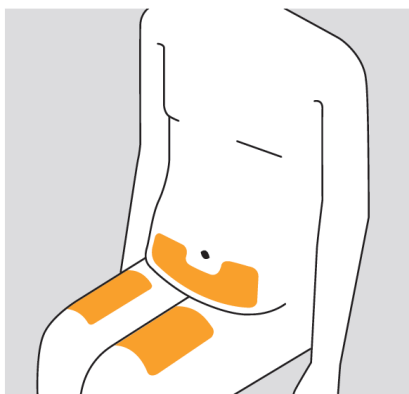
Gaidot, līdz pilnšļirce sasilst, Jūs varat sagatavot pārējos piederumus, tai skaitā spirta salveti, vates tamponu vai marli un adatu konteineru.

Pārbaudiet pilnšļircē esošo šķidrumu

- Turiet pilnšļirci aiz tās korpusa tā, lai adatas vāciņš būtu vērsts uz leju.
 - Paskatieties caur skata lodziņu, lai pārliecinātos, ka pilnšļircē esošais šķidrums ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs (ar pārļainu spīdumu) un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens. Šķidrumu var lietot, ja tas satur nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu.
 - Ja nespējat caur skata lodziņu saskatīt šķidrumu, turiet pilnšļirci aiz tās korpusa un pagroziet adatas vāciņu, lai šķidrums nostātos pret skata lodziņu (skatīt 2. attēlu).
- Nelietojiet pilnšļirci, ja šķidrumam ir neatbilstoša krāsa, tas ir duļķains vai satur lielākas daļiņas. Šādā gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

2. Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana (skatīt 3. attēlu)

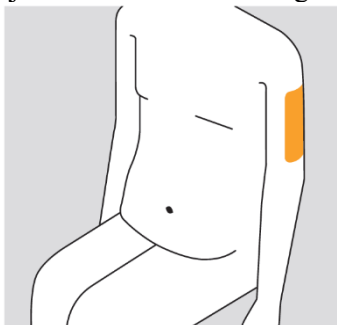
- Parasti Jūs ievadīsiet zāles sev augšstilba priekšpusē vidusdaļā.
- Jūs varat ievadīt zāles arī vēderā zem nabas, izņemot aptuveni 5 cm zonu tieši zem nabas.
- Neievadiet zāles zonā, kur āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi, zvīņaina, cieta vai uz tās ir rētas vai strijas.
- Ja vienā reizē ir jāievada vairākas injekcijas, tās jāievada dažādās ķermeņa vietās.



3. attēls

Injekcijas vietas izvēle aprūpētājiem (skatīt 4. attēlu)

- Ja injekciju Jums veic aprūpētājs, viņš var izmantot arī augšdelmu ārpusi.
- Arī šajā gadījumā vietu injekcijai var izvēlēties neatkarīgi no Jūsu ķermeņa uzbūves vai izmēriem.



4. attēls

Injekcijas vietas sagatavošana

- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
- Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti.
- Pirms zāļu ievadīšana ļaujiet ādai nožūt. Neapvēdiniet tīro ādas zonu un nepūtiet uz tās. Pirms injekcijas veikšanas šai zonai vairs nepieskarieties.

3. Zāļu ievadīšana

Vāciņu no pilnšļirces nedrīkst noņemt, pirms neesat sagatavojies ievadīt zāles. Zāles jāievada 5 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas.

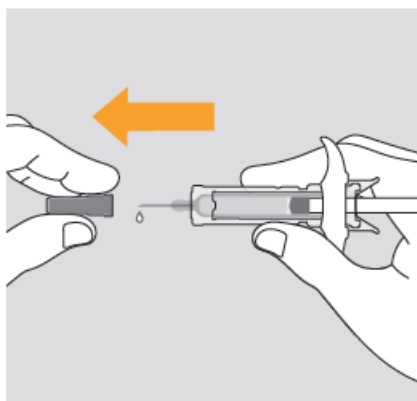
Noņemot adatas vāciņu, nepieskarieties virzulim.

Noņemiet vāciņu (skatīt 5. attēlu)

- Kad esat sagatavojies veikt injekciju, turiet pilnšļirces korpusu vienā rokā.
- Taisni noņemiet adatas vāciņu no adatas un pēc injekcijas to izmetiet. Šīs darbības laikā nepieskarieties virzulim.
- Pilnšļircē var būt gaisa burbulis, bet adatas galā – šķidruma piliens. Abas šīs parādības ir normālas, un nav jānovērš.
- Pēc adatas vāciņa noņemšanas uzreiz ievadiet devu.

Nepieskarieties adatai un neļaujiet tai pieskarties tai nevienai virsmai.

Neizmantojiet pilnšļirci, ja tā nokritusi pēc vāciņa noņemšanas. Šādā gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



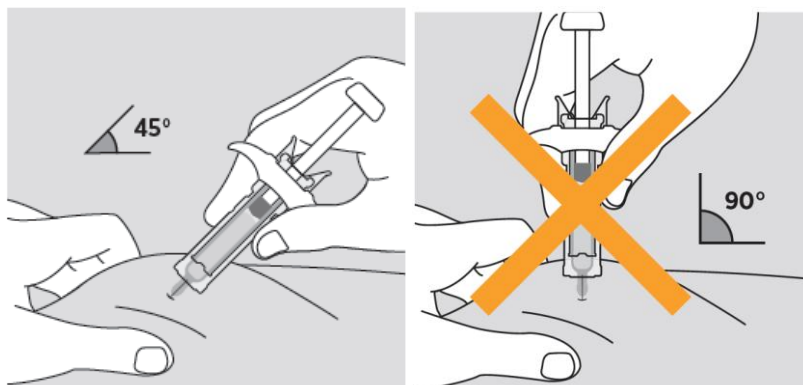
5. attēls

Novietojiet pilnšļirci pret injekcijas vietu

- Turiet pilnšļirces korpusu vienā rokā starp vidējo pirkstu un rādītājpirkstu un novietojiet īkšķi un virzuļa gala, bet ar otru roku maigi saspiediet iepriekš notīrīto ādas zonu. Turiet to cieši. Nekādā gadījumā neatvelciet virzuli.

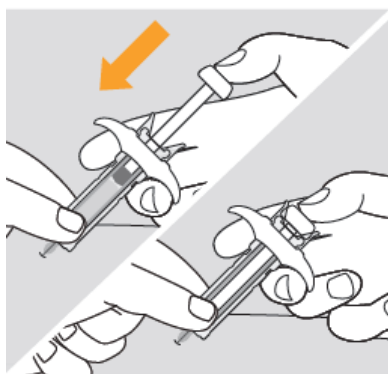
Zāļu ievadīšana

- Novietojiet adatu aptuveni 45° leņķī pret saspiesto ādu. Ar vienu un ātru kustību izduriet adatu cauri ādai, cik tālu iespējams (skatīt 6. attēlu).



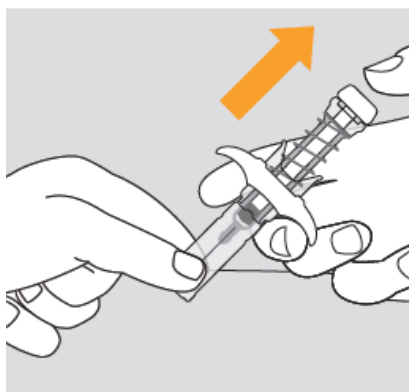
6. attēls

- Atlaidiet ādu un mainiet plaukstas novietojumu. Ar brīvo roku satveriet pilnšļirces korpusu. Novietojiet īkšķi uz virzuļa un nospiediet virzuli līdz pašam galam, kamēr tas apstājas (skatīt 7. attēlu).



7. attēls

- Pārtrauciet spiest uz virzuli, drošības aizsargs nosegs adatu un nofiksēsies vietā, izvelkot adatu no ādas (skatīt 8. attēlu).



8. attēls

4. Pēc injekcijas

Izmantojiet vates tamponu vai marli

- Injekcijas vietā var būt neliels daudzums asins vai šķidruma. Tas ir normāli.
- Jūs varat injekcijas vietai 10 sekundes piespiest vates tamponu vai marli.
- Ja nepieciešams, varat pārklāt injekcijas vietu ar nelielu plāksteri. Neberzējiet ādu.

Izmetiet pilnšļirci (skatīt 9. attēlu)

- Nekavējoties ievietojiet pilnšļirci asu priekšmetu konteinerā. Pārliecinieties, ka izmetat konteineru, kā norādījis ārsts vai medicīnas māsa.

Nemēģiniet uzlikt adai vāciņu.

Savas drošības un veselības, kā arī citu cilvēku drošības dēļ nekad nelietojiet pilnšļirci atkārtoti.

Ja domājat, ka kaut kas injekcijas laikā bijis nepareizi, vai neesat par to pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



9. attēls