

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

Gotenfia 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra 0,5 ml pilnšļirce satur 50 mg golimumaba* (*golimumabum*).

* Cilvēka monoklonāla IgG1 κ antiviena, kas iegūta no Ķīnas kāmjū olnīcu šūnu (*Chinese hamster Ovary* – CHO) līnijas, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs ml satur 0,2 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē (injekcija).

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts (RA)

Gotenfia lietošana kombinācijā ar metotreksātu (MTX) ir indicēta:

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

Ir pierādīts, ka golimumabs kombinācijā ar MTX palēnina rentgenoloģiski noteiktu locītavu bojājumu progresu ātrumu un uzlabo fiziskās funkcijas.

Juvenils idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (pJIA)

Gotenfia lietošana kombinācijā ar MTX ir indicēta poliartikulāra idiopātiska juvenila artrīta ārstēšanai bērniem no 2 gadu vecuma, kuriem nav bijusi adekvāta atbildes reakcija uz iepriekšēju MTX terapiju.

Psoriātiskais artrīts (PsA)

Gotenfia lietošana monoterapijā vai kombinācijā ar MTX ir indicēta aktīva un progresējoša psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi adekvāta atbildes reakcija uz iepriekšēju SMPRL terapiju. Veicot rentgenoloģiskus mērījumus, ir pierādīts, ka golimumabs palēnina perifēro locītavu

bojājumu progresēšanas ātrumu pacientiem ar poliartrikulāru simetrisku slimības apakštipu (skatīt 5.1. apakšpunktu), kā arī uzlabo fiziskās funkcijas.

Aksiāls spondilartrīts

Ankilozējošs spondilīts (AS)

Gotenfia ir indicēts smaga, aktīva ankilozējoša spondilīta ārstēšanai pieaugušiem, kuriem nav bijusi adekvāta atbildes reakcija uz standarta terapiju.

Aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma (Non-radiographic axial spondyloarthritis - nr-Axial SpA)

Gotenfia 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 (*magnetic resonance imaging* - MRI) izmeklējumi, un bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) vai ir to nepanesība.

Čūlainais kolīts (ČK)

Gotenfia ir indicēts vidēji smaga vai smaga aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi adekvāta atbildes reakcija uz standarta terapiju, tajā skaitā kortikosteroīdiem un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatiopurīnu (AZA), vai kuriem ir šo zāļu nepanesamība vai medicīniskas kontrindikācijas to lietošanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un tā jāuzrauga kvalificētiem ārstiem ar pieredzi reimatoīdā artrīta, poliartrikulāra juvenila idiopātiska artrīta, psoriātiska artrīta, ankilozējoša spondilīta, aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma vai čūlainā kolīta diagnozes noteikšanā un terapijā. Pacientiem, kuri lieto Gotenfia, jāizsniedz Pacienta kartīte.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Gotenfia 50 mg ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā. Gotenfia jālieto vienlaicīgi ar MTX.

Psoriātiskais artrīts, ankilozējošs spondilīts, vai aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma
Gotenfia 50 mg ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā.

Attiecībā uz visām iepriekš minētajām indikācijām, pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti rodas pēc 12-14 terapijas nedēļām (pēc 3-4 devām). Pacientiem, kuriem šajā laikā nav pierādījumu par terapeitisku uzlabojumu, atkārtoti jāapsver terapijas turpināšana.

Pacienti ar ķermeņa masu lielāku par 100 kg

Attiecībā uz visām iepriekš minētajām indikācijām, pacientiem ar RA, PsA, AS, vai nr-Axial SpA, kuriem ķermeņa masa ir lielāka par 100 kg un kuriem nav sasniegta adekvāta klīniskā atbildes reakcija pēc 3 vai 4 devām, var apsvērt golimumaba devas palielināšanu līdz 100 mg vienu reizi mēnesī, tomēr jāņem vērā paaugstināts dažu nopietnu nevēlamu blakusparādību risks, kas saistītas ar 100 mg devas lietošanu salīdzinājumā ar 50 mg devas lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktā). Pacientiem, kuriem pēc 3-4 papildu 100 mg devām nav pierādījumu par terapeitisku uzlabojumu, atkārtoti jāapsver terapijas turpināšana.

Čūlainais kolīts

Pacienti ar ķermeņa masu mazāku par 80 kg

Gotenfia sākuma deva 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 ar ķermeņa masu 80 kg vai vairāk
Gotenfia sākuma deva 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 atbilstoši klīniskās prakses vadlīnijām.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12-14 terapijas nedēļu laikā (pēc 4 devām). Pacienti, kuriem šajā laika periodā nav novērojamas nekādas terapeitiskā ieguvuma pazīmes, jāpārvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība.

Izlaista deva

Ja pacients ir aizmirsis veikt Gotenfia injekciju plānotajā datumā, aizmirstā deva jāinjicē, līdzko pacients par to atceras. Pacienti jābrīdina, ka nedrīkst injicēt dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Nākamā deva jāievada, ievērojot turpmākos norādījumus:

- ja devas ievadīšana nokavēta par mazāk nekā divām nedēļām, pacientam jāinjicē aizmirstā deva un zāļu lietošana jāturpina atbilstoši sākotnējai shēmai;
- ja devas ievadīšana nokavēta par vairāk nekā divām nedēļām, pacientam jāinjicē aizmirstā deva un, sākot ar šīs injekcijas datumu, jāizveido jauns dozēšanas grafiks.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥65 gadu vecumā)

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Golimumabs nav pētīts šajās pacientu grupās. Nav iespējams sniegt ieteikumus par devu.

Pediatriskā populācija

Golimumabs drošums un efektivitāte pacientiem līdz 18 gadu vecumam nav noteikta citām indikācijām, izņemot pJIA.

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (pJIA)

Bērniem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg Gotenfia ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā.

Nav pieejamas Gotenfia zāļu farmaceutiskās formas, kas ļautu ievadīt 45 mg/0,45 ml devu bērniem ar poliartikulāru juvenilu idiopātisku artrītu, kuriem ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg. Tādēļ Gotenfia nav iespējams ievadīt pacientiem, kuriem nepieciešama 45 mg/0,45 ml deva. Ja nepieciešams ievadīt 45 mg/0,45 ml devu, tā vietā jālieto citas golimumabu saturošas zāles.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 līdz 14 nedēļu ārstēšanas laikā (pēc 3.-4. devas). Bērniem, kuriem šajā laika periodā nav pierādījumu par terapeitisku uzlabojumu, jāpārvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība.

Lietošanas veids

Gotenfia ir paredzēts subkutānai lietošanai. Pēc atbilstošas subkutānas injekcijas tehnikas apmācības pacienti var paši injicēt sev zāles, ja ārsts uzskata, ka tas ir piemēroti, nepieciešamības gadījumā nodrošinot medicīnisku kontroli. Pacienti jānorāda, ka nepieciešams injicēt visu Gotenfia daudzumu saskaņā ar visaptverošajiem lietošanas norādījumiem, kas sniegti zāļu lietošanas instrukcijā. Ja nepieciešamas vairākas injekcijas, tās jāveic dažādās ķermeņa vietās.

Norādījumus par zāļu lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

Aktīva tuberkuloze (TB) vai cita veida smaga infekcija, piemēram, sepse, un oportūniskas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV klase atbilstoši Ņujorkas Sirds Asociācijas (*New-York Heart Association* – NYHA) klasifikācijai) (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

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

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

Pacienti, kuri lieto TNF blokatorus ir daudz uzņēmīgāki pret nopietnām infekcijām.

Pacientiem, kuri lietojuši golimumabu, ir ziņots par baktēriju (tajā skaitā sepsi un pneimoniju), mikobaktēriju (tajā skaitā tuberkuloze), invazīvām sēnīšu un oportūniskām infekcijām, tajā skaitā letāliem gadījumiem. Dažas šīs nopietnas infekcijas radās pacientiem, kuriem vienlaicīgi tiek veikta imūnsupresīva terapija, kas papildus pamatslimībai var radīt noslieci uz infekciju attīstību. Pacienti, kuriem golimumaba terapijas laikā rodas jauna infekcija, rūpīgi jākontrolē un jāveic pilnīga diagnostiska izvērtēšana. Golimumaba lietošana jāpārtrauc, ja pacientam rodas jauna nopietna infekcija vai sepse, un jāuzsāk atbilstoša antibakteriāla vai pretsēnīšu terapija, līdz infekcija tiek kontrolēta.

Pacientiem, kuri uzturējušies vai ceļojuši uz reģioniem, kur invazīvas sēnīšinfekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas, pirms golimumaba terapijas uzsākšanas rūpīgi jāizvērtē golimumaba terapijas sniegtais ieguvums un radītais risks. Ja riska grupas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar golimumabu, attīstās nopietna sistēmiska slimība, jāapsver invazīvas sēnīšinfekcijas iespējamība. Šiem pacientiem diagnoze un empīriskas pretsēnīšu terapijas ievadīšana, ja iespējams, jāveic, konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze invazīvu sēnīšu infekciju ārstēšanā.

Tuberkuloze

Ir saņemti ziņojumi par tuberkulozi golimumabu lietojušiem pacientiem. Jāpiezīmē, ka vairumā šo ziņojumu tuberkuloze bija ekstrapulmonāla un izpaudās lokālas vai diseminētas slimības formā.

Pirms golimumaba terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jāizvērtē aktīvas un neaktīvas (“latentas”) tuberkulozes iespējamība. Šajā izvērtējumā jāiekļauj detalizēta medicīniskā anamnēze ar personisku tuberkulozes anamnēzi vai iespējamu iepriekšēju saskari ar tuberkulozi, kā arī iepriekš un/vai pašlaik lietotu imūnsupresīvu terapiju. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši izmeklējumi, t.i., tuberkulīna ādas vai asins analīzes un krūškurvja rentgenogramma (var būt piemērojamas vietējās vadlīnijas). Informāciju par šo izmeklējumu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta kartītē. Zāļu parakstītājiem jāņem vērā viltus negatīva tuberkulīna ādas analīžu rezultāta risks, īpaši pacientiem ar smagu slimību vai imūnās sistēmas nomākumu.

Ja tiek noteikta aktīvas tuberkulozes diagnoze, terapiju ar golimumabu nedrīkst uzsākt (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 ir aizdomas par neaktīvu ("latentu") tuberkulozi, pirms golimumaba lietošanas uzsākšanas 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 uzsākšanas jāapsver prettuberkulozes terapija. Pirms golimumaba lietošanas uzsākšanas 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, tostarp pacientus, kuriem latentas tuberkulozes izmeklējumu rezultāti ir negatīvi, pacientus, kuri saņem latentas tuberkulozes terapiju, vai pacientus, kuriem iepriekš tika ārstēta tuberkulozes infekcija.

Visiem pacientiem jānorāda meklēt medicīnisko palīdzību, ja golimumaba terapijas laikā vai pēc tās rodas pazīmes/simptomi, kas liecina par tuberkulozi (piemēram, nepārejošs klepus, novājēšana/ķermeņa masas samazināšanās, viegls drudzis).

B hepatīta vīrusa (HBV) reaktivācija

Pacientiem, kuri lietojuši TNF antagonistu, tajā skaitā golimumabu, un ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji (t.i., pozitīva reakcija virsmas antigēna testā), radās B hepatīta reaktivācija. Daži no šiem gadījumiem bija ar letālu iznākumu.

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

HBV nēsātājiem, kuriem ir nepieciešama ārstēšana ar golimumabu, visā terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc tās beigām rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas HBV infekcijas izpausmes un simptomi. Nav pieejama adekvāta informācija par HBV nēsātāju ārstēšanu ar pretvīrusu terapiju vienlaicīgi ar TNF antagonista terapiju, lai novērstu B hepatīta reaktivāciju. Pacientiem, kuriem rodas HBV reaktivācija, golimumaba lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk efektīva pretvīrusu terapija ar piemērotu atbilstošu balstterapiju.

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 attīstības risku pacientiem, kuri lietojuši TNF antagonistu. Apsverot TNF blokatoru terapiju pacientiem ar ļaundabīgu slimību anamnēzē vai šādas terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem radusies ļaundabīga slimība, jāievēro piesardzība.

Ļaundabīgi jaunveidojumi pediatriskajā populācijā

Pēc reģistrācijas pieredzē ar TNF blokatoriem ārstētiem bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam) gadījumos, kad ārstēšana sāka līdz 18 gadu vecumam, ir ziņots par ļaundabīgiem jaunveidojumiem, daži no kuriem bijuši ar letālu iznākumu. Aptuveni pusē gadījumu tās bija limfomas. Pārējos gadījumos tie bija dažāda veida ļaundabīgi jaunveidojumi, tajā skaitā arī reti ļaundabīgi jaunveidojumi, kas parasti ir saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem bērniem un pusaudžiem nav iespējams izslēgt ļaundabīgu jaunveidojumu attīstības risku.

Limfoma un leikoze

Visu TNF blokatoru, tajā skaitā golimumaba, klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā pacientiem, kuri saņēma anti-TNF terapiju, limfomas gadījumus novēroja biežāk nekā kontroles grupas pacientiem.

Golimumaba RA, PsA un AS IIb un III fāzes klīniskajos pētījumos limfomu sastopamības golimumabu lietojušiem pacientiem bija lielāka nekā sagaidāmā sastopamība vispārējā populācijā. Ar golimumabu ārstētajiem pacientiem ir ziņots par leikozes gadījumiem. Pacienti ar ilgstošu ļoti aktīvu reimatoīdo artrītu un iekaisīgu slimību, kas apgrūtina riska izvērtēšanu, ir pakļauti paaugstinātam limfomas un leikozes fona riskam.

Pacientiem, kuri ārstēti ar citiem TNF blokatoriem, pēcreģistrācijas periodā ziņots par retiem hepatosplēnisko 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 radās pusaudžiem un gados jauniem pieaugušiem vīriešiem, kuriem gandrīz visiem vienlaikus tika ārstēta iekaisīga zarnu slimība ar azatiopriņu (AZA) vai 6-merkaptopurīnu (6-MP). Rūpīgi jāapsver iespējamais risks, kas saistīts ar AZA vai 6-MP lietošanu vienlaicīgi ar golimumabu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt hepatosplēnisko T-šūnu limfomas attīstības risku.

Ļaundabīgas slimības, izņemot limfomu

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

Resnās zarnas displāzija/karcinoma

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

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

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā tika izvērtēta 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 paaugstinātu ļaundabīgas slimības risku, jāievēro piesardzība.

Ādas vēži

Pacienti, kuri ārstēti ar TNF blokatoriem, tajā skaitā golimumabu, ziņots par melanomu un Merkela šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicama periodiska ādas pārbaude, īpaši pacientiem ar ādas vēža riska faktoriem.

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

TNF blokatoru (tajā skaitā 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 SSN izraisītas mirstības palielināšanās. Golimumabs nav pētīts pacientiem ar SSM. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II klase atbilstoši NYHA klasifikācijai) 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 (tajā skaitā 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, tajā skaitā 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, tajā skaitā artroplastija, ir ierobežota. Ja tiek plānota ķirurģiska procedūra, jāņem vērā šo zāļu ilgais eliminācijas pusperiods. Pacient, kuriem golimumaba terapijas laikā nepieciešama ķirurģiska operācija, rūpīgi jākontrolē, vai nerodas infekcijas izpausmes un jāuzsāk atbilstoši terapeitiski pasākumi.

Imūnās sistēmas nomākums

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

Autoimūnie procesi

Anti-TNF terapijas radītais relatīvais TNF α deficīts var izraisīt autoimūnu procesu sākšanos. Ja pacientam pēc terapijas ar golimumabu rodas simptomi, kas liecina par sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgu 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 medicīnisko palīdzību, ja viņiem rodas par asins sastāva pārmaiņām liecinoši simptomi (piemēram, nepārejošs drudzis, zemādas asiņošana, asiņošana, bālums). Pacientiem ar apstiprinātām būtiskām 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 vienlaicīgas anakinras un citu TNF blokatoru lietošanas gadījumā. Golimumaba un anakinras vienlaicīgi lietošana nav ieteicama.

Vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana bijusi saistīta ar paaugstinātu infekciju, tajā skaitā smagu infekciju, risku, salīdzinot ar TNF antagonista monoterapiju, bez palielināta klīniskā ieguvuma. Golimumaba un abatacepta vienlaicīgi lietošana nav ieteicama.

Lietošana vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Nav pietiekami daudz datu par golimumaba lietošanu vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu ārstēšanā, kur dēļ tiek lietots arī golimumabs. Golimumaba lietošana vienlaicīgi ar šādiem bioloģiskiem līdzekļiem nav ieteicama, jo pastāv paaugstināts infekciju attīstības risks un iespējamās arī citas farmakoloģiskās mijiedarbības.

Terapijas maiņa starp bioloģiskajiem SMPRL grupas līdzekļiem

Nomainot terapiju no viena bioloģiskā līdzekļa uz citu (kas satur citu aktīvo vielu ar citādu darbības mehānismu), jāievēro piesardzība un jāturpina novērot pacientus, jo bioloģiskās aktivitātes pārklāšanās dēļ var vēl vairāk paaugstināties nevēlamo blakusparādību, tajā skaitā infekciju attīstības, risks.

Vakcinācija/terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Pacientus, kuri tiek ārstēti ar golimumabu, var vakcinēt, izņemot vakcināciju ar dzīvām vakcīnām (skatīt 4.5 un 4.6. apakšpunktu). Pacienti, kuri saņem anti-TNF terapiju, pieejami ierobežoti dati par atbildes reakciju pret vakcināciju, izmantojot dzīvas vakcīnas vai sekundāru infekcijas pārvešanu ar dzīvām vakcīnām. Vakcinācija ar dzīvām vakcīnām var izraisīt klīniskas infekcijas, tajā skaitā diseminētas infekcijas.

Cita veida terapeitisko infekcijas izraisītāju lietošana, piemēram, dzīvu, novājinātu baktēriju (piemēram, BCG instalācija urīnpūslī vēža ārstēšanai), var izraisīt klīniskas infekcijas, tajā skaitā diseminētas infekcijas. Terapeitiskos infekcijas ierosinātājus nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar golimumabu.

Alerģiskas reakcijas

Pēcreģistrācijas pieredzē pēc golimumaba lietošanas ir ziņots par nopietnām sistēmiskām paaugstinātas jutības reakcijām (tajā skaitā anafilaktisku reakciju). Dažas no šīm reakcijām parādījās pēc pirmās golimumaba lietošanas reizes. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai citas nopietnas alerģiskas reakcijas, golimumaba ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija.

Jutība pret lateksu

Pilnšļirces adatas vāciņš ir pagatavots no lateksu saturošas sausas dabiskās gumijas un personām, kuras jutīgas pret lateksu, var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥65 gadu vecumā)

III fāzes RA, PsA, AS un ČK pētījumos pacientiem no 65 gadu vecuma, kuri lietoja golimumabu, nebija būtiskas atšķirības, salīdzinot ar gados jaunākiem pacientiem attiecībā uz nevēlamu blakusparādību (NB), nopietnu nevēlamu blakusparādību (NNB) un nopietnas infekcijas sastopamības biežumu. Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus cilvēkus, un īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas rašanās iespējamībai. nr-Axial SpA pētījumā netika iekļauti 45 gadus veci un vecāki pacienti.

Nieru un aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

Vakcinācija

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

Palīgvielas

Šīs zāles satur 0,1 mg polisorbāta 80 katrā pilnšļircē, kas atbilst 0,2 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Terapijas kļūdu iespējamība

Gotenfia 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 ārstēšanā, kur dēļ tiek lietots arī golimumabs, tajā skaitā anakinru un abataceptu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvas vakcīnas/terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Golimumabu terapijas laikā nedrīkst veikt vakcināciju ar dzīvām vakcīnām (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 augstāku 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 atbilstoša 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, tajā 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), 6 no 134 (4,5%) gadījumiem 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 jaucēfaktora 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 neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pieejamā klīniskā pieredze ir ierobežota. Grūtniecības laikā golimumaba lietošana ir atļauta tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā.

Golimumabs šķērso placentāro barjeru. Pēc tam, kad grūtnieces ir ārstētas ar ANF bloķējošajām monoklonālajām antivielām, ārstētajām mātēm dzimušo zīdaiņu serumā antivielas ir konstatētas līdz sešiem mēnešiem pēc piedzimšanas. Tādēļ šiem zīdaiņiem var būt augstāks infekciju attīstības risks.

Zīdaiņus, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti golimumaba iedarbībai, sešus mēnešus pēc tam, kad mātei grūtniecības laikā pēdējo reizi injicēts golimumabs, nav ieteicama vakcinācija ar dzīvām vakcīnām (skatīt 4.4 un 4.5. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai golimumabs izdalās krūts pienā cilvēkiem un vai pēc norīšanas tas uzsūcas sistēmiski. Pierādīts, ka pērtiķiem golimumabs izdalās mātes pienā, un, tā kā cilvēka imūnglobulīni izdalās krūts pienā, sievietes golimumaba terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās nedrīkst barot bērnu 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 novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

RA, PsA, AS, nr-Axial SpA un ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības (NB) bija augšējo elpceļu infekcijas, kas radās 12,6% ar golimumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 11,0% kontroles grupas pacientu. Visnopietnākās golimumaba lietošanas laikā ziņotās NB ir nopietnas infekcijas (tajā skaitā sepse, pneimonijs, TB, invazīvas sēnīšinfekcijas un oportūnistiskas infekcijas), ar demielinizāciju saistīti traucējumi, HBV reaktivācija, sastrēguma sirds mazspēja, autoimūni procesi (sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms), hematoloģiskas reakcijas un nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tajā skaitā anafilaktiska reakcija), vaskulīts, limfoma un leikoze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

1. tabulā apkopotas klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas pieredzē visā pasaulē aprakstītās golimumaba izraisītās NB. Norādītajās orgānu sistēmu grupās NB 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 ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula
NBP uzskaitījums tabulas veidā

MedDRA sistēmu klase	orgānu	Sastopamības biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas infestācijas	un	Ļoti bieži:	Augšējo elpceļu infekcija (nazofaringīts, faringīts, laringīts un rinīts)
		Bieži:	Bakteriālas infekcijas (piemēram, celulīts), apakšējo elpceļu infekcija (piemēram, pneimonijs), vīrusinfekcijas (piemēram, gripa un herpes), bronhīts, sinusīts, virspusējas sēnīšinfekcijas, abscess
		Retāk:	Sepse (arī septisks šoks), pielonefrīts
		Reti:	Tuberkuloze, oportūnistiskas infekcijas (piemēram, invazīvas sēnīšinfekcijas (histoplazmoze, kokcidioidomikoze, pneimocitoze), bakteriāla, atipiska

		mikobaktēriju infekcija un protozoju infekcija), B hepatīta reaktivācija, bakteriāls artrīts, infekciozs bursīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Retāk:	Audzēji (piemēram, ādas vēzis, plakanšūnu vēzis un melanocītiskas dzimumzīmes)
	Reti:	Limfoma, leikoze, melanoma, Merkela šūnu karcinoma
	Nav zināms:	Hepatosplēnisko T-šūnu limfoma*, Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži:	Leikopēnija (tajā skaitā neitropēnija), anēmija
	Retāk:	Trombocitopēnija, pancitopēnija
	Reti:	Aplastiska anēmija, agranulocitoze
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži:	Alerģiskas reakcijas (bronhu spazmas, paaugstināta jutība, nātrene), pozitīvas autoantivielas
	Reti:	Nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tajā skaitā anafilaktiska reakcija), vaskulīts (sistēmisks), sarkoidoze
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk:	Vairogdziedzera darbības 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 pasliktināšanās)
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, kuņģa un zarnu trakta sāpes un sāpes vēderā, slikta dūša, iekaisīgi kuņģa un zarnu trakta traucējumi (piemēram, gastrīts un kolīts), stomatīts
	Retāk:	Aizcietējums, gastroezofageāla atvīlņa slimība
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži:	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis
	Retāk:	Holelitiāze, aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži:	Nieze, izsitumi, alopēcija, dermatīts
	Retāk:	Bullozas ādas reakcijas, psoriāze (no jauna radusies plaukstu, pēdu un pustuloza psoriāze vai jau esošās psoriāzes paasinājums), nātrene
	Reti:	Lihenoīdas reakcijas, ādas lobīšanās, vaskulīts (ādas)
	Nav zināms:	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Reti:	Sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Reti:	Urīnpūšļa darbības traucējumi, nieru darbības traucējumi
Reproduktīvās sistēmas	Retāk:	Krūšu dziedzeru slimības, menstruālā cikla traucējumi

traucējumi un krūts slimības		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Bieži:	Drudzis, astēnija, reakcija injekcijas vietā (piemēram, eritēma injekcijas vietā, nātrene, sacietējums, sāpes, zemādas asinsizplūdums, nieze, kairinājums un parestēzija), diskomforta sajūta krūškurvī
	Reti:	Dzišanas traucējumi
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži:	Kaulu lūzumi

* Novērots citu TNF blokatoru lietošanas gadījumā.

Visur šajā apakšpunktā visiem golimumaba lietošanas gadījumiem piemērota apsekošanas ilguma mediāna (aptuveni 4 gadi). Kad aprakstīta atsevišķu golimumaba devu lietošana, apsekošanas ilguma mediāna ir mainīga (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 (sastopamības biežums uz 100 pacientgadiem: 60,8 (95% TI: 55,0; 67,1)); salīdzinājumam, kontroles grupas pacientu vidū tā radās 11,0% pacientu (sastopamības biežums uz 100 pacientgadiem: 54,5 (95% TI: 46,1; 64,0)). Pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar aptuveni 4 gadus ilgu novērošanas laika mediānu augšējo elpceļu infekciju sastopamības biežums 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 (sastopamības biežums uz 100 pacientgadiem: 132,0 (95% TI: 123,3; 141,1)); salīdzinājumam, kontroles grupas pacientu vidū tās radās 20,2% pacientu (sastopamības biežums uz 100 pacientgadiem: 122,3 (95% TI: 109,5; 136,2)). Pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar aptuveni 4 gadus ilgu novērošanas laika mediānu infekciju sastopamības biežums ar golimumabu ārstēto pacientu grupā bija 81,1 notikumi uz 100 pacientgadiem (95% TI: 79,5; 82,8).

RA, PsA, AS un nr-Axial SpA pētījumu kontrolētajos periodos smagas infekcijas novēroja 1,2% ar golimumabu ārstēto pacientu un 1,2% ar kontroles līdzekli ārstēto pacientu. Smagu infekciju sastopamības biežums uz 100 pacientgadiem RA, PsA, AS un nr-Axial SpA pētījumu kontrolētajos periodos 100 mg golimumaba devas grupā bija 7,3 (95% TI: 4,6; 11,1), 50 mg golimumaba devas grupā tas bija 2,9 (95% TI: 1,2; 6,0) un placebo grupā tas bija 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 līdzekli ārstēto pacientu. Ar golimumabu ārstētajiem pacientiem novērotās smagās infekcijas bija, piemēram, tuberkuloze, bakteriālas infekcijas, tajā skaitā sepse un pneimonija, invazīvas sēnīšinfekcijas un citas oportūnistiskas infekcijas. Dažas no šīm infekcijām bija ar letālu iznākumu. Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar līdz 3 gadus ilgu novērošanas laika mediānu starp pacientiem, kuri saņēma 100 mg golimumaba, bija lielāks smagu infekciju, tajā skaitā oportūnistisku infekciju un TB, sastopamības biežums, nekā starp pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba. Visu smago infekciju sastopamības biežums uz 100 pacientgadiem bija 4,1 (95% TI: 3,6; 4,5) starp pacientiem, kuri saņēma 100 mg golimumaba, un 2,5 (95% TI: 2,0; 3,1) starp pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba.

Ļaundabīgas slimības

Limfoma

Limfomas sastopamības biežums pivotālos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar golimumabu, bija lielāks nekā vispārējā populācijā prognozējamais. Šo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, kad novērošanas ilguma mediāna bija līdz 3 gadiem, limfomu biežāk novēroja pacientiem, kuri saņēma 100 mg golimumaba, nekā pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba. Limfoma tika

diagnosticēta 11 personām (1 personai 50 mg golimumaba grupā un 10 pacientiem 100 mg golimumaba grupā), un tās sastopamības biežums uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā 50 mg un 100 mg golimumaba grupās bija attiecīgi 0,03 (95% TI: 0,00; 0,15) un 0,13 (95% TI: 0,06; 0,24), bet placebo grupā tas bija 0,00 (95% TI: 0,00; 0,57). Lielākā daļa limfomu radās pētījumā GO-AFTER, kurā tika iekļauti pacienti ar ilgāku un refraktārāku slimību, kuri 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 periodā saslimstība ar ļaundabīgām slimībām, izņemot limfomu (izņemot nemelanomas ādas vēzi), golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga. Aptuveni 4 gadus ilgas novērošanas periodā ļaundabīgu slimību, izņemot limfomu (izņemot ne melanomas ādas vēzi), sastopamība bija līdzīga tai, kāda novērota kopējā populācijā.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas ilguma mediānu līdz pat 3 gadiem ādas vēzi, kas nebija melanoma, diagnosticēja 5 ar placebo ārstētām personām, 10 ar 50 mg golimumaba ārstētām personām un 31 ar 100 mg golimumaba ārstētai personai, un sastopamības biežums 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 novērošanas ilguma mediānu līdz pat 3 gadiem ļaundabīgus veidojumus, neskaitot melanomu, ādas vēzi, kas nebija melanoma, un limfomu, diagnosticēja 5 ar placebo ārstētām personām, 21 ar 50 mg golimumaba ārstētai personai un 34 ar 100 mg golimumaba ārstētām personām, un to sastopamības biežums 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 klīniskajos pētījumos

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā pacientiem ar smagu pastāvīgu astmu 0. nedēļā subkutāni tika ievadīta golimumaba piesātinošā deva (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 kontrolētā šī pētījuma daļā saslimstība ar visām ļaundabīgām slimībām 100 pacientgadu ilgā novērošanas periodā golimumaba grupā bija 3,19 (95% TI: 1,38; 6,28). Šajā pētījumā ar golimumabu ārstētajām personām limfomas sastopamības biežums bija 0,40 (95% TI: 0,01; 2,20), nemelanomas ādas vēža sastopamības biežums bija 0,79 (95% TI: 0,10; 2,86) un citu ļaundabīgu slimību sastopamības biežums bija 1,99 (95% TI: 0,64; 4,63) 100 pacientgadu ilgā novērošanas periodā. Personām, kuras saņēma placebo, saslimstība 100 pacientgadu ilgā novērošanas periodā ar šīm ļaundabīgajām slimībām bija 0,00 (95% TI: 0,00; 2,94). Šī atklājuma nozīme nav zināma.

Neiroloģiskas komplikācijas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas ilguma mediānu līdz pat 3 gadiem pacientiem, kuri saņēma 100 mg golimumaba, tika novērota biežāka demielinizācijas sastopamība nekā starp pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba (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 līdzīgai daļai pacientu golimumaba un kontroles grupā (22,1% līdz 27,4% pacientu), bet AS un nr-Axial 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 ilguma mediānu aptuveni 5 gadi neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās biežums pacientiem golimumaba un kontroles grupā bija līdzīgs. ČK pivotālo pētījumu kontrolētajā periodā par golimumaba indukciju ALAT līmenis nedaudz paaugstinājās (>1 un <3 x NAR) līdzīgai ar golimumabu ārstēto pacientu un

kontroles grupas pacientu daļai (attiecīgi 8,0% un 6,9%). ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar apsekošanas ilguma mediānu aptuveni 2 gadi pacientu īpatsvars, kuriem bija neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās, ČK pētījuma uzturošās terapijas daļā pacientiem, kuri saņēma golimumabu, bija 24,7%.

RA un AS pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos ALAT līmeņa paaugstināšanās $\geq 5 \times \text{NAR}$ radās retāk, un biežāk bija novērojams pacientiem golimumaba terapijas grupā (0,4% līdz 0,9%) nekā pacientiem kontroles grupā (0,0%). Šī tendence netika novērota PsA populācijā. RA, PsA un AS pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas ilguma mediānu 5 gadi ALAT līmeņa paaugstināšanās $\geq 5 \times \text{NAR}$ sastopamības biežums golimumaba terapijas un kontroles grupas pacientiem bija līdzīgs. Kopumā šāda līmeņa paaugstināšanās bija asimptomātiska, un patoloģija mazinājās vai izzuda neatkarīgi no golimumaba terapijas turpināšanas vai pārtraukšanas vai vienlaicīgi lietoto zāļu modificēšanas. nr-Axial SpA pētījuma kontrolētajos un nekontrolētajos periodos (līdz pat 1 gadam) par tādiem gadījumiem nav ziņots. ČK pivotālo pētījumu kontrolētajā periodā par golimumaba indukciju ALAT līmenis $\geq 5 \times \text{NAR}$ paaugstinājās līdzīgai ar golimumabu ārstēto un ar placebo ārstēto pacientu daļai (attiecīgi 0,3% un 1,0%). ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas ilguma mediānu aptuveni 2 gadi tādu pacientu īpatsvars, kuriem bija ALAT līmeņa paaugstināšanās $\geq 5 \times \text{NAR}$, ČK pētījuma uzturošās terapijas daļā pacientiem, kuri saņēma golimumabu, bija 0,8%.

Pivotālos RA, PsA, AS un nr-Axial SpA pētījumos vienam pacientam RA pētījumā, kuram jau pirms terapijas bija aknu patoloģija un to veicinošas zāles un kurš 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 paaugstināt 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.

Kontrolētos IIb un/vai III fāzes RA, PsA, AS, nr-Axial 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 1 uzraudzības gada laikā jauna ANA pozitīva reakcija (ar titru 1:160 vai lielāku) radās 3,5% pacientu golimumaba terapijas grupā un 2,3% pacientu kontroles grupā. 1 uzraudzības gada laikā anti-dpDNS antivielu rašanās sastopamības biežums pacientiem, kuriem pētījuma sākumā nebija anti-dpDNS antivielu, bija 1,1%.

Pediatriskā populācija

Poliartikulārs juvenils idiopātisks 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 sastopamības biežums parasti bija līdzīgs tam, kas novērotas pieaugušiem 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 pat 10 mg/kg. Pārdozēšanas gadījumā pacientam ieteicams kontrolēt, vai nerodas jebkādas nevēlamu blakusparādību izpausmes vai simptomi un nekavējoties jāuzsāk atbilstoša simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Gotenfia 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 koloniju stimulējošā faktora (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor* - GM-CSF) sekrēciju no cilvēka endotēlija šūnām.

Salīdzinot ar placebo grupām, tika novērota C-reaktīvā olbaltuma (*C-reactive protein* - 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 sākotnējo stāvokli. Bez tam RA un AS pacientiem pazeminājās TNF- α līmenis, bet PsA pacientiem pazeminājās IL-8 līmenis. Šīs pārmaiņas tika novērotas pirmā izmeklējuma laikā (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 ar vairāk nekā 1500 pacientiem ≥ 18 gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, diagnosticētu atbilstoši Amerikas Reimatoloģijas koledžas (*American College of Rheumatology* - ACR) kritērijiem vismaz 3 mēnešus pirms skrīninga. Pacientiem bija vismaz 4 pietūkušas un 4 jutīgas locītavas. Golimumabs vai placebo tika ievadīti subkutāni ik pēc 4 nedēļām.

Pētījumā GO-FORWARD tika izvērtēti 444 pacienti, kuriem bija aktīvs RA, neskatoties uz stabilu MTX devu vismaz 15 mg/nedēļā, un kuri iepriekš nebija lietojuši nekādu anti-TNF līdzekli. Pacienti randomizēti tika iedalīti placebo + MTX, 50 mg golimumaba + MTX, 100 mg golimumaba + MTX vai 100 mg golimumaba + placebo grupā. Pacientiem, kuri saņēma placebo + MTX, pēc 24. nedēļas terapija tika nomainīta uz 50 mg golimumaba + MTX. 52. nedēļā pacienti pārgāja ilgstošā atklātā pētījuma pagarinājuma fāzē.

Pētījumā GO-AFTER tika izvērtēti 445 pacienti, kuri iepriekš bija lietojuši vienu vai vairākus anti-TNF līdzekļus - adalimumabu, etanerceptu vai infliksimabu. Pacienti randomizēti tika iedalīti placebo,

50 mg golimumaba vai 100 mg golimumaba grupā. Pacienti 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 apsvērumi).

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

Pētījumā GO-FORWARD paralēlie primārie mērķa kritēriji bija to pacientu procentuālais īpatsvars, kuri līdz 14. nedēļai sasniedza ACR 20 atbildes reakciju, un pēc Veselības vērtēšanas anketas (*Health Assessment Questionnaire* - HAQ) noteiktais stāvokļa uzlabojums 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pētījumā GO-AFTER primārais mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālais īpatsvars, kuri līdz 14. nedēļai sasniedza ACR 20 atbildes reakciju. Pētījumā GO-BEFORE paralēlie primārie mērķa kritēriji bija to pacientu procentuālais 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 vērtējuma punktu skaitā 52. nedēļā. Papildus primārajiem mērķa kritērijiem tika veikts papildu vērtējums par golimumaba terapijas ietekmi uz artrīta pazīmēm un simptomiem, rentģenoloģiski noteiktu atbildes reakciju, fiziskajām 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 50 mg vai 100 mg golimumaba dozēšanas shēmas kombinācijā ar MTX. Visu RA pētījumu ilgstošajās pagarinājuma fāzēs pacienti atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem var būt pārcelti uz 50 mg un 100 mg golimumaba devu lietošanu.

Pazīmes un simptomi

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

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

Pētījumā GO-AFTER to 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 efektivitāti raksturojošie rezultāti pētījumu GO-FORWARD, GO-AFTER un GO-BEFORE kontrolēto periodu laikā

	GO-FORWARD Aktīvs RA neskatoties 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	50 mg golimumabs + MTX	Placebo	50 mg golimumabs	Placebo + MTX	50 mg golimumabs + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Pacientu, kuriem novērota atbildes reakcija, % īpatsvars						

ACR 20						
14. nedēļa	33%	55%*	18%	35%*	NP	NP
24. nedēļa	28%	60%*	16%	31%*	49%	62%
				p=0,002		
52. nedēļa	NP	NP	NP	NP	52%	60%
ACR 50						
14. nedēļa	10%	35%*	7%	15%	NP	NP
				p=0,021		
24. nedēļa	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. nedēļa	NP	NP	NP	NP	36%	42%
ACR 70						
14. nedēļa	4%	14%	2%	10%	NP	NP
		p=0,008		p=0,005		
24. nedēļa	5%	20%*	2%	9%	16%	24%
				p=0,009		
52. nedēļa	NP	NP	NP	NP	22%	28%

^a n = randomizēto pacientu skaits. Reālais vērtējamo pacientu skaits katram mērķa kritērijam var mainīties atkarībā no vērtēšanas laika.

* p ≤ 0,001

NP: Nav piemērojams

Pētījumā GO-BEFORE primārās analīzes rezultāti par pacientiem ar vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu (50 vai 100 mg golimumaba kopumā + MTX lietošanu un MTX monoterapiju attiecībā uz ACR 50) 24. nedēļā nebija statistiski nozīmīgi (p=0,053). 52. nedēļā kopējās populācijas 50 mg golimumaba + MTX grupā pacientu, kuri sasniedza ACR atbildes reakciju, procentuālais īpatsvars kopumā bija lielāks, tomēr salīdzinot ar MTX monoterapijas grupu, tas nozīmīgi neatšķīrās (skatīt 2. tabulu). Tika veiktas papildu analīzes par norādītajām populācijas apakšgrupām, ko pārstāvēja pacienti ar smagu, aktīvu un progresējošu RA. Salīdzinot ar kopējo populāciju, norādītajā populācijā novērotā 50 mg golimumabs + MTX iedarbība kopumā bija izteiktāka par MTX monoterapijas iedarbību.

GO-FORWARD un GO-AFTER pētījumā klīniski un statistiski nozīmīgu atbildes reakciju Slimības aktivitātes skalā (*Disease Activity Scale* - DAS) 28 novēroja katrā iepriekš izvēlētajā laika punktā 14. nedēļā un 24. nedēļā (p≤0,001). Starp pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar golimumabu, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, DAS28 atbildes reakcija saglabājās arī 104. nedēļā. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotā 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 50 mg golimumaba + 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 50 mg golimumaba + MTX saņemšanai, 104. nedēļā šādā veidā joprojām tika ārstēti 96 pacienti. Starp šiem pacientiem 104. nedēļā ACR 20/50/70 atbildes reakcija bija attiecīgi 85, 66 un 53 pacientiem. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumaba, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotie ACR 20/50/70 atbildes reakcijas rādītāji bija līdzīgi.

Radiogrāfiski noteikta atbildes reakcija

Pētījumā GO-BEFORE strukturālo bojājumu pakāpes vērtēšanai tika izmantotas pēc vdH-S skalas iegūto vērtējuma punktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, kas ir strukturālu bojājumu salikts skalas rādītājs, kas radiogrāfiski mēra locītavu eroziju skaitu un lielumu, kā arī locītavu telpas sašaurināšanās pakāpi rokās/plaukstas locītavās un pēdās. Galvenie 52. nedēļā konstatētie rezultāti pēc 50 mg lielu golimumaba devu lietošanas parādīti 3. tabulā.

Golimumaba terapijas grupā pacientu skaits, kuriem nebija jaunu eroziju vai pēc vdH-S skalas iegūtā kopējā vērtējuma punktu 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). Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai radiogrāfiski novērotās parādības bija līdzīgas.

3. tabula

Pētījuma GO-BEFORE kopējā populācijā 52. nedēļā radiogrāfiski noteiktās vidējās (SN) pēc vdH-S skalas iegūtā kopējā vērtējuma punktu skaita izmaiņas salīdzinot ar sākotnējo stāvokli

	Placebo + MTX	50 mg golimumabs + MTX
n ^a	160	159
Kopējais vērtējuma rezultāts		
Sākotnējais stāvoklis	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erozijas vērtējuma rezultāts		
Sākotnējais stāvoklis	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Locītavu telpas sašaurinājuma vērtējums		
Sākotnējais stāvoklis	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 fiziskās funkcijas un darba nespēja tika vērtēta kā atsevišķi mērķa kritēriji, izmantojot HAQ DI darba nespējas rādītāju. Šajos pētījumos 24. nedēļā, salīdzinot ar kontroles grupu, golimumaba grupā bija klīniski nozīmīgs un statistiski ticams HAQ DI uzlabojums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Starp pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar golimumabu, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, HAQ DI uzlabojums saglabājās arī 104. nedēļā. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai ar HAQ DI palīdzību noteiktais stāvokļa uzlabojums bija līdzīgs.

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 sadaļas). Starp pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar golimumabu, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, SF-36 skalas fizisko spēju sadaļas noteiktais stāvokļa uzlabojums saglabājās arī 104. nedēļā. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai ar SF-36 fizisko spēju sadaļas palīdzību noteiktā stāvokļa uzlabošanās bija līdzīga. Pētījumā GO-FORWARD un GO-AFTER tika novērots statistiski nozīmīgs noguruma uzlabojums, 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), neskatoties uz nesteroidu pretiekaisuma (NPL) vai SMPRL terapiju, tika izvērtēta 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, tajā skaitā poliartrikulāru artrītu bez reimatoīdiem mezgliņiem (43%), asimetrisku perifēro artrītu (30%), distālo starpfalangu locītavu artrītu (15%), spondilītu ar perifēro artrītu (11%) un *arthritis mutilans* (1%). Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem iepriekš veikta terapija ar anti-TNF līdzekli. Ik pēc 4 nedēļām subkutāni tika ievadīts golimumabs vai placebo. Pacienti randomizēti tika iedalīti placebo, 50 mg golimumaba vai 100 mg golimumaba grupā. Pēc 24. nedēļas placebo saņēmušie pacienti sāka lietot 50 mg golimumaba. 52. nedēļā pacienti uzsāka dalību ilgstošā atklātā pagarinājumā fāzē. Aptuveni četrdesmit astoņi procenti pacientu turpināja lietot stabilas metotreksāta devas (≤ 25 mg/nedēļā). Paralēlie primārie mērķa kritēriji

bija to pacientu procentuālais 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 starp 50 mg un 100 mg golimumaba devu shēmām netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības efektivitātes raksturlielumos. Pacienti ilgstošajā pagarinājuma fāzē atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem varēja būt pārcelti uz 50 mg un 100 mg golimumaba devu lietošanu.

Pazīmes un simptomi

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

4. tabula
Galvenie GO-REVEAL efektivitātes galarezultāti

	Placebo	50 mg golimumabs*
n ^a	113	146
Pacientu, kuriem novērota atbildes reakcija, % īpatsvars		
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 randomizēti iedalītos pacientus; patiesais pacientu skaits, kuri bija vērtējami katram mērķa kritērijam, var atšķirties dažādos laika posmos.

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

^c Pamatojoties uz to pacientu apakškopu, kuriem sākotnējā stāvokļa BSA rādītājs ≥3%, 79 pacienti (69,9%) placebo grupā un 109 (74,3%) pacienti 50 mg golimumaba 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 vienlaicīgi lietoja MTX, un tiem pacientiem, kuri MTX nelietoja, bija līdzīga. Starp 146 pacientiem, kuri bija randomizēti, lai lietotu 50 mg golimumaba, 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. Starp 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 raksturlielumu parametru uzlabojums (piemēram, pietūkušu locītavu, sāpīgu/jutīgu locītavu skaita, daktilīta un entezīta). Ārstēšana ar golimumabu izraisīja nozīmīgu fizisko funkciju uzlabošanu, kā noteikts pēc HAQ DI, kā arī nozīmīgu ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanu, kā noteikts pēc SF-36 fizisko un psihisko elementu kopējo skalas. 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. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai DAS28 un ar HAQ DI palīdzību

noteiktās atbildes reakcijas bija līdzīgas.

Rentgenoloģiski noteikta atbildes reakcija

Strukturālos bojājumus abās plaukstās un pēdās novērtēja rentgenoloģiski, nosakot vdH-S skalas vērtību izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, modificējot atbilstoši PsA un papildinot ar plaukstu distālo starpfalangu (*distal interphalangeal* - DIP) locītavu rādītājiem.

Ārstēšana ar 50 mg golimumaba salīdzinājumā ar placebo 24. nedēļā bija samazinājusi perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, ko noteica pēc kopējās modificētās vdH-S skalas vērtības izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (vidējais rādītājs $\pm$ SN placebo grupā bija $0,27 \pm 1,3$, bet golimumaba grupā tas bija $-0,16 \pm 1,3$; $p=0,011$). No 146 pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu 50 mg golimumaba, 52. nedēļas rentgenoloģiskie dati bija pieejami par 126 pacientiem, no kuriem 77% nebija novērojama progresēšana, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. 104. nedēļā rentgenoloģiskie dati bija pieejami par 114 pacientiem, un 77% bija novērojama progresēšana, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai pacientu daļa, kuriem netika novērota slimības progresēšana salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, bija līdzīga.

Aksiāls spondilartrīts

Ankilozējošais spondilīts

Golimumaba drošums un efektivitāte 356 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu (kas definēts šādi: Bātas ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes rādītājs (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI) ≥ 4 un VAS kopējām muguras sāpēm ≥ 4 0 līdz 10 cm skalā) tika izvērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (GO-RAISE). Šajā pētījumā iesaistītajiem pacientiem bija aktīva slimība, neskatoties 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 randomizēti tika iedalīti placebo, 50 mg golimumaba vai 100 mg golimumaba grupā un drīkstēja vienlaicīgi turpināt SMPRL terapiju (MTX, SSZ un/vai HCQ). Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem 14. nedēļā tika panākta ankilozējošā spondilīta vērtēšanas pētījuma grupas (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group* – ASAS) 20 atbildes reakcija. Tika iegūti un analizēti ar placebo kontrolēti dati par efektivitāti līdz 24. nedēļai.

Galvenie rezultāti 50 mg devas grupā ir parādīti 5. tabulā un ir aprakstīti tālāk tekstā. Kopumā 50 mg un 100 mg golimumaba devu grupām līdz 24. nedēļai netika novērotas klīniski nozīmīgas efektivitātes mērījumu atšķirības. Pacienti ilgstošajā pagarinājuma fāzē atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem varēja būt pārcelti uz 50 mg un 100 mg golimumaba devu lietošanu.

5. tabula
Galvenie GO-RAISE efektivitātes galarezultāti

	Placebo	50 mg golimumabs*
n ^a	78	138
Pacientu, kuriem novērota atbildes reakcija, % īpatsvars		
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 randomizēti iedalītos pacientus; patiesais pacientu skaits, kuri bija vērtējami katram mērķa kritērijam, var atšķirties dažādos laika posmos.

Pacientu, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu un kuriem laikā no 24. līdz 256. nedēļai tika novērota ASAS 20 un ASAS 40 atbildes reakcija, īpatsvars bija līdzīgs.

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, pēc BASDAI noteikto pārmaiņu (salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) sastopamība laikā no 24. līdz 256. nedēļai bija līdzīga. Pastāvīga efektivitāte pacientiem bija novērojama neatkarīgi no SMPRL (MTX, sulfasalazīns un/vai hidroksihlorohīns) lietošanas, HLB-B27 antigēna statusa vai CRP līmeņa sākotnējā stāvoklī, kā novērtēts pēc ASAS 20 reakcijas 14. nedēļā.

Ārstēšana ar golimumabu izraisīja nozīmīgu fizisko funkcijas uzlabošanos, kas tika novērtēta kā pārmaiņas BASFI, 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 fizisko elementu skalas. Starp 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.

Aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

GO-AHEAD

Golimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika izvērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (GO-AHEAD) 197 pieaugušiem pacientiem ar smagu, aktīvu nr-Axial 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 Vizuālās analogijas skalas (VAS) kopējām muguras sāpēm ≥ 4 , katrs skalā 0-10 cm), neskatoties uz pašreizēju vai iepriekš veiktu NPL terapiju, un iepriekš nebija veikta ārstēšana ar kādām citām bioloģiskas izcelsmes zālēm, piemēram, anti-TNF līdzekļi. Pacienti tika randomizēti iedalīti saņemt placebo vai 50 mg golimumaba subkutāni vienu reizi 4 nedēļās. 16. nedēļā pacienti uzsāka atklātu periodu, kurā visi pacienti līdz 48. nedēļai saņēma 50 mg golimumaba subkutāni vienu reizi 4 nedēļās. Efektivitāti vērtēja līdz 52. nedēļai, bet drošuma apsekošana 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, kas 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 tekstā.

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

Pazīmju un simptomu mazināšanās				
	Visa ārstētā populācija (AT)		Objektīvo iekaisuma pazīmju populācija (OSI)	
	Placebo	50 mg golimumabs	Placebo	50 mg golimumabs
n ^a	100	97	80	78
Pacientu, kuriem novērota atbildes reakcija, % īpatsvars				
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 (IeN) locītavās, nosakot MRI				
	Placebo	50 mg golimumabs	Placebo	50 mg golimumabs
n ^c	87	74	69	61
Vidējās SPARCC ^d MRI	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

sakroiliakālās locītavas punktu skaita pārmaiņa				
^a	n atspoguļo grupās randomizēti iedalītos un ārstētos pacientus.			
^b	Ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes skalas C reaktīvais olbaltums (<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein</i> ; AT-Placebo, N=90; AT-50 mg golimumaba, N=88; OSI-Placebo, N=71; OSI-50 mg golimumaba, N=71).			
^c	n atspoguļo pacientu skaitu ar MRI datiem sākotnējā stāvoklī un 16. nedēļā.			
^d	SPARCC (Kanādas Spondilartrīta izpētes konsorcijs; <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>).			
**	p<0,0001 golimumaba un placebo salīdzinājumiem.			
*	p<0,05 golimumaba un placebo salīdzinājumiem.			

Ar 50 mg golimumaba ārstētiem pacientiem 16. nedēļā novēroja statistiski nozīmīgu smaga, nr-Axial SpA pazīmju un simptomu mazināšanos, salīdzinot ar placebo (6. tabula). Uzlabošanos novēroja pirmajā izmeklējumā (4. nedēļā) pēc pirmreizējās golimumaba lietošanas. SPARCC punktu skaits, kas noteikts MRI, ar 50 mg golimumaba ārstētiem pacientiem 16. nedēļā uzrādīja 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 50 mg golimumaba ārstētiem pacientiem no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai, salīdzinot ar placebo, arī samazinājās statistiski nozīmīgi (p<0,0001).

Ar 50 mg golimumaba ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri ārstēti ar placebo, statistiski nozīmīgi uzlabojās mugurkaulāja kustīgums, vērtējot pēc BASMI (Bātas ankilozejošā 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 pēc ASQoL, EQ-5D un fiziskajām un psihiskajām SF-36 komponentēm, kā arī nozīmīgi lielāku produktivitātes uzlabošanos, vērtējot pēc lielākā vispārējo darba spēju 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 tiem ar 50 mg golimumaba ārstētajiem pacientiem, kuri bija palikuši pētījumā 52. nedēļā, bija saglabāties 16. nedēļā novērotais pazīmju un simptomu samazinājums un mugurkaulāja kustīguma, fizisko funkciju, dzīves kvalitātes un produktivitātes uzlabojums.

GO-BACK

Golimumaba terapijas turpināšanas (nemainot vai samazinot zāļu lietošanas biežumu) vai terapijas pārtraukšanas efektivitāte un drošums tika salīdzināts starp pieaugušiem pacientiem (vecumā no 18 līdz 45 gadiem) ar aktīvu nr-Axial SpA, kuriem 10 mēnešus ilgas terapijas laikā ar reizi mēnesī lietotu nemaskētu golimumabu (GO-BACK) bija panākta noturīga remisija. Sākoties pētījuma dubultmaskētās terapijas pārtraukšanas posmam, daļībai pētījumā piemērotie pacienti (kuriem līdz 4. mēnesim bija iestājusies klīniska atbildes reakcija un gan 7., gan 10. mēnesī bija slimības remisija (ASDAS indekss bija <1,3)) tika randomizēti iedalīti grupās terapijas turpināšanai ar golimumabu vienu reizi mēnesī (terapija ar nemainīgu biežumu, N=63), ar golimumabu vienu reizi divos mēnešos (terapija ar samazinātu biežumu, N=63) vai ar placebo vienu reizi mēnesī (terapijas pārtraukšana, N=62). Šādas terapijas ilgums bija līdz aptuveni 12 mēnešiem.

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

Klīniskā atbildes reakcija pēc dubultmaskētās terapijas pārtraukšanas

Starpt 188 pacientiem ar slimības remisiju, kuri bija saņēmuši vismaz vienu dubultmaskētās terapijas devu, slimības paasinājuma nerašanās biežums to pacientu grupā, kuri turpināja golimumaba lietošanu

ar tādu pašu biežumu (84,1%) vai samazinātu biežumu (68,3%), bija nozīmīgi ($p < 0,001$) lielāks nekā terapijas pārtraukšanas grupā (33,9%) (7. tabula).

7. tabula

Analīze par to dalībnieku īpatsvaru, kuriem neradās slimības paasinājums^a
Pilnas analīzes kopas populācija (2. periods - dubultmaskēta terapija)

Terapija	n/N	%	% starpība salīdzinājumā ar placebo	
			Novērtējums (95% TI) ^b	p-vērtība ^b
GLM subkutāni vienu reizi mēnesī	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	<0,001
GLM subkutāni vienu reizi divos mēnešos	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	<0,001
Placebo	21/62	33,9		

Pilnas analīzes kopa ietver visus grupās randomizēti iedalītos dalībniekus, kuriem pētījuma 1. periodā bija slimības remisija un kuri bija saņēmuši vismaz vienu maskēto pētāmās terapijas devu.

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

^b I tipa kļūdas biežums vairākkārtējos terapijas grupu salīdzinājumos (GLM subkutāni vienu reizi mēnesī salīdzinājumā ar placebo un GLM subkutāni vienu reizi divos mēnešos salīdzinājumā ar placebo) tika kontrolēts, izmantojot secīgu hipotēžu pārbaudes procedūru (sākot ar statistiski nozīmīgākām atšķirībām). Atvasināts, balstoties uz stratificētu *Miettinen* un *Nurminen* metodi un izmantojot CRP līmeni par stratifikācijas faktoru (>6 mg/l vai ≤ 6 mg/l).

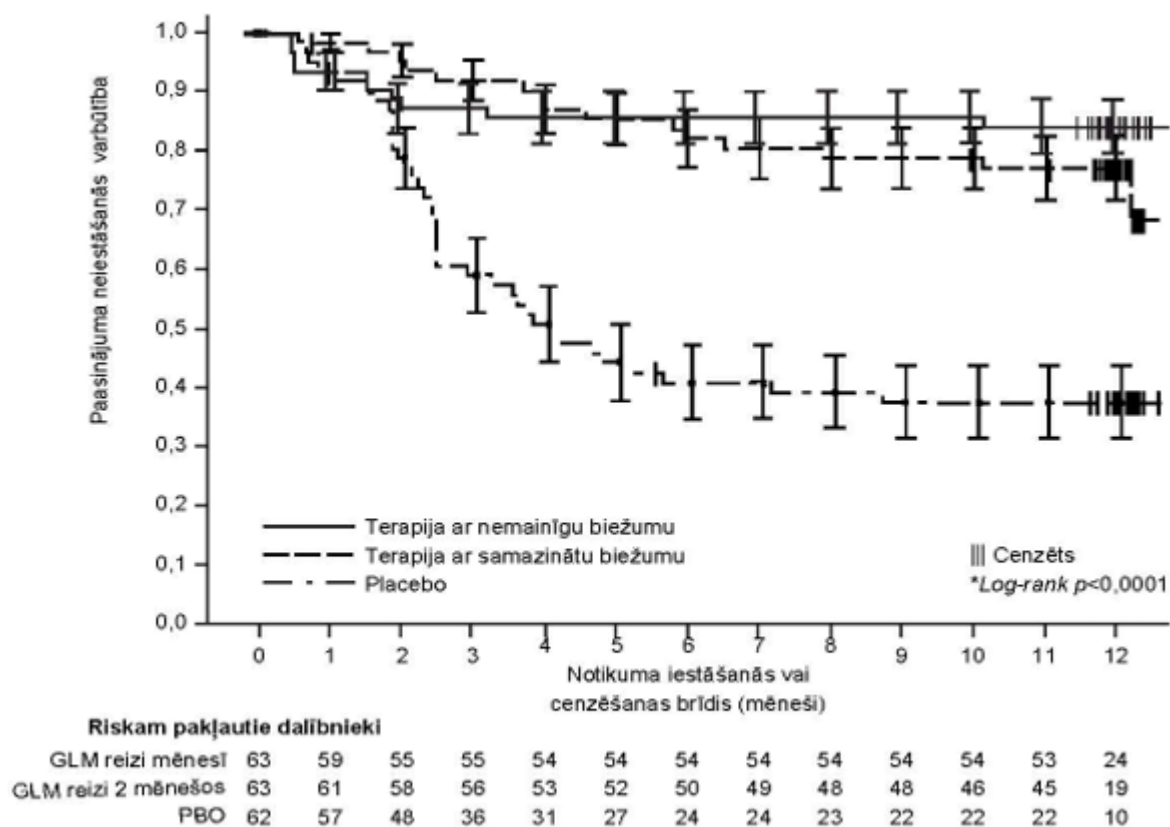
Dalībnieki, kuri priekšlaicīgi pārtrauca dalību 2. periodā un pirms “paasinājuma”, tika uzskatīti par dalībniekiem ar “paasinājumu”.

N = dalībnieku kopējais skaits; n = to dalībnieku skaits, kuriem nebija paasinājuma; GLM = golimumabs.

Laika līdz pirmajam paasinājumam atšķirības starp terapijas pārtraukšanas grupu un golimumaba terapijas grupām ir parādītas 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

Kapla-Meijera analīze par laiku līdz pirmajam paasinājumam



* Mērķa kritērijs nav koriģēts pēc vairākkārtēja salīdzinājuma. Stratificēts pēc CRP līmeņa (>6 mg/l vai ≤ 6 mg/l).

Paasinājums tika definēts kā ASDAS indeksa absolūtā vērtība 2 secīgos vērtējumos $\geq 2,1$ vai indeksa vērtības pieaugums par $\geq 1,1$ pēc terapijas pārtraukšanas salīdzinājumā ar 10. mēnesi (23. vizīti). Dalībnieki, kuriem neradās paasinājums, tika cenzēti terapijas pilnīgas pārtraukšanas brīdī vai 2. perioda dubultmaskētās terapijas 13. mēnesī. 2. perioda sākums atbilst Kaplana-Meijera analīzes 1. dienai pilnā analīzes kopā.

Klīniskā atbildes reakcija uz atkārtotu terapiju slimības paasinājuma gadījumā

Klīniskā atbildes reakcija tika definēta kā BASDAI indeksa pieaugums par ≥ 2 vai par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar vidējo vērtību no 2 secīgām BASDAI indeksa 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 pirmo 3 mēnešu laikā pēc terapijas atsākšanas radās 51 (96,2%) dalībniekam, taču visus 3 mēnešus tā saglabājās mazākai daļai pacientu (71,7%).

Čūlainais kolīts

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

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

Uzturošās terapijas pētījuma (*PURSUIT-Maintenance*) rezultātus veidoja 456 pacienti, kuri sasniedza klīnisku atbildes reakciju no iepriekšējās indukcijas terapijas ar golimumabu, izvērtējums. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu 50 mg golimumaba, 100 mg golimumaba vai placebo subkutāni ik pēc 4 nedēļām. Vienlaicīgi bija atļauts lietot stabilas iekšķīgi lietojamu aminosalicilātu un/vai imūnmodulatoru devas. Kortikosteroīdu deva uzturošās terapijas sākumā bija pakāpeniski jāsamazina. Šajā pētījumā golimumaba efektivitāti izvērtēja līdz 54. nedēļai. Pacienti, kuri līdz 54. nedēļai bija piedalījušies uzturošās terapijas pētījumā, turpināja saņemt zāles pētījuma pagarinājumā, kurā efektivitāti izvērtēja līdz 216. nedēļai. Efektivitātes izvērtēšana pētījuma pagarinājumā bija balstīta uz izmaiņām kortikosteroīdu lietošanā, ārsta veiktu slimības aktivitātes vispārējo novērtējumu (*Physician's Global Assessment* - PGA) un dzīves kvalitātes uzlabojumu, vērtējot pēc iekaisīgas zarnu slimības aptaujas (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* - IBDQ).

8. tabula

Galvenie PURSUIT-Induction un PURSUIT – Maintenance efektivitātes galarezultāti

PURSUIT-Induction			
	Placebo N=251	Golimumabs 200/100 mg N=253	
Procentuālais pacientu īpatsvars			
Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju 6. nedēļā ^a	30%	51%**	
Pacienti ar klīnisku slimības 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
Procentuālais pacientu daudzums			
Atbildes reakcijas saglabāšanās (pacienti ar klīnisku atbildes reakciju līdz 54. nedēļai) ^e	31%	47%*	50%**
Ilgstoša remisija (pacienti ar klīnisku slimības 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 samazināšanās, 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 bez individuālā apakšpunktu skaita >1 .

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

d Tikai golimumaba indukcija.

e Pacienti ČK slimības aktivitāte tika izvērtēta ar daļēju Mayo punktu skaitu ik pēc 4 nedēļām (atbildes reakcijas zudumu apstiprināja endoskopijā). Tāpēc pacients, kuram saglabājās atbildes reakcija, bija pastāvīgas klīniskas atbildes reakcijas stāvoklī katrā izmeklējumā līdz 54. nedēļai.

f Pacients, kuram bija slimības remisija gan 30., gan 54. nedēļā (bez atbildes reakcijas zuduma pazīmēm jebkurā laika punktā līdz 54. nedēļai), lai sasniegtu ilgstošu slimības 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 slimības remisija, bija lielāks nekā pacientiem, kuri saņēma placebo.

Ilgstošu gļotādas sadzīšanu (pacienti, kuriem gļotāda bija sadzījusī gan 30. gan 54. nedēļā) 50 mg grupā (42%, nominālais $p < 0,05$) un 100 mg grupā (42%, $p < 0,005$) ar golimumabu ārstētiem pacientiem novēroja 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, 50 mg grupā (41%, 32/78) un 100 mg grupā (33%, 27/82) bija lielāks nekā placebo grupā (22%, 19/87). Starp pacientiem, kuri iesaistījās pētījuma pagarinājumā, kopumā līdz 216. nedēļai saglabājās kortikosteroīdus nelietojošo personu īpatsvars.

Pacienti, kuri PURSUIT-Induction pētījumā neuzrādīja klīnisku atbildes reakciju 6. nedēļā, saņēma 100 mg golimumaba ik pēc 4 nedēļām PURSUIT-Maintenance pētījumā. 14 nedēļā 28% no šiem pacientiem uzrādīja atbildes reakciju, kas definēta ar daļēju Mayo vērtējumu (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 uzrādīja klīnisku atbildes reakciju.

6. nedēļā golimumabs nozīmīgi uzlaboja dzīves kvalitāti, vērtējot pēc slimībai specifiskā raksturlieluma – IBDQ (*inflammatory bowel disease questionnaire* - aptaujas par iekaisīgu zarnu slimību) – izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Pacienti, kuri saņēma golimumaba uzturošo terapiju, dzīves kvalitātes uzlabošanās, izsakot ar IBDQ, saglabājās līdz 54. nedēļai.

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

Imunogenitāte

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

Pediatriskā populācija

Poliartikulārs juvenils idiopātiskais artrīts

Golimumaba drošums un efektivitāte tika izvērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, izstāšanās pētījumā (GO-KIDS) 173 bērniem (vecumā no 2 līdz 17 gadiem) ar aktīvu pJIA ar vismaz 5 aktīvām locītavām un ar neatbilstošu atbildes reakciju uz MTX terapiju. Pētījumā tika iekļauti bērni ar poliartikulāru JIA (poliartrīts ar pozitīvu vai negatīvu reimatoīdu faktoru, plašs oligoartrīts, juvenils psoriātisks artrīts vai sistēmisks JIA bez pašreizējiem sistēmiskiem simptomiem). Terapijas sākumā

vidējais aktīvo locītavu skaits bija 12 un vidējais CRP bija 0,17 mg/dl.

Pētījuma 1. daļa sastāvēja no atklātās fāzes 16 nedēļām, kuru laikā 173 iekļauto bērnu saņēma 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) golimumaba 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 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) golimumaba + MTX vai placebo + MTX ik pēc 4 nedēļām. Pēc slimības paasinājuma bērni saņēma 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) golimumaba + MTX. 48. nedēļā bērni tika iekļauti ilgtermiņa pagarinājumā.

Bērni šajā pētījumā uzrādīja ACR Ped 30, 50, 70 un 90 atbildes reakciju sākot ar 4. nedēļu.

16. nedēļā 87% bērniem 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 slimības remisija, ko nosaka sekojošas atrades: nav locītavu ar aktīvo artrītu, nav drudža, izsitumu, serozīta, splenomegālijas, hepatomegālijas vai ģeneralizētās limfadenopātijas attiecināmas uz JIA, nav aktīva uveīta, ir normāls ESĀ (<20 mm/st.) vai CRP (<1,0 mg/dl), ārsta vispārējais slimības aktivitātes novērtējums (VAS ≤5 mm), rīta stīvuma ilgums <15 minūtēm.

16. nedēļā visas ACR Ped komponentes uzrādīja klīniski nozīmīgu uzlabojumu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (skatīt 9. tabulu).

9. tabula
ACR Ped komponentu uzlabojumi salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli 16 nedēļā^a

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

^a terapijas sākums = 0. nedēļa.

^b “n” atspoguļo iekļauto pacientu skaitu.

^c VAS: Vizuālās analoģijas skala.

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

^e ESĀ (mm/st.): eritrocītu sedimentācijas ātrums (milimetri stundā).

Primārais mērķa kritērijs, bērnu īpatsvars, kuriem bija ACR Ped 30 atbildes reakcija 16. nedēļā un kuriem netika novērots slimības paasinājums starp 16. un 48. nedēļu, netika sasniegts. Vairākiem bērniem netika novērots paasinājums starp 16. un 48. nedēļu (59% golimumaba + MTX un 53% placebo + MTX grupās, attiecīgi; p=0.41).

Iepriekš plānotās apakšgrupu primārā mērķa kritērija analīzes, salīdzinot ar sākuma stāvokli CRP (≥1 mg/dl pret <1 mg/dl), uzrādīja lielāku slimības paasinājumu sastopamības biežumu placebo + MTX grupā salīdzinājumā ar golimumaba + MTX ārstētiem pacientiem starp personām ar CRP ≥1 mg/dl sākotnējā stāvoklī sākumā (87% salīdzinājumā ar 40% p=0,0068).

48. nedēļā 53% un 55% bērnu golimumaba + MTX grupā un placebo + MTX grupā attiecīgi, bija ACR Ped 30 atbildes reakcija, un 40% un 28% bērnu golimumaba + MTX grupā un placebo + MTX grupā attiecīgi, bija iestājusies slimības remisija.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsaucēs zālēm, kas satur golimumabu čūlainā kolīta ārstēšanā vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas subkutānas golimumaba ievadīšanas veselām personām vai pacientiem ar RA laika mediāna (T_{max}) līdz maksimālas koncentrācijas serumā sasniegšanai bija no 2 līdz 6 dienām. Pēc subkutānas 50 mg golimumaba ievadīšanas veselām personām vidējā $\pm$ standarta novirze 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 intravenozas ievadīšanas vidējais izkļedes tilpums bija 115 ± 19 ml/kg.

Eliminācija

Tika aprēķināts, ka golimumaba sistēmiskais klīrenss ir $6,9 \pm 2,0$ ml/dienā/kg. Terminālais eliminācijas pusperiods veselām personām 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, līdzsvara koncentrācija serumā tika sasniegta 12. nedēļā. Lietojot vienlaicīgi ar MTX, terapija ar 50 mg golimumaba subkutāni ik pēc 4 nedēļām radīja šādu vidējo ($\pm$ standarta novirze) līdzsvara koncentrāciju serumā pirms nākamās devas ievadīšanas: RA pacientiem ar aktīvu RA, neskatoties 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-Axial 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 slimnieku, kuri ārstēti, 6 mēnešus subkutāni ievadot golimumabu, vienlaicīga MTX lietošana samazināja golimumaba šķīstamo klīrensu par aptuveni 36%. Tomēr populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vienlaicīga NPL, iekšķīgi lietojamo kortikosteroīdu vai sulfasalazīna lietošana neietekmēja golimumaba šķīstamo klīrensu.

Pēc 200 mg un 100 mg golimumaba indukcijas devām attiecīgi 0. un 2. nedēļā un 50 mg vai 100 mg golimumaba uzturošajām devām subkutāni pēc tam ik pēc 4 nedēļām pacientiem ar ČK, golimumaba koncentrācija serumā līdzsvara stāvoklī sasniedza 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 būtiskas ietekmes uz minimālo golimumaba līmeni līdzsvara stāvoklī.

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

Linearitāte

Pēc vienas intravenozi ievadītas devas pacientiem ar RA golimumabam devu intervālā no 0,1 līdz 10,0 mg/kg bija aptuveni devai proporcionāla farmakokinētika. Pēc vienas subkutānas devas ievadīšanas veselām personām devai aptuveni proporcionālu farmakokinētiku novēroja arī devu robežās no 50 mg līdz 400 mg.

Ķermeņa masas ietekme uz farmakokinētiku

Novērota lielāka šķietamā golimumaba klīrensa tendence līdz ar ķermeņa masas palielināšanos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Golimumaba farmakokinētika tika izvērtēta 173 bērniem ar pJIA vecumā no 2 līdz 17 gadiem. pJIA pētījumā bērniem, kuri saņēma 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) golimumaba subkutāni ik pēc 4. nedēļām, golimumaba minimālās līdzsvara stāvokļa koncentrācijas mediāna bija līdzīga dažādās vecuma grupās, kā arī līdzīga vai nedaudz augstāka nekā pieaugušiem RA pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba ik pēc 4 nedēļām.

Populācijas farmakokinētiskā/farmakodinamiskā modelēšana un simulācija bērniem ar pJIA apstiprināja saistību starp golimumaba iedarbību serumā un klīnisko efektivitāti un atbalsta to, ka golimumaba dozēšanas režīms 50 mg ik pēc 4 nedēļām bērniem ar pJIA, kuriem ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, sasniedz līdzīgu iedarbību kā tā, kas pierādīta kā 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 ietekmi uz 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, samazinājās to peļu skaits, kurām iestājās grūsnība. Nav zināms, vai šo parādību izraisa ietekme uz tēviņiem un/vai mātītēm. Attīstības toksicitātes pētījumā ar pelēm pēc šādas analogiskas antivielas ievadīšanas un makaka sugas pērtiķiem pēc golimumaba ievadīšanas netika iegūti pierādījumi par toksisku ietekmi uz mātīti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
Trehaloze
Polisorbāts 80 (E433)
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.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Gotenfia drīkst uzglabāt temperatūrā līdz 25°C vienu periodu, kas nav ilgāks par 15 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz kastītes. Jaunais derīguma termiņš jāuzraksta uz kastītes (līdz 15 dienām pēc izņemšanas no ledusskapja).

Gotenfia nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī pēc tam, kad tas uzglabāts istabas temperatūrā. Ja Gotenfia uzglabāts istabas temperatūrā ilgāk par 15 dienām, tas jāiznīcina.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Gotenfia 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,5 ml šķīduma pilnšļircē (I klases stikls) ar piestiprinātu adatu (nerūsējošs tērauds) un adatas vāciņu (lateksu saturoša gumija). Gotenfia ir pieejams iepakojumos pa 1 pilnšļirci un 3 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Gotenfia ir pieejams vienreizējas lietošanas pilnšļircē. Katrā iepakojumā ir lietošanas instrukcija, kurā detalizēti aprakstīta šļirces lietošana. Pēc pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, nogaidot 30 minūtes pirms Gotenfia ievadīšanas.

Šļirci nedrīkst sakratīt.

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens. Gotenfia nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Detalizēti norādījumi par Gotenfia pilnšļirces sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu sniegti lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/2009/001 [1 pilnšļirce]

EU/1/25/2009/002 [3 pilnšļirces]

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

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

Gotenfia 100 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

* Cilvēka monoklonāla IgG1 κ antiviena, kas iegūta no Ķīnas kāmjū olnīcu šūnu (*Chinese hamster Ovary* – CHO) līnijas, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs ml satur 0,2 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē (injekcija).

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts (RA)

Gotenfia lietošana kombinācijā ar metotreksātu (MTX) ir indicēta:

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

Ir pierādīts, ka golimumabs kombinācijā ar MTX palēnina rentgenoloģiski noteiktu locītavu bojājumu progresu ātrumu un uzlabo fiziskās funkcijas.

Informāciju par poliartikulāra juvenila idiopātiska artrīta indikāciju skatiet Gotenfia 50 mg zāļu aprakstā.

Psoriātiskais artrīts (PsA)

Gotenfia lietošana monoterapijā vai kombinācijā ar MTX ir indicēta aktīva un progresējoša psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi adekvāta atbildes reakcija uz iepriekšēju SMPRL terapiju. Veicot rentgenoloģiskus mērījumus, ir pierādīts, ka golimumabs palēnina perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu pacientiem ar poliartikulāru simetrisku slimības apakštipu (skatīt 5.1. apakšpunktu), kā arī uzlabo fiziskās funkcijas.

Aksiāls spondilartrīts

Ankilozējošs spondilīts (AS)

Gotenfia ir indicēts smaga, aktīva ankilozējoša spondilīta ārstēšanai pieaugušiem, kuriem nav bijusi adekvāta atbildes reakcija uz standarta terapiju.

Aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma (Non-radiographic axial spondyloarthritis - nr-Axial SpA)

Gotenfia 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 (*magnetic resonance imaging* - MRI) izmeklējumi, un bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) vai ir to nepanesība.

Čūlainais kolīts (ČK)

Gotenfia ir indicēts vidēji smaga vai smaga aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi adekvāta atbildes reakcija uz standarta terapiju, tajā skaitā kortikosteroīdiem un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), vai kuriem ir šo zāļu nepanesamība vai medicīniskas kontrindikācijas to lietošanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un tā jāuzrauga kvalificētiem ārstiem ar pieredzi reimatoīdā artrīta, psoriātiska artrīta, ankilozējoša spondilīta, aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma vai čūlainā kolīta diagnozes noteikšanā un terapijā. Pacientiem, kuri lieto Gotenfia, jāizsniedz Pacienta kartīte.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Gotenfia 50 mg ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā. Gotenfia jālieto vienlaicīgi ar MTX.

Psoriātiskais artrīts, ankilozējošs spondilīts, vai aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma
Gotenfia 50 mg ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā.

Attiecībā uz visām iepriekš minētajām indikācijām, pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti rodas pēc 12-14 terapijas nedēļām (pēc 3–4 devām). Pacientiem, kuriem šajā laikā nav pierādījumu par terapeitisku uzlabojumu, atkārtoti jāapsver terapijas turpināšana.

Pacienti ar ķermeņa masu lielāku par 100 kg

Attiecībā uz visām iepriekš minētajām indikācijām, pacientiem ar RA, PsA, AS, vai nr-Axial SpA, kuriem ķermeņa masa ir lielāka par 100 kg un kuriem nav sasniegta adekvāta klīniskā atbildes reakcija pēc 3 vai 4 devām, var apsvērt golimumaba devas palielināšanu līdz 100 mg vienu reizi mēnesī, tomēr jāņem vērā paaugstināts dažu nopietnu nevēlamu blakusparādību risks, kas saistītas ar 100 mg devas lietošanu salīdzinājumā ar 50 mg devas lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktā). Pacientiem, kuriem pēc 3-4 papildu 100 mg devām nav pierādījumu par terapeitisku uzlabojumu, atkārtoti jāapsver terapijas turpināšana.

Čūlainais kolīts

Pacienti ar ķermeņa masu mazāku par 80 kg

Gotenfia sākuma deva 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 ar ķermeņa masu 80 kg vai vairāk

Gotenfia sākuma deva 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 atbilstoši klīniskās prakses vadlīnijām.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12-14 terapijas nedēļu laikā (pēc 4 devām). Pacienti, kuriem šajā laika periodā nav novērojamas nekādas terapeitiskā ieguvuma pazīmes, jāpārvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība.

Izlaista deva

Ja pacients ir aizmirsis veikt Gotenfia injekciju plānotajā datumā, aizmirstā deva jāinjicē, līdzko pacients par to atceras. Pacienti jābrīdina, ka nedrīkst injicēt dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Nākamā deva jāievada, ievērojot turpmākos norādījumus:

- ja devas ievadīšana nokavēta par mazāk nekā divām nedēļām, pacientam jāinjicē aizmirstā deva un zāļu lietošana jāturpina atbilstoši sākotnējai shēmai;
- ja devas ievadīšana nokavēta par vairāk nekā divām nedēļām, pacientam jāinjicē aizmirstā deva un, sākot ar šīs injekcijas datumu, jāizveido jauns dozēšanas grafiks.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥65 gadu vecumā)

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Golimumabs nav pētīts šajās pacientu grupās. Nav iespējams sniegt ieteikumus par devu.

Pediatriskā populācija

100 mg golimumaba nav ieteicams bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Lietošanas veids

Gotenfia ir paredzēts subkutānai lietošanai. Pēc atbilstošas subkutānas injekcijas tehnikas apmācības pacienti var paši injicēt sev zāles, ja ārsts uzskata, ka tas ir piemēroti, nepieciešamības gadījumā nodrošinot medicīnisku kontroli. Pacienti jānorāda, ka nepieciešams injicēt visu Gotenfia daudzumu saskaņā ar visaptverošajiem lietošanas norādījumiem, kas sniegti zāļu lietošanas instrukcijā. Ja nepieciešamas vairākas injekcijas, tās jāveic dažādās ķermeņa vietās.

Norādījumus par zāļu lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

Aktīva tuberkuloze (TB) vai cita veida smaga infekcija, piemēram, sepse, un oportūniskas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV klase atbilstoši Ņujorkas Sirds Asociācijas (*New-York Heart Association* – NYHA) klasifikācijai) (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

Pirms golimumaba terapijas uzsākšanas, tās laikā un pēc tās pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas infekcijas, tajā skaitā tuberkuloze. Tā kā golimumaba eliminācija var ilgt pat 5 mēnešus, pacientu

kontrolē jāturpina visā šajā laika periodā. Ja pacientam rodas nopietna infekcija vai sepse, terapiju ar golimumabu nedrīkst turpināt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

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

Pacienti, kuri lieto TNF blokatorus ir daudz uzņēmīgāki pret nopietnām infekcijām.

Pacientiem, kuri lietojuši golimumabu, ir ziņots par baktēriju (tajā skaitā sepsi un pneimoniju), mikobaktēriju (tajā skaitā tuberkuloze), invazīvām sēnīšu un oportūniskām infekcijām, tajā skaitā letāliem gadījumiem. Dažas šīs nopietnas infekcijas radās pacientiem, kuriem vienlaicīgi tiek veikta imūnsupresīva terapija, kas papildus pamatslimībai var radīt noslieci uz infekciju attīstību. Pacienti, kuriem golimumaba terapijas laikā rodas jauna infekcija, rūpīgi jākontrolē un jāveic pilnīga diagnostiska izvērtēšana. Golimumaba lietošana jāpārtrauc, ja pacientam rodas jauna nopietna infekcija vai sepse, un jāuzsāk atbilstoša antibakteriāla vai pretsēnīšu terapija, līdz infekcija tiek kontrolēta.

Pacientiem, kuri uzturējušies vai ceļojuši uz reģioniem, kur invazīvas sēnīšinfekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas, pirms golimumaba terapijas uzsākšanas rūpīgi jāizvērtē golimumaba terapijas sniegtais ieguvums un radītais risks. Ja riska grupas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar golimumabu, attīstās nopietna sistēmiska slimība, jāapsver invazīvas sēnīšinfekcijas iespējamība. Šiem pacientiem diagnoze un empīriskas pretsēnīšu terapijas ievadīšana, ja iespējams, jāveic, konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze invazīvu sēnīšu infekciju ārstēšanā.

Tuberkuloze

Ir saņemti ziņojumi par tuberkulozi golimumabu lietojušiem pacientiem. Jāpiezīmē, ka vairumā šo ziņojumu tuberkuloze bija ekstrapulmonāla un izpaudās lokālas vai diseminētas slimības formā.

Pirms golimumaba terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jāizvērtē aktīvas un neaktīvas (“latentas”) tuberkulozes iespējamība. Šajā izvērtējumā jāiekļauj detalizēta medicīniskā anamnēze ar personisku tuberkulozes anamnēzi vai iespējamu iepriekšēju saskari ar tuberkulozi, kā arī iepriekš un/vai pašlaik lietotu imūnsupresīvu terapiju. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši izmeklējumi, t.i., tuberkulīna ādas vai asins analīzes un krūškurvja rentgenogramma (var būt piemērojamas vietējās vadlīnijas). Informāciju par šo izmeklējumu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta kartītē. Zāļu parakstītājiem jāņem vērā viltus negatīva tuberkulīna ādas analīžu rezultāta risks, īpaši pacientiem ar smagu slimību vai imūnās sistēmas nomākumu.

Ja tiek noteikta aktīvas tuberkulozes diagnoze, terapiju ar golimumabu nedrīkst uzsākt (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 ir aizdomas par neaktīvu (“latentu”) tuberkulozi, pirms golimumaba lietošanas uzsākšanas 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 uzsākšanas jāapsver prettuberkulozes terapija. Pirms golimumaba lietošanas uzsākšanas 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, tostarp pacientus, kuriem latentas tuberkulozes izmeklējumu rezultāti ir negatīvi, pacientus, kuri saņem latentas tuberkulozes terapiju, vai pacientus, kuriem iepriekš tika ārstēta tuberkulozes infekcija.

Visiem pacientiem jānorāda meklēt medicīnisko palīdzību, ja golimumaba terapijas laikā vai pēc tās rodas pazīmes/simptomi, kas liecina par tuberkulozi (piemēram, nepārejošs klepus, novājēšana/ķermeņa masas samazināšanās, viegls drudzis).

B hepatīta vīrusa (HBV) reaktivācija

Pacientiem, kuri lietojuši TNF antagonistu, tajā skaitā golimumabu, un ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji (t.i., pozitīva reakcija virsmas antigēna testā), radās B hepatīta reaktivācija. Daži no šiem gadījumiem bija ar letālu iznākumu.

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

HBV nēsātājiem, kuriem ir nepieciešama ārstēšana ar golimumabu, visā terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc tās beigām rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas HBV infekcijas izpausmes un simptomi. Nav pieejama adekvāta informācija par HBV nēsātāju ārstēšanu ar pretvīrusu terapiju vienlaicīgi ar TNF antagonista terapiju, lai novērstu B hepatīta reaktivāciju. Pacientiem, kuriem rodas HBV reaktivācija, golimumaba lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk efektīva pretvīrusu terapija ar piemērotu atbilstošu balstterapiju.

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 attīstības risku pacientiem, kuri lietojuši TNF antagonistu. Apsverot TNF blokatoru terapiju pacientiem ar ļaundabīgu slimību anamnēzē vai šādas terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem radusies ļaundabīga slimība, jāievēro piesardzība.

Ļaundabīgi jaunveidojumi pediatriskajā populācijā

Pēcreģistrācijas pieredzē ar TNF blokatoriem ārstētiem bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam) gadījumos, kad ārstēšana sāka līdz 18 gadu vecumam, ir ziņots par ļaundabīgiem jaunveidojumiem, daži no kuriem bijuši ar letālu iznākumu. Aptuveni pusē gadījumu tās bija limfomas. Pārējos gadījumos tie bija dažāda veida ļaundabīgi jaunveidojumi, tajā skaitā arī reti ļaundabīgi jaunveidojumi, kas parasti ir saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem bērniem un pusaudžiem nav iespējams izslēgt ļaundabīgu jaunveidojumu attīstības risku.

Limfoma un leikoze

Visu TNF blokatoru, tajā skaitā golimumaba, klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā pacientiem, kuri saņēma anti-TNF terapiju, limfomas gadījumus novēroja biežāk nekā kontroles grupas pacientiem. Golimumaba RA, PsA un AS IIb un III fāzes klīniskajos pētījumos limfomu sastopamības golimumabu lietojušiem pacientiem bija lielāka nekā sagaidāmā sastopamība vispārējā populācijā. Ar golimumabu ārstētajiem pacientiem ir ziņots par leikozes gadījumiem. Pacienti ar ilgstošu ļoti aktīvu reimatoīdo artrītu un iekaisīgu slimību, kas apgrūtināta riska izvērtēšanu, ir pakļauti paaugstinātam limfomas un leikozes fona riskam.

Pacientiem, kuri ārstēti ar citiem TNF blokatoriem, pēcreģistrācijas periodā ziņots par reti hepatosplēnisko 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 radās pusaudžiem un gados jauniem pieaugušiem vīriešiem, kuriem gandrīz visiem vienlaikus tika ārstēta iekaisīga zarnu slimība ar azatiopriņu (AZA) vai 6-merkaptopurīnu (6-MP). Rūpīgi jāapsver iespējamais risks, kas saistīts ar AZA vai 6-MP lietošanu vienlaicīgi ar golimumabu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt hepatosplēnisko T-šūnu limfomas attīstības risku.

Ļaundabīgas slimības, izņemot limfomu

Golimumaba IIb un III fāzes RA, PsA, AS un ČK klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā saslimstība ar

ļaudabīgām slimībām, izņemot limfomu (izņemot nemelanomas ādas vēzi), golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga.

Resnās zarnas displāzija/karcinoma

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

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā golimumaba lietošana tika izvērtēta pacientiem ar smagu pastāvīgu astmu, pacientiem golimumaba grupā bija vairāk ļaudabīgas slimības gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šī atklājuma nozīme nav zināma.

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā tika izvērtēta cita anti-TNF līdzekļa infliksimaba lietošana pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), pacientiem infliksimaba terapijas grupā bija vairāk ļaudabīgu, 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 paaugstinātu ļaudabīgas slimības risku, jāievēro piesardzība.

Ādas vēzi

Pacienti, kuri ārstēti ar TNF blokatoriem, tajā skaitā golimumabu, ziņots par melanomu un Merkela šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicama periodiska ādas pārbaude, īpaši pacientiem ar ādas vēža riska faktoriem.

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

TNF blokatoru (tajā skaitā 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 SSN izraisītas mirstības palielināšanās. Golimumabs nav pētīts pacientiem ar SSM. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II klase atbilstoši NYHA klasifikācijai) 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 (tajā skaitā 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, tajā skaitā 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, tajā skaitā artroplastija, ir ierobežota. Ja tiek plānota ķirurģiska procedūra, jāņem vērā šo zāļu ilgais eliminācijas pusperiods. Pacient, kuriem golimumaba terapijas laikā nepieciešama ķirurģiska operācija, rūpīgi jākontrolē, vai nerodas infekcijas izpausmes un jāuzsāk atbilstoši terapeitiski pasākumi.

Imūnās sistēmas nomākums

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

Autoimūnie procesi

Anti-TNF terapijas radītais relatīvais TNF α deficīts var izraisīt autoimūnu procesu sākšanos. Ja pacientam pēc terapijas ar golimumabu rodas simptomi, kas liecina par sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgu 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 medicīnisko palīdzību, ja viņiem rodas par asins sastāva pārmaiņām liecinoši simptomi (piemēram, nepārejošs drudzis, zemādas asiņošana, asiņošana, bālums). Pacientiem ar apstiprinātām būtiskām 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 vienlaicīgas anakinras un citu TNF blokatoru lietošanas gadījumā. Golimumaba un anakinras vienlaicīgi lietošana nav ieteicama.

Vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana bijusi saistīta ar paaugstinātu infekciju, tajā skaitā smagu infekciju, risku, salīdzinot ar TNF antagonista monoterapiju, bez palielināta klīniskā ieguvuma. Golimumaba un abatacepta vienlaicīgi lietošana nav ieteicama.

Lietošana vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Nav pietiekami daudz datu par golimumaba lietošanu vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu ārstēšanā, kur dēļ tiek lietots arī golimumabs. Golimumaba lietošana vienlaicīgi ar šādiem bioloģiskiem līdzekļiem nav ieteicama, jo pastāv paaugstināts infekciju attīstības risks un iespējamās arī citas farmakoloģiskās mijiedarbības.

Terapijas maiņa starp bioloģiskajiem SMPRL grupas līdzekļiem

Nomainot terapiju no viena bioloģiskā līdzekļa uz citu (kas satur citu aktīvo vielu ar citādu darbības mehānismu), jāievēro piesardzība un jāturpina novērot pacientus, jo bioloģiskās aktivitātes pārklāšanās dēļ var vēl vairāk paaugstināties nevēlamo blakusparādību, tajā skaitā infekciju attīstības, risks.

Vakcinācija/terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Pacientus, kuri tiek ārstēti ar golimumabu, var vakcinēt, izņemot vakcināciju ar dzīvām vakcīnām (skatīt 4.5 un 4.6. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem anti-TNF terapiju, pieejami ierobežoti dati par atbildes reakciju pret vakcināciju, izmantojot dzīvas vakcīnas vai sekundāru infekcijas pārvešanu ar dzīvām vakcīnām. Vakcinācija ar dzīvām vakcīnām var izraisīt klīniskas infekcijas, tajā skaitā diseminētas infekcijas.

Cita veida terapeitisko infekcijas izraisītāju lietošana, piemēram, dzīvu, novājinātu baktēriju (piemēram, BCG instalācija urīnpūslī vēža ārstēšanai), var izraisīt klīniskas infekcijas, tajā skaitā diseminētas infekcijas. Terapeitiskos infekcijas ierosinātājus nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar golimumabu.

Alerģiskas reakcijas

Pēcreģistrācijas pieredzē pēc golimumaba lietošanas ir ziņots par nopietnām sistēmiskām paaugstinātas jutības reakcijām (tajā skaitā anafilaktisku reakciju). Dažas no šīm reakcijām parādījās pēc pirmās golimumaba lietošanas reizes. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai citas nopietnas alerģiskas reakcijas, golimumaba ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija.

Jutība pret lateksu

Pilnšļirces adatas vāciņš ir pagatavots no lateksu saturošas sausas dabiskās gumijas un personām, kuras jutīgas pret lateksu, var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥65 gadu vecumā)

III fāzes RA, PsA, AS un ČK pētījumos pacientiem no 65 gadu vecuma, kuri lietoja golimumabu, nebija būtiskas atšķirības, salīdzinot ar gados jaunākiem pacientiem attiecībā uz nevēlamu blakusparādību (NB), nopietnu nevēlamu blakusparādību (NNB) un nopietnas infekcijas sastopamības biežumu. Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus cilvēkus, un īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas rašanās iespējamībai. nr-Axial 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. Personām ar aknu darbības traucējumiem golimumabs jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur 0,2 mg polisorbāta 80 katrā pilnšļircē, kas atbilst 0,2 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Terapijas kļūdu iespējamība

Gotenfia 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 ārstēšanā, kur dēļ tiek lietots arī golimumabs, tajā skaitā anakinru un abataceptu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvas vakcīnas/terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Golimumabu terapijas laikā nedrīkst veikt vakcināciju ar dzīvām vakcīnām (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 augstāku 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 atbilstoša 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, tajā 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), 6 no 134 (4,5%) gadījumiem 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 neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pieejamā klīniskā pieredze ir ierobežota. Grūtniecības laikā golimumaba lietošana ir atļauta tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā.

Golimumabs šķērso placentāro barjeru. Pēc tam, kad grūtnieces ir ārstētas ar ANF bloķējošajām monoklonālajām antivielām, ārstētajām mātēm dzimušo zīdaiņu serumā antivielas ir konstatētas līdz sešiem mēnešiem pēc piedzimšanas. Tādēļ šiem zīdaiņiem var būt augstāks infekciju attīstības risks. Zīdaiņus, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti golimumaba iedarbībai, sešus mēnešus pēc tam, kad mātei grūtniecības laikā pēdējo reizi injicēts golimumabs, nav ieteicama vakcinācija ar dzīvām vakcīnām (skatīt 4.4 un 4.5. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai golimumabs izdalās krūts pienā cilvēkiem un vai pēc norīšanas tas uzsūcas sistēmiski. Pierādīts, ka pērtiķiem golimumabs izdalās mātes pienā, un, tā kā cilvēka imūnglobulīni izdalās krūts pienā, sievietes golimumaba terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās nedrīkst barot bērnu 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 novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

RA, PsA, AS, nr-Axial SpA un ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības (NB) bija augšējo elpceļu infekcijas, kas radās 12,6% ar golimumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 11,0% kontroles grupas pacientu. Visnopietnākās golimumaba lietošanas laikā ziņotās NB ir nopietnas infekcijas (tajā skaitā sepse, pneimonija, TB, invazīvas sēnīšinfekcijas un oportūnistiskas infekcijas), ar demielinizāciju saistīti traucējumi, HBV reaktivācija, sastrēguma sirds mazspēja, autoimūni procesi (sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms), hematoloģiskas reakcijas un nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tajā skaitā anafilaktiska reakcija), vaskulīts, limfoma un leikoze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

1. tabulā apkopotas klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas pieredzē visā pasaulē aprakstītās golimumaba izraisītās NB. Norādītajās orgānu sistēmu grupās NB 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 ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula
NBP uzskaitījums tabulas veidā

MedDRA sistēmu klase	orgānu	Sastopamības biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas		Ļoti bieži:	Augšējo elpceļu infekcija (nazofaringīts, faringīts, laringīts un rinīts)
		Bieži:	Bakteriālas infekcijas (piemēram, celulīts), apakšējo elpceļu infekcija (piemēram, pneimonija), vīrusinfekcijas (piemēram, gripa un herpes), bronhīts, sinusīts, virspusējas sēnīšinfekcijas, abscess
		Retāk:	Sepse (arī septisks šoks), pielonefrīts
		Reti:	Tuberkuloze, oportūnistiskas infekcijas (piemēram, invazīvas sēnīšinfekcijas (histoplazmoze, kokcidioidomikoze, pneimocitoze), bakteriāla, atipiska mikobaktēriju infekcija un protozoju infekcija), B hepatīta reaktivācija, bakteriāls artrīts, infekciozs bursīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Retāk:	Audzēji (piemēram, ādas vēzis, plakanšūnu vēzis un melanocītiskas dzimumzīmes)
		Reti:	Limfoma, leikoze, melanoma, Merkela šūnu karcinoma
		Nav zināms:	Hepatosplēnisko T-šūnu limfoma*, Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Bieži:	Leikopēnija (tajā skaitā neitropēnija), anēmija
		Retāk:	Trombocitopēnija, pancitopēnija
		Reti:	Aplastiska anēmija, agranulocitoze
Imūnās sistēmas traucējumi		Bieži:	Alerģiskas reakcijas (bronhu spazmas, paaugstināta jutība, nātrene), pozitīvas autoantivielas
		Reti:	Nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tajā skaitā anafilaktiska reakcija), vaskulīts (sistēmisks), sarkoidoze
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Retāk:	Vairogdziedzera darbības 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 pasliktināšanās)
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, kuņģa un zarnu trakta sāpes un sāpes vēderā, slikta dūša, iekaisīgi kuņģa un zarnu trakta traucējumi (piemēram, gastrīts un kolīts), stomatīts
	Retāk:	Aizcietējums, gastroezofageāla atvēršana slimība
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži:	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis
	Retāk:	Holelitiāze, aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži:	Nieze, izsitumi, alopecija, dermatīts
	Retāk:	Bullozas ādas reakcijas, psoriāze (no jauna radusies plaukstu, pēdu un pustuloza psoriāze vai jau esošas psoriāzes paasinājums), nātrene
	Reti:	Lihenoīdas reakcijas, ādas lobīšanās, vaskulīts (ādas)
	Nav zināms:	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Reti:	Sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Reti:	Urīnpūšļa darbības traucējumi, nieru darbības traucējumi
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk:	Krūšu dziedzeru slimības, menstruālā cikla traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži:	Drudzis, astēnija, reakcija injekcijas vietā (piemēram, eritēma injekcijas vietā, nātrene, sacietējums, sāpes, zemādas asinsizplūdums, nieze, kairinājums un parestēzija), diskomforta sajūta krūškurvī
	Reti:	Dzīšanas traucējumi
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži:	Kaulu lūzumi

* Novērots citu TNF blokatoru lietošanas gadījumā.

Visur šajā apakšpunktā visiem golimumaba lietošanas gadījumiem piemērota apsekošanas ilguma mediāna (aptuveni 4 gadi). Kad aprakstīta atsevišķu golimumaba devu lietošana, apsekošanas ilguma mediāna ir mainīga (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 (sastopamības biežums uz 100 pacientgadiem: 60,8 (95% TI: 55,0; 67,1)); salīdzinājumam, kontroles grupas pacientu vidū tā radās

11,0% pacientu (sastopamības biežums uz 100 pacientgadiem: 54,5 (95% TI: 46,1; 64,0)). Pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar aptuveni 4 gadus ilgu novērošanas laika mediānu augšējo elpceļu infekciju sastopamības biežums 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 (sastopamības biežums uz 100 pacientgadiem: 132,0 (95% TI: 123,3; 141,1); salīdzinājumam, kontroles grupas pacientu vidū tās radās 20,2% pacientu (sastopamības biežums uz 100 pacientgadiem: 122,3 (95% TI: 109,5; 136,2)). Pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar aptuveni 4 gadus ilgu novērošanas laika mediānu infekciju sastopamības biežums ar golimumabu ārstēto pacientu grupā bija 81,1 notikumi uz 100 pacientgadiem (95% TI: 79,5; 82,8).

RA, PsA, AS un nr-Axial SpA pētījumu kontrolētajos periodos smagas infekcijas novēroja 1,2% ar golimumabu ārstēto pacientu un 1,2% ar kontroles līdzekli ārstēto pacientu. Smagu infekciju sastopamības biežums uz 100 pacientgadiem RA, PsA, AS un nr-Axial SpA pētījumu kontrolētajos periodos 100 mg golimumaba devas grupā bija 7,3 (95% TI: 4,6; 11,1), 50 mg golimumaba devas grupā tas bija 2,9 (95% TI: 1,2; 6,0) un placebo grupā tas bija 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 līdzekli ārstēto pacientu. Ar golimumabu ārstētajiem pacientiem novērotās smagās infekcijas bija, piemēram, tuberkuloze, bakteriālas infekcijas, tajā skaitā sepse un pneimonija, invazīvas sēnīsinfekcijas un citas oportūnistiskas infekcijas. Dažas no šīm infekcijām bija ar letālu iznākumu. Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar līdz 3 gadus ilgu novērošanas laika mediānu starp pacientiem, kuri saņēma 100 mg golimumaba, bija lielāks smagu infekciju, tajā skaitā oportūnistisku infekciju un TB, sastopamības biežums, nekā starp pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba. Visu smago infekciju sastopamības biežums uz 100 pacientgadiem bija 4,1 (95% TI: 3,6; 4,5) starp pacientiem, kuri saņēma 100 mg golimumaba, un 2,5 (95% TI: 2,0; 3,1) starp pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba.

Ļaundabīgas slimības

Limfoma

Limfomas sastopamības biežums pivotālos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar golimumabu, bija lielāks nekā vispārējā populācijā prognozējamais. Šo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos, kad novērošanas ilguma mediāna bija līdz 3 gadiem, limfomu biežāk novēroja pacientiem, kuri saņēma 100 mg golimumaba, nekā pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba. Limfoma tika diagnosticēta 11 personām (1 personai 50 mg golimumaba grupā un 10 pacientiem 100 mg golimumaba grupā), un tās sastopamības biežums uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā 50 mg un 100 mg golimumaba grupās bija attiecīgi 0,03 (95% TI: 0,00; 0,15) un 0,13 (95% TI: 0,06; 0,24), bet placebo grupā tas bija 0,00 (95% TI: 0,00; 0,57). Lielākā daļa limfomu radās pētījumā GO-AFTER, kurā tika iekļauti pacienti ar ilgāku un refraktārāku slimību, kuri 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 periodā saslimstība ar ļaundabīgām slimībām, izņemot limfomu (izņemot nemelanomas ādas vēzi), golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga. Aptuveni 4 gadus ilgas novērošanas periodā ļaundabīgu slimību, izņemot limfomu (izņemot ne melanomas ādas vēzi), sastopamība bija līdzīga tai, kāda novērota kopējā populācijā.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas ilguma mediānu līdz pat 3 gadiem ādas vēzi, kas nebija melanoma, diagnosticēja 5 ar placebo ārstētām personām, 10 ar 50 mg golimumaba ārstētām personām un 31 ar 100 mg golimumaba ārstētai personai, un sastopamības biežums 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 novērošanas ilguma mediānu līdz pat 3 gadiem ļaundabīgus veidojumus, neskaitot melanomu, ādas vēzi, kas nebija melanoma, un limfomu, diagnosticēja 5 ar placebo ārstētām personām, 21 ar 50 mg golimumaba ārstētai personai un 34 ar 100 mg golimumaba ārstētām personām, un to sastopamības biežums 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 klīniskajos pētījumos

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā pacientiem ar smagu pastāvīgu astmu 0. nedēļā subkutāni tika ievadīta golimumaba piesātinošā deva (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 kontrolētā šī pētījuma daļā saslimstība ar visām ļaundabīgām slimībām 100 pacientgadu ilgā novērošanas periodā golimumaba grupā bija 3,19 (95% TI: 1,38; 6,28). Šajā pētījumā ar golimumabu ārstētajām personām limfomas sastopamības biežums bija 0,40 (95% TI: 0,01; 2,20), nemelanomas ādas vēža sastopamības biežums bija 0,79 (95% TI: 0,10; 2,86) un citu ļaundabīgu slimību sastopamības biežums bija 1,99 (95% TI: 0,64; 4,63) 100 pacientgadu ilgā novērošanas periodā. Personām, kuras saņēma placebo, saslimstība 100 pacientgadu ilgā novērošanas periodā ar šīm ļaundabīgajām slimībām bija 0,00 (95% TI: 0,00; 2,94). Šī atklājuma nozīme nav zināma.

Neiroloģiskas komplikācijas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas ilguma mediānu līdz pat 3 gadiem pacientiem, kuri saņēma 100 mg golimumaba, tika novērota biežāka demielinizācijas sastopamība nekā starp pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba (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 līdzīgai daļai pacientu golimumaba un kontroles grupā (22,1% līdz 27,4% pacientu), bet AS un nr-Axial 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 ilguma mediānu aptuveni 5 gadi neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās biežums pacientiem golimumaba un kontroles grupā bija līdzīgs. ČK pivotālo pētījumu kontrolētajā periodā par golimumaba indukciju ALAT līmenis nedaudz paaugstinājās (>1 un <3 x NAR) līdzīgai ar golimumabu ārstēto pacientu un kontroles grupas pacientu daļai (attiecīgi 8,0% un 6,9%). ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar apsekošanas ilguma mediānu aptuveni 2 gadi pacientu īpatsvars, kuriem bija neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās, ČK pētījuma uzturošās terapijas daļā pacientiem, kuri saņēma golimumabu, bija 24,7%.

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

Pivotālos RA, PsA, AS un nr-Axial SpA pētījumos vienam pacientam RA pētījumā, kuram jau pirms terapijas bija aknu patoloģija un to veicinošas zāles un kurš 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 paaugstināt 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.

Kontrolētos IIb un/vai III fāzes RA, PsA, AS, nr-Axial 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 1 uzraudzības gada laikā jauna ANA pozitīva reakcija (ar titru 1:160 vai lielāku) radās 3,5% pacientu golimumaba terapijas grupā un 2,3% pacientu kontroles grupā. 1 uzraudzības gada laikā anti-dpDNS antivielu rašanās sastopamības biežums pacientiem, kuriem pētījuma sākumā nebija anti-dpDNS antivielu, 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 pat 10 mg/kg. Pārdozēšanas gadījumā pacientam ieteicams kontrolēt, vai nerodas jebkādas nevēlamu blakusparādību izpausmes vai simptomi un nekavējoties jāuzsāk atbilstoša simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Gotenfia 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 transmembranālo 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 koloniju stimulējošā faktora (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor* - GM-CSF) sekrēciju no cilvēka endotēlija šūnām.

Salīdzinot ar placebo grupām, tika novērota C-reaktīvā olbaltuma (*C-reactive protein* - 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 sākotnējo stāvokli. Bez tam RA un AS pacientiem pazeminājās TNF- α līmenis, bet PsA pacientiem pazeminājās IL-8 līmenis. Šīs pārmaiņas tika novērotas pirmā izmeklējuma laikā (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 ar vairāk nekā 1500 pacientiem ≥ 18 gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, diagnosticētu atbilstoši Amerikas Reimatoloģijas koledžas (*American College of Rheumatology* - ACR) kritērijiem vismaz 3 mēnešus pirms skrīninga. Pacienti bija vismaz 4 pietūkušas un 4 jutīgas locītavas. Golimumabs vai placebo tika ievadīti subkutāni ik pēc 4 nedēļām.

Pētījumā GO-FORWARD tika izvērtēti 444 pacienti, kuriem bija aktīvs RA, neskatoties uz stabilu MTX devu vismaz 15 mg/nedēļā, un kuri iepriekš nebija lietojuši nekādu anti-TNF līdzekli. Pacienti randomizēti tika iedalīti placebo + MTX, 50 mg golimumaba + MTX, 100 mg golimumaba + MTX vai 100 mg golimumaba + placebo grupā. Pacienti, kuri saņēma placebo + MTX, pēc 24. nedēļas terapija tika nomainīta uz 50 mg golimumaba + MTX. 52. nedēļā pacienti pārgāja ilgstošā atklātā pētījuma pagarinājuma fāzē.

Pētījumā GO-AFTER tika izvērtēti 445 pacienti, kuri iepriekš bija lietojuši vienu vai vairākus anti-TNF līdzekļus - adalimumabu, etanerceptu vai infliksimabu. Pacienti randomizēti tika iedalīti placebo, 50 mg golimumaba vai 100 mg golimumaba grupā. Pacienti 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 apsvērumi).

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

Pētījumā GO-FORWARD paralēlie primārie mērķa kritēriji bija to pacientu procentuālais īpatsvars, kuri līdz 14. nedēļai sasniedza ACR 20 atbildes reakciju, un pēc Veselības vērtēšanas anketas (*Health Assessment Questionnaire* - HAQ) noteiktais stāvokļa uzlabojums 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pētījumā GO-AFTER primārais mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālais īpatsvars, kuri līdz 14. nedēļai sasniedza ACR 20 atbildes reakciju. Pētījumā GO-BEFORE paralēlie primārie mērķa kritēriji bija to pacientu procentuālais 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 vērtējuma punktu skaitā 52. nedēļā. Papildus primārajiem mērķa kritērijiem tika veikts papildu vērtējums par golimumaba terapijas ietekmi uz artrīta pazīmēm un simptomiem, rentgenoloģiski noteiktu atbildes reakciju, fiziskajām 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 50 mg vai 100 mg golimumaba dozēšanas shēmas kombinācijā ar MTX. Visu RA pētījumu ilgstošajās pagarinājuma fāzēs pacienti atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārstu ieskatiem var būt pārcelti uz 50 mg un 100 mg golimumaba devu lietošanu.

Pazīmes un simptomi

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

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

Pētījumā GO-AFTER to 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 efektivitāti raksturojošie rezultāti pētījumu GO-FORWARD, GO-AFTER un GO-BEFORE kontrolēto periodu laikā

	GO-FORWARD Aktīvs RA neskatoties 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	50 mg golimumabs + MTX	Placebo	50 mg golimumabs	Placebo + MTX	50 mg golimumabs + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Pacientu, kuriem novērota atbildes reakcija, % īpatsvars						
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 katram mērķa kritērijam var mainīties atkarībā no vērtēšanas laika.

* p ≤ 0,001

NP: Nav piemērojams

Pētījumā GO-BEFORE primārās analīzes rezultāti par pacientiem ar vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu (50 vai 100 mg golimumaba kopumā + MTX lietošanu un MTX monoterapiju attiecībā uz ACR 50) 24. nedēļā nebija statistiski nozīmīgi (p=0,053). 52. nedēļā kopējās populācijas 50 mg golimumaba + MTX grupā pacientu, kuri sasniegta ACR atbildes reakciju, procentuālais īpatsvars kopumā bija lielāks, tomēr salīdzinot ar MTX monoterapijas grupu, tas nozīmīgi neatšķīrās (skatīt 2. tabulu). Tika veiktas papildu analīzes par norādītajām populācijas apakšgrupām, ko pārstāvēja pacienti ar smagu, aktīvu un progresējošu RA. Salīdzinot ar kopējo populāciju, norādītajā populācijā novērotā 50 mg golimumabs + MTX iedarbība kopumā bija izteiktāka par MTX monoterapijas iedarbību.

GO-FORWARD un GO-AFTER pētījumā klīniski un statistiski nozīmīgu atbildes reakciju Slimības aktivitātes skalā (*Disease Activity Scale* - DAS) 28 novēroja katrā iepriekš izvēlētajā laika punktā 14. nedēļā un 24. nedēļā ($p \leq 0,001$). Starp pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar golimumabu, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, DAS28 atbildes reakcija saglabājās arī 104. nedēļā. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotā 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 50 mg golimumaba + 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 50 mg golimumaba + MTX saņemšanai, 104. nedēļā šādā veidā joprojām tika ārstēti 96 pacienti. Starp šiem pacientiem 104. nedēļā ACR 20/50/70 atbildes reakcija bija attiecīgi 85, 66 un 53 pacientiem. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumaba, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotie ACR 20/50/70 atbildes reakcijas rādītāji bija līdzīgi.

Radiogrāfiski noteikta atbildes reakcija

Pētījumā GO-BEFORE strukturālo bojājumu pakāpes vērtēšanai tika izmantotas pēc vdH-S skalas iegūto vērtējuma punktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, kas ir strukturālu bojājumu salikts skalas rādītājs, kas radiogrāfiski mēra locītavu eroziju skaitu un lielumu, kā arī locītavu telpas sašaurināšanās pakāpi rokās/plaukstas locītavās un pēdās. Galvenie 52. nedēļā konstatētie rezultāti pēc 50 mg lielu golimumaba devu lietošanas parādīti 3. tabulā

Golimumaba terapijas grupā pacientu skaits, kuriem nebija jaunu eroziju vai pēc vdH-S skalas iegūtā kopējā vērtējuma punktu 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). Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai radiogrāfiski novērotās parādības bija līdzīgas.

3. tabula

Pētījuma GO-BEFORE kopējā populācijā 52. nedēļā radiogrāfiski noteiktās vidējās (SN) pēc vdH-S skalas iegūtā kopējā vērtējuma punktu skaita izmaiņas salīdzinot ar sākotnējo stāvokli

	Placebo + MTX	50 mg golimumabs + MTX
n ^a	160	159
Kopējais vērtējuma rezultāts		
Sākotnējais stāvoklis	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erozijas vērtējuma rezultāts		
Sākotnējais stāvoklis	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Locītavu telpas sašaurinājuma vērtējums		
Sākotnējais stāvoklis	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 fiziskās funkcijas un darba nespēja tika vērtēta kā atsevišķi mērķa kritēriji, izmantojot HAQ DI darba nespējas rādītāju. Šajos pētījumos 24. nedēļā, salīdzinot ar kontroles grupu, golimumaba grupā bija klīniski nozīmīgs un statistiski ticams HAQ DI uzlabojums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Starp pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar golimumabu, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, HAQ DI uzlabojums saglabājās arī 104. nedēļā. Starp pacientiem,

kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai ar HAQ DI palīdzību noteiktais stāvokļa uzlabojums bija līdzīgs.

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 sadaļas). Starp pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar golimumabu, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, SF-36 skalas fizisko spēju sadaļas noteiktais stāvokļa uzlabojums saglabājās arī 104. nedēļā. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai ar SF-36 fizisko spēju sadaļas palīdzību noteiktā stāvokļa uzlabošanās bija līdzīga. Pētījumā GO-FORWARD un GO-AFTER tika novērots statistiski nozīmīgs noguruma uzlabojums, 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), neskatoties uz nesteroidu pretiekaisuma (NPL) vai SMPRL terapiju, tika izvērtēta 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, tajā skaitā poliartikulāru artrītu bez reimatoīdiem mezgliņiem (43%), asimetrisku perifēro artrītu (30%), distālo starpfalangu locītavu artrītu (15%), spondilītu ar perifēro artrītu (11%) un *arthritis mutilans* (1%). Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem iepriekš veikta terapija ar anti-TNF līdzekli. Ik pēc 4 nedēļām subkutāni tika ievadīts golimumabs vai placebo. Pacienti randomizēti tika iedalīti placebo, 50 mg golimumaba vai 100 mg golimumaba grupā. Pēc 24. nedēļas placebo saņēmušie pacienti sāka lietot 50 mg golimumaba. 52. nedēļā pacienti uzsāka dalību ilgstošā atklātā pagarinājumā fāzē. Aptuveni četrdesmit astoņi procenti pacientu turpināja lietot stabilas metotreksāta devas (≤ 25 mg/nedēļā). Paralēlie primārie mērķa kritēriji bija to pacientu procentuālais 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 starp 50 mg un 100 mg golimumaba devu shēmām netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības efektivitātes raksturlielos. Pacienti ilgstošajā pagarinājuma fāzē atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem varēja būt pārcelti uz 50 mg un 100 mg golimumaba devu lietošanu.

Pazīmes un simptomi

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

4. tabula
Galvenie GO-REVEAL efektivitātes galarezultāti

	Placebo	50 mg golimumabs*
n ^a	113	146
Pacientu, kuriem novērota atbildes reakcija, % īpatsvars		
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 randomizēti iedalītos pacientus; patiesais pacientu skaits, kuri bija vērtējami katram mērķa kritērijam, var atšķirties dažādos laika posmos.
- ^b Psoriāzes skartā laukuma un smaguma pakāpes rādītājs (*Psoriasis Area and Severity Index*).
- ^c Pamatojoties uz to pacientu apakškopu, kuriem sākotnējā stāvokļa BSA rādītājs $\geq 3\%$, 79 pacienti (69,9%) placebo grupā un 109 (74,3%) pacienti 50 mg golimumaba 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 vienlaicīgi lietoja MTX, un tiem pacientiem, kuri MTX nelietoja, bija līdzīga. Starp 146 pacientiem, kuri bija randomizēti, lai lietotu 50 mg golimumaba, 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. Starp 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 raksturlielumu parametru uzlabojums (piemēram, pietūkušu locītavu, sāpīgu/jutīgu locītavu skaita, daktilīta un entezīta). Ārstēšana ar golimumabu izraisīja nozīmīgu fizisko funkciju uzlabošanu, kā noteikts pēc HAQ DI, kā arī nozīmīgu ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanu, kā noteikts pēc SF-36 fizisko un psihisko elementu kopējo skalas. 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. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai DAS28 un ar HAQ DI palīdzību noteiktās atbildes reakcijas bija līdzīgas.

Rentgenoloģiski noteikta atbildes reakcija

Strukturālos bojājumus abās plaukstās un pēdās novērtēja rentgenoloģiski, nosakot vdH-S skalas vērtību izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, modificējot atbilstoši PsA un papildinot ar plaukstu distālo starpfalangu (*distal interphalangeal* - DIP) locītavu rādītājiem.

Ārstēšana ar 50 mg golimumaba salīdzinājumā ar placebo 24. nedēļā bija samazinājusi perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, ko noteica pēc kopējās modificētās vdH-S skalas vērtības izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (vidējais rādītājs $\pm$ SN placebo grupā bija $0,27 \pm 1,3$, bet golimumaba grupā tas bija $-0,16 \pm 1,3$; $p = 0,011$). No 146 pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu 50 mg golimumaba, 52. nedēļas rentgenoloģiskie dati bija pieejami par 126 pacientiem, no kuriem 77% nebija novērojama progresēšana, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. 104. nedēļā rentgenoloģiskie dati bija pieejami par 114 pacientiem, un 77% bija novērojama progresēšana, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu, laikā no 104. līdz 256. nedēļai pacientu daļa, kuriem netika novērota slimības progresēšana salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, bija līdzīga.

Aksiāls spondilartrīts

Ankilozējošais spondilīts

Golimumaba drošums un efektivitāte 356 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu (kas definēts šādi: Bātas ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes rādītājs (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI) ≥ 4 un VAS kopējām muguras sāpēm ≥ 4 0 līdz 10 cm skalā) tika izvērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (GO-RAISE). Šajā pētījumā iesaistītajiem pacientiem bija aktīva slimība, neskatoties 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 randomizēti tika iedalīti placebo, 50 mg golimumaba vai 100 mg golimumaba grupā un drīkstēja vienlaicīgi turpināt SMPRL terapiju (MTX, SSZ un/vai HCQ). Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem 14. nedēļā tika panākta ankilozējošā spondilīta vērtēšanas pētījuma grupas (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group* – ASAS) 20 atbildes reakcija. Tika iegūti un analizēti ar placebo kontrolēti dati par efektivitāti līdz 24. nedēļai.

Galvenie rezultāti 50 mg devas grupā ir parādīti 5. tabulā un ir aprakstīti tālāk tekstā. Kopumā 50 mg un 100 mg golimumaba devu grupām līdz 24. nedēļai netika novērotas klīniski nozīmīgas efektivitātes mērījumu atšķirības. Pacienti ilgstošajā pagarinājuma fāzē atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem varēja būt pārcelti uz 50 mg un 100 mg golimumaba devu lietošanu.

5. tabula
Galvenie GO-RAISE efektivitātes galarezultāti

	Placebo	50 mg golimumabs*
n ^a	78	138
Pacientu, kuriem novērota atbildes reakcija, % īpatsvars		
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≤0,001 visiem salīdzinājumiem.

^a n atspoguļo randomizēti iedalītos pacientus; patiesais pacientu skaits, kuri bija vērtējami katram mērķa kritērijam, var atšķirties dažādos laika posmos.

Pacientu, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar golimumabu un kuriem laikā no 24. līdz 256. nedēļai tika novērota ASAS 20 un ASAS 40 atbildes reakcija, īpatsvars bija līdzīgs.

Statistiski nozīmīga atbildes reakcija, kā vērtēts pēc BASDAI 50, 70 un 90 (p≤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, pēc BASDAI noteikto pārmaiņu (salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) sastopamība laikā no 24. līdz 256. nedēļai bija līdzīga. Pastāvīga efektivitāte pacientiem bija novērojama neatkarīgi no SMPRL (MTX, sulfasalazīns un/vai hidroksihlorohīns) lietošanas, HLB-B27 antigēna statusa vai CRP līmeņa sākotnējā stāvoklī, kā novērtēts pēc ASAS 20 reakcijas 14. nedēļā.

Ārstēšana ar golimumabu izraisīja nozīmīgu fizisko funkcijas uzlabošanos, kas tika novērtēta kā pārmaiņas BASFI, 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 fizisko elementu skalas. Starp 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.

Aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

GO-AHEAD

Golimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika izvērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (GO-AHEAD) 197 pieaugušiem pacientiem ar smagu, aktīvu nr-Axial 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 Vizuālās analogijas skalas (VAS) kopējām muguras sāpēm ≥4, katrs skalā 0-10 cm), neskatoties uz pašreizēju vai iepriekš veiktu NPL terapiju, un iepriekš nebija veikta ārstēšana ar kādām citām bioloģiskās izcelsmes zālēm, piemēram, anti-TNF līdzekļi. Pacienti tika randomizēti iedalīti saņemt placebo vai 50 mg golimumaba subkutāni vienu reizi 4 nedēļās. 16. nedēļā pacienti uzsāka atklātu periodu, kurā visi pacienti līdz 48. nedēļai saņēma 50 mg golimumaba subkutāni vienu reizi 4 nedēļās. Efektivitāti vērtēja līdz 52. nedēļai, bet drošuma apsekošana turpinājās līdz 60. nedēļai. Aptuveni 93% pacientu, kuri saņēma golimumabu atklātā pagarinājuma sākumā (16. nedēļā), 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, kas 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 tekstā.

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

Pazīmju un simptomu mazināšanās				
	Visa ārstētā populācija (AT)		Objektīvo iekaisuma pazīmju populācija (OSI)	
	Placebo	50 mg golimumabs	Placebo	50 mg golimumabs
n ^a	100	97	80	78
Pacientu, kuriem novērota atbildes reakcija, % īpatsvars				
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 (IeN) locītavās, nosakot MRI				
	Placebo	50 mg golimumabs	Placebo	50 mg golimumabs
n ^c	87	74	69	61
Vidējās SPARCC ^d MRI sakroiliakālās locītavas punktu skaita pārmaiņa	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n atspoguļo grupās randomizēti iedalītos un ārstētos pacientus.

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

^c n atspoguļo pacientu skaitu ar MRI datiem sākotnējā stāvoklī un 16. nedēļā.

^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 50 mg golimumaba ārstētiem pacientiem 16. nedēļā novēroja statistiski nozīmīgu smaga, nr-Axial SpA pazīmju un simptomu mazināšanos, salīdzinot ar placebo (6. tabula). Uzlabošanos novēroja pirmajā izmeklējumā (4. nedēļā) pēc pirmreizējās golimumaba lietošanas. SPARCC punktu skaits, kas noteikts MRI, ar 50 mg golimumaba ārstētiem pacientiem 16. nedēļā uzrādīja 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 50 mg golimumaba ārstētiem pacientiem no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai, salīdzinot ar placebo, arī samazinājās statistiski nozīmīgi (p<0,0001).

Ar 50 mg golimumaba ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri ārstēti ar placebo, statistiski nozīmīgi uzlabojās mugurkaulāja kustīgums, vērtējot pēc 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 pēc ASQoL, EQ-5D un fiziskajām un psihiskajām SF-36 komponentēm, kā arī nozīmīgi lielāku produktivitātes uzlabošanos, vērtējot pēc lielākā vispārējā darba spēju 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 tiem ar 50 mg golimumaba ārstētajiem pacientiem, kuri bija palikuši pētījumā 52. nedēļā, bija saglabāties 16. nedēļā novērotais pazīmju un simptomu samazinājums un mugurkaulāja kustīguma, fizisko funkciju, dzīves kvalitātes un produktivitātes uzlabojums.

GO-BACK

Golimumaba terapijas turpināšanas (nemainot vai samazinot zāļu lietošanas biežumu) vai terapijas pārtraukšanas efektivitāte un drošums tika salīdzināts starp pieaugušiem pacientiem (vecumā no 18 līdz 45 gadiem) ar aktīvu nr-Axial SpA, kuriem 10 mēnešus ilgas terapijas laikā ar reizi mēnesī lietu nemaskētu 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 bija slimības remisija (ASDAS indekss bija <1,3)) tika randomizēti iedalīti grupās terapijas turpināšanai ar golimumabu vienu reizi mēnesī (terapija ar nemainīgu biežumu, N=63), ar golimumabu vienu reizi divos mēnešos (terapija ar samazinātu biežumu, N=63) vai ar placebo vienu reizi mēnesī (terapijas pārtraukšana, N=62). Šādas terapijas ilgums bija līdz aptuveni 12 mēnešiem.

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

Klīniskā atbildes reakcija pēc dubultmaskētās terapijas pārtraukšanas

Starpt 188 pacientiem ar slimības remisiju, kuri bija saņēmuši vismaz vienu dubultmaskētās terapijas devu, slimības paasinājuma nerašanās biežums to pacientu grupā, kuri turpināja golimumaba lietošanu ar tādu pašu biežumu (84,1%) vai samazinātu biežumu (68,3%), bija nozīmīgi ($p < 0,001$) lielāks nekā terapijas pārtraukšanas grupā (33,9%) (7. tabula).

7. tabula
Analīze par to dalībnieku īpatsvaru, kuriem neradās slimības paasinājums^a
Pilnas analīzes kopas populācija (2. periods - dubultmaskēta terapija)

Terapija	n/N	%	% starpība salīdzinājumā ar placebo	
			Novērtējums (95% TI) ^b	p-vērtība ^b
GLM subkutāni vienu reizi mēnesī	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	<0,001
GLM subkutāni vienu reizi divos mēnešos	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	<0,001
Placebo	21/62	33,9		

Pilnas analīzes kopa ietver visus grupās randomizēti iedalītos dalībniekus, kuriem pētījuma 1. periodā bija slimības remisija un kuri bija saņēmuši vismaz vienu maskēto pētāmās terapijas devu.

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

^b I tipa kļūdas biežums vairākkārtējos terapijas grupu salīdzinājumos (GLM subkutāni vienu reizi mēnesī salīdzinājumā ar placebo un GLM subkutāni vienu reizi divos mēnešos salīdzinājumā ar placebo) tika kontrolēts, izmantojot secīgu hipotēžu pārbaudes procedūru (sākot ar statistiski nozīmīgākām atšķirībām). Atvasināts, balstoties uz stratificētu *Miettinen* un *Nurminen* metodi un izmantojot CRP līmeni par stratifikācijas faktoru (>6 mg/l vai ≤ 6 mg/l).

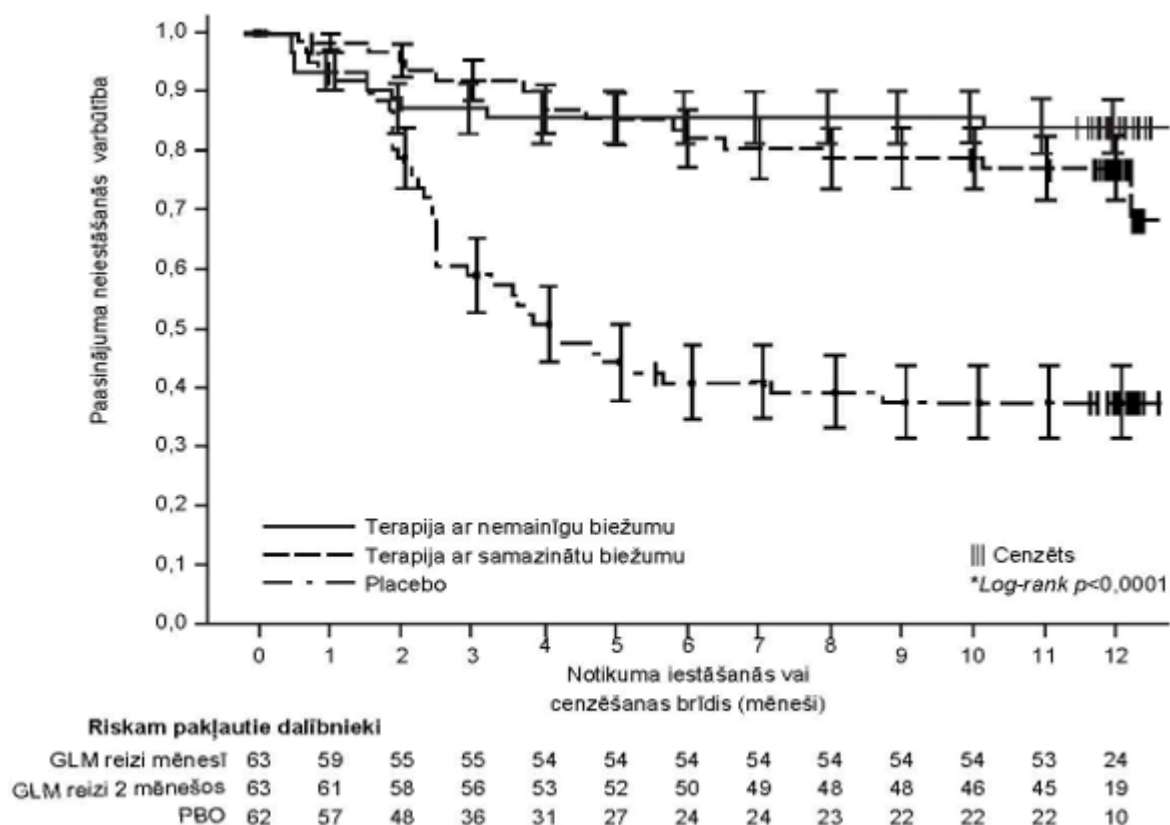
Dalībnieki, kuri priekšlaicīgi pārtrauca dalību 2. periodā un pirms “paasinājuma”, tika uzskatīti par dalībniekiem ar “paasinājumu”.

N = dalībnieku kopējais skaits; n = to dalībnieku skaits, kuriem nebija paasinājuma; GLM = golimumabs.

Laika līdz pirmajam paasinājumam atšķirības starpt terapijas pārtraukšanas grupu un golimumaba terapijas grupām ir parādītas 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

Kaplaana-Meijera analīze par laiku līdz pirmajam paasinājumam



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

Klīniskā atbildes reakcija uz atkārtotu terapiju slimības paasinājuma gadījumā

Klīniskā atbildes reakcija tika definēta kā BASDAI indeksa pieaugums par ≥ 2 vai par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar vidējo vērtību no 2 secīgām BASDAI indeksa 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 pirmo 3 mēnešu laikā pēc terapijas atsākšanas radās 51 (96,2%) dalībniekam, taču visus 3 mēnešus tā saglabājās mazākai daļai pacientu (71,7%).

Čūlainais kolīts

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

Indukcijas pētījumā (PURSUIT-Induction) izvērtēja 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 pret standarta terapiju vai tās nepanesamība vai kuri bija atkarīgi no kortikosteroīdiem. Pētījuma devas apstiprināšanas daļā 761 patients tika randomizēts, lai saņemtu vai nu 400 mg golimumaba subkutāni 0. nedēļā un 200 mg 2. nedēļā, 200 mg golimumaba subkutāni 0. nedēļā un 100 mg 2. nedēļā, vai placebo subkutāni 0. un 2. nedēļā. Vienlaicīgi bija atļauts lietot stabilas iekšķīgi lietojamu aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru devas. Šajā pētījumā golimumaba efektivitāti izvērtēja līdz 6. nedēļai.

Uzturošās terapijas pētījuma (PURSUIT-Maintenance) rezultātus veidoja 456 pacientu, kuri saņēma klīnisku atbildes reakciju no iepriekšējās indukcijas terapijas ar golimumabu, izvērtējums. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu 50 mg golimumaba, 100 mg golimumaba vai placebo subkutāni ik pēc 4 nedēļām. Vienlaicīgi bija atļauts lietot stabilas iekšķīgi lietojamu aminosalicilātu un/vai

imūnmodulatoru devas. Kortikosteroīdu deva uzturošās terapijas sākumā bija pakāpeniski jāsamazina. Šajā pētījumā golimumaba efektivitāti izvērtēja līdz 54. nedēļai. Pacienti, kuri līdz 54. nedēļai bija piedalījušies uzturošās terapijas pētījumā, turpināja saņemt zāles pētījuma pagarinājumā, kurā efektivitāti izvērtēja līdz 216. nedēļai. Efektivitātes izvērtēšana pētījuma pagarinājumā bija balstīta uz izmaiņām kortikosteroīdu lietošanā, ārsta veiktu slimības aktivitātes vispārējo novērtējumu (*Physician's Global Assessment* - PGA) un dzīves kvalitātes uzlabojumu, vērtējot pēc iekaisīgas zarnu slimības aptaujas (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* - IBDQ).

8. tabula

Galvenie PURSUIT-Induction un PURSUIT – Maintenance efektivitātes galarezultāti

PURSUIT-Induction			
	Placebo N=251	Golimumabs 200/100 mg N=253	
Procentuālais pacientu īpatsvars			
Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju 6. nedēļā ^a	30%	51%**	
Pacienti ar klīnisku slimības 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
Procentuālais pacientu daudzums			
Atbildes reakcijas saglabāšanās (pacienti ar klīnisku atbildes reakciju līdz 54. nedēļai) ^e	31%	47%*	50%**
Ilgstoša remisija (pacienti ar klīnisku slimības remisiju gan 30., gan 54. nedēļā) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = pacientu skaits.

** p≤0,001.

* p≤0,01.

^a Definēta kā Mayo punktu skaita samazināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, par ≥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 bez individuālā apakšpunktu skaita >1.

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

^d Tikai golimumaba indukcija.

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

^f Pacients, kuram bija slimības remisija gan 30., gan 54. nedēļā (bez atbildes reakcijas zuduma pazīmēm jebkurā laika punktā līdz 54. nedēļai), lai sasniegtu ilgstošu slimības 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 slimības remisija, bija lielāks nekā pacientiem, kuri saņēma placebo.

Ilgstošu gļotādas sadzīšanu (pacienti, kuriem gļotāda bija sadzījusī gan 30. gan 54. nedēļā) 50 mg grupā (42%, nominālais p<0,05) un 100 mg grupā (42%, p<0,005) ar golimumabu ārstētiem pacientiem novēroja 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, 50 mg grupā (41%, 32/78) un 100 mg grupā (33%, 27/82) bija lielāks nekā placebo grupā (22%, 19/87). Starp pacientiem, kuri iesaistījās pētījuma pagarinājumā, kopumā līdz 216. nedēļai saglabājās kortikosteroīdus nelietojošo personu īpatsvars.

Pacienti, kuri PURSUIT-Induction pētījumā neuzrādīja klīnisku atbildes reakciju 6. nedēļā, saņēma

100 mg golimumaba ik pēc 4 nedēļām PURSUIT-Maintenance pētījumā. 14 nedēļā 28% no šiem pacientiem uzrādīja atbildes reakciju, kas definēta ar daļēju Mayo vērtējumu (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 uzrādīja klīnisku atbildes reakciju.

6. nedēļā golimumabs nozīmīgi uzlaboja dzīves kvalitāti, vērtējot pēc slimībai specifiskā raksturlieluma – IBDQ (*inflammatory bowel disease questionnaire* - aptaujas par iekaisīgu zarnu slimību) – izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Pacienti, kuri saņēma golimumaba uzturošo terapiju, dzīves kvalitātes uzlabošanās, izsakot ar IBDQ, saglabājās līdz 54. nedēļai.

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

Imunogenitāte

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

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur golimumabu čūlainā kolīta ārstēšanā vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas subkutānas golimumaba ievadīšanas veselām personām vai pacientiem ar RA laika mediāna (T_{max}) līdz maksimālas koncentrācijas serumā sasniegšanai bija no 2 līdz 6 dienām. Pēc subkutānas 50 mg golimumaba ievadīšanas veselām personām vidējā $\pm$ standarta novirze 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 intravenozas ievadīšanas vidējais izklijes tilpums bija 115 ± 19 ml/kg.

Eliminācija

Tika aprēķināts, ka golimumaba sistēmiskais klīrenss ir $6,9 \pm 2,0$ ml/dienā/kg. Terminālais eliminācijas pusperiods veselām personām 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, līdzsvara koncentrācija serumā tika sasniegta 12. nedēļā. Lietojot vienlaicīgi ar MTX, terapija ar 50 mg golimumaba subkutāni ik pēc 4 nedēļām radīja šādu vidējo ($\pm$ standarta novirze) līdzsvara koncentrāciju serumā pirms nākamās devas ievadīšanas: RA pacientiem ar aktīvu RA, neskatoties 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-Axial 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 slimnieku, kuri ārstēti, 6 mēnešus subkutāni ievadot golimumabu, vienlaicīga MTX lietošana samazināja golimumaba šķietamo klīrensu par aptuveni 36%. Tomēr populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vienlaicīga NPL, iekšķīgi lietojamo kortikosteroīdu vai sulfasalazīna lietošana neietekmēja golimumaba šķietamo klīrensu.

Pēc 200 mg un 100 mg golimumaba indukcijas devām attiecīgi 0. un 2. nedēļā un 50 mg vai 100 mg golimumaba uzturošajām devām subkutāni pēc tam ik pēc 4 nedēļām pacientiem ar ČK, golimumaba koncentrācija serumā līdzsvara stāvoklī sasniedza 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 būtiskas ietekmes uz minimālo golimumaba līmeni līdzsvara stāvoklī.

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

Linearitāte

Pēc vienas intravenozi ievadītas devas pacientiem ar RA golimumabam devu intervālā no 0,1 līdz 10,0 mg/kg bija aptuveni devai proporcionāla farmakokinētika. Pēc vienas subkutānas devas ievadīšanas veselām personām devai aptuveni proporcionālu farmakokinētiku novēroja arī devu robežās no 50 mg līdz 400 mg.

Ķermeņa masas ietekme uz farmakokinētiku

Novērota lielāka šķietamā golimumaba klīrensa tendence 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 ietekmi uz 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, samazinājās to peļu skaits, kurām iestājās grūsnība. Nav zināms, vai šo parādību izraisa ietekme uz tēviņiem un/vai mātītēm. Attīstības toksicitātes pētījumā ar pelēm pēc šādas analogiskas antivielas ievadīšanas un makaka sugas pērtiķiem pēc golimumaba ievadīšanas netika iegūti pierādījumi par toksisku ietekmi uz mātīti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns

L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts

Trehaloze

Polisorbāts 80 (E433)

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.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Gotenfia drīkst uzglabāt temperatūrā līdz 25°C vienu periodu, kas nav ilgāks par 15 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz kastītes. Jaunais derīguma termiņš jāuzraksta uz kastītes (līdz 15 dienām pēc izņemšanas no ledusskapja).

Gotenfia nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī pēc tam, kad tas uzglabāts istabas temperatūrā. Ja Gotenfia uzglabāts istabas temperatūrā ilgāk par 15 dienām, tas jāiznīcina.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Gotenfia 100mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

1 ml šķīduma pilnšļircē (I klases stikls) ar piestiprinātu adatu (nerūsējošs tērauds) un adatas vāciņu (lateksu saturoša gumija). Gotenfia ir pieejams iepakojumos pa 1 pilnšļircei un 3 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Gotenfia ir pieejams vienreizējas lietošanas pilnšļircē. Katrā iepakojumā ir lietošanas instrukcija, kurā detalizēti aprakstīta šļirces lietošana. Pēc pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, nogaidot 30 minūtes pirms Gotenfia ievadīšanas.

Šļirci nedrīkst sakratīt.

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens. Gotenfia nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Detalizēti norādījumi par Gotenfia pilnšļirces sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu sniegti lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/2009/003 [1 pilnšļirce]

EU/1/25/2009/004 [3 pilnšļircēs]

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

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 (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), 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(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vācija

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 izmeklējumu datumus un rezultātus, gan kā palīgglīdzeklis specifiskas informācijas apmaiņai starp pacientu un viņu ārstējošo(-ajiem) veselības aprūpes speciālistu(-iem) par notiekošo ārstēšanu ar šīm zālēm:

Pacienta kartītē jāiekļauj šādi svarīgākie vēstījumi:

- atgādinājums pacientiem, ka Pacienta kartīte ir jāuzrāda visiem ārstēšanā iesaistītajiem VAS, tajā skaitā neatliekamajos gadījumos, un vēstījums VAS, ka pacients lieto Gotenfia;
- norāde, ka jāreģistrē zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs;
- norāde, ka jāreģistrē TB izmeklējuma veids, datums un rezultāts;
- ka ārstēšana ar Gotenfia var paaugstināt smagas infekcijas, oportūnistisku infekciju, tuberkulozes, B hepatīta reaktivācijas risku un infekcijas risku pēc vakcinācijas zīdaiņiem, kuri *in utero* bija pakļauti golimumaba iedarbībai, un kādos gadījumos meklējama VAS palīdzība;
- zāļu parakstītāja kontaktinformācija.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĻIRCES KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gotenfia 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
golimumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 0,5 ml pilnšļirce satur 50 mg golimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, trehaloze, polisorbāts 80 (E433), ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 pilnšļirce
3 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

Adatas aizsargvāciņš satur lateksa gumiju. 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 15 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

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/2009/001 [1 pilnšļirce]

EU/1/25/2009/002 [3 pilnšļirces]

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

gotenfia 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 ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Gotenfia 50 mg injekcija
golimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

50 mg/0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĪRCES KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gotenfia 100 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
golimumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 1 ml pilnšīrce satur 100 mg golimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, trehaloze, polisorbāts 80 (E433), ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 pilnšīrce
3 pilnšīrces

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

Adatas aizsargvāciņš satur lateksa gumiju. 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 15 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

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/2009/003 [1 pilnšļirce]

EU/1/25/2009/004 [3 pilnšļirces]

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

gotenfia 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 PILNŠLIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Gotenfia 100 mg injekcija
golimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

100 mg/1 ml

6. CITA

**Gotenfia Pacienta kartīte
golimumabum**

▼ 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 lietošanas instrukcijā.

Šī Pacienta kartīte satur svarīgu drošuma informāciju, kas Jums jāzina pirms ārstēšanas ar Gotenfia un tās laikā.

Parādiet šo kartīti visiem ārstiem, kas ir iesaistīti Jūsu ārstēšanā.

1. Infekcijas

Ārstēšanas laikā ar Gotenfia Jums daudz vieglāk var rasties infekcijas. Infekcijas var progresēt daudz ātrāk un būt daudz smagākas. Turklāt no jauna var rasties dažas infekcijas, kas Jums jau bijušas iepriekš.

1.1 Pirms ārstēšanas ar Gotenfia

- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir infekcija. Jūs nedrīkst ārstēt ar Gotenfia, ja Jums ir tuberkuloze (TB) vai kāda cita smaga infekcija.
- Jums jāveic tuberkulozes izmeklējumi. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, vai Jums jebkad ir bijusi TB un vai esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kuram bijusi tuberkuloze. Palūdziet ārstam zemāk pierakstīt pēdējā tuberkulozes izmeklējuma veidu un datumu:
Izmeklējums _____ Izmeklējums _____
Datums _____ Datums _____
Rezultāts _____ Rezultāts _____
- Pastāstiet ārstam, ja zināt vai Jums ir aizdomas, ka Jūs esat B hepatīta vīrusa nēsātājs.

1.2 Gotenfia ārstēšanas laikā un pēc tās beigām

- Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, nogurums, (nepārejošs) klepus, elpas trūkums vai gripai līdzīgas pazīmes, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana nakts laikā, caureja, brūces, problēmas ar zobiem un dedzināšanas sajūta urinēšanas laikā.

2. Grūtniecība un vakcinācija

Ja Jūs esat saņēmusi Gotenfia grūtniecības laikā, ir svarīgi par to informēt sava bērna ārstu pirms Jūsu bērns saņem jebkādu vakcīnu. Jūsu bērns nedrīkst saņemt “dzīvu vakcīnu”, piemēram, BCG (lieto tuberkulozes profilaksei), 6 mēnešus pēc Jūsu pēdējās Gotenfia injekcijas grūtniecības laikā.

3. Gotenfia ievadīšanas datumi

1^{ās} ievadīšanas reizes datums: _____
Nākamās ievadīšanas reizes: _____

Ir svarīgi, lai Jūs un ārsts reģistrētu zāļu tirdzniecības nosaukumu un sērijas numuru.

4. Cita informācija

Pacienta vārds, uzvārds: _____
Ārsta vārds, uzvārds: _____

Ārsta tālruņa numurs: _____

- 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 Gotenfia ievadīšanas reizes, jo nevēlamās blakusparādības var rasties vēl ilgi pēc pēdējās Gotenfia devas ievadīšanas reizes.
- Pirms šo zāļu lietošanas rūpīgi izlasiet Gotenfia lietošanas instrukciju.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Gotenfia 50 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē *golimumabum*

▼ 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, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- 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 izsniegs Jums pacienta kartīti, kurā ir apkopota svarīga drošuma informācija, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar Gotenfia un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Gotenfia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Gotenfia lietošanas
3. Kā lietot Gotenfia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Gotenfia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Gotenfia un kādam nolūkam to lieto

Gotenfia satur aktīvo vielu, ko sauc par golimumabu.

Gotenfia pieder pie zāļu grupai, ko sauc par “TNF blokatoriem”. Pieaugušajiem to lieto šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts;
- psoriātiskais artrīts;
- aksiāls spondilartrīts, tajā skaitā ankilozējošs spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma;
- čūlainais kolīts.

Bērniem, kuri ir vismaz 2 gadus veci, Gotenfia lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenilu idiopātisku artrītu.

Gotenfia iedarbojas, pārtraucot olbaltumvielas, ko sauc par “audzēju nekrozes faktoru alfa” (TNF- α), darbību. Šī olbaltumviela organismā ir iesaistīta iekaisuma norisēs, un tās bloķēšana var mazināt iekaisumu.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība. Ja Jums ir aktīvs reimatoīdais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jūs nereaģēsiet pietiekami labi uz šīm zālēm, Jums var parakstīt Gotenfia, 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 iekaisīga locītavu slimība, kas parasti noris vienlaikus ar ādas iekaisuma slimību psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātiskais artrīts, Jums vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jūs nereaģēsiet pietiekami labi uz šīm zālēm, Jums var parakstīt Gotenfia, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus;
- palēninātu Jūsu kaulu un locītavu bojājumu attīstību;
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Ankilozējošs spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

Ankilozējošs spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma ir iekaisīgas mugurkaula slimības. Ja Jums ir ankilozējošs spondilīts vai aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma, Jums vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jūs nereaģēsiet pietiekami labi uz šīm zālēm, Jums var parakstīt Gotenfia, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus;
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Čūlainais kolīts

Čūlais kolīts ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir čūlais kolīts, Jums vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jūs nereaģēsiet pietiekami labi uz šīm zālēm, slimības ārstēšanai Jums var parakstīt Gotenfia.

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts ir iekaisīga slimība, kas bērniem izraisa locītavu sāpes un pietūkumu. Ja Jums ir poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts, Jums vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jūs nereaģēsiet pietiekami labi uz šīm zālēm, slimības ārstēšanai Jums var parakstīt Gotenfia kombinācijā ar metotreksātu.

2. Kas Jums jāzina pirms Gotenfia lietošanas

Nelietojiet Gotenfia 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 infekcija.
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja.

Ja Jūs neesat pārlicināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Gotenfia lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Gotenfia lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Infekcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums jau ir vai Gotenfia lietošanas laikā, vai pēc tās lietošanas Jums rodas jebkādi infekcijas simptomi. Infekcijas simptomi ir drudzis, klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, caureja, brūces, problēmas ar zobiem vai dedzināšanas sajūta urinēšanas laikā.

- Ārstēšanas laikā ar Gotenfia Jums daudz vieglāk var rasties infekcijas.
- Infekcijas var progresēt daudz ātrāk un būt daudz smagākas. Turklāt no jauna var rasties dažas infekcijas, kas Jums jau bijušas iepriekš.

Tuberkuloze (TB)

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas tuberkulozes simptomi. TB simptomi ir nepārejošs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, nogurums, drudzis vai svīšana nakts laikā.

- Ar golimumabu ārstētiem pacientiem ziņots par TB 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 TB vai esat nonācis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir vai ir bijusi TB.
- Ja ārsts uzskatīs, ka pastāv TB risks, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar golimumabu Jūs varat tikt ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi.

B hepatīta vīruss (HBV)

- Ja Jūs esat B hepatīta vīrusa nēsātājs vai arī Jums agrāk bijusi HBV, pirms Gotenfia ievadīšanas pastāstiet par to ārstam.
- Ja Jums šķiet, ka Jūs esat pakļauts HBV iegūšanas riskam, pastāstiet par to ārstam.
- Ārstam jāveic izmeklējumi attiecībā uz HBV.
- Ārstēšana ar TNF blokatoriem, piemēram, Gotenfia, pacientiem, kas ir šī vīrusa nēsātāji, var izraisīt HBV reaktivāciju, kas dažos gadījumos var būt dzīvībai bīstami.

Invazīvas sēnīšinfekcijas

Ja Jūs 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 ārstam, ja Jūs nezināt, vai šīs sēnīšinfekcijas ir bieži sastopamas apvidū, kurā dzīvojāt vai ceļojāt.

Vēzis un limfoma

Pirms Gotenfia lietošanas uzsākšanas pastāstiet ārstam, ja Jums jebkad agrāk ir diagnosticēta limfoma (asins vēža veida) vai jebkāds cits vēža veids.

- Gotenfia vai cita TNF blokatora lietošanas laikā Jums var būt paaugstināts limfomas vai kāda cita veida vēža attīstības risks.
- Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu un citām iekaisuma slimībām, kuriem slimība ir bijusi ilgu laiku, limfomas attīstības risks var būt augstāks par vidējo risku.
- Starp bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem, kuri lietoja TNF blokatorus, ir bijuši vēža gadījumi, tajā skaitā arī neparasti vēža veidi, kuru rezultātā dažkārt iestājās nāve.
- Retos gadījumos pacientiem pēc citu TNF blokatoru lietošanas novērots specifisks un smags limfomas veids, ko sauc par hepatosplēnisko T-šūnu limfomu. Vairums šo pacientu bija pusaudži un gados 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 Jūs lietojat Gotenfia vienlaicīgi ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu.
- Pacientiem ar smagu un pastāvīgu astmu, hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kā arī kaislīgiem smēķētājiem Gotenfia terapijas gadījumā var būt paaugstināts vēža attīstības risks. Ja Jums ir smaga pastāvīga astma, HOPS vai arī Jūs esat kaislīgs smēķētājs, konsultējieties ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoru ir Jums piemērota.
- Dažiem ar golimumabu ārstētiem pacientiem attīstījās noteikti ādas vēža veidi. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas jebkādas ādas izskata vai ādas izaugumu izmaiņas.

Sirds mazspēja

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jauni vai pasliktinās jau esoši sirds mazspējas simptomi. Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju pietūkums.

- TNF blokatoru, tajā skaitā golimumaba, lietošanas laikā ziņots par sastrēguma sirds mazspējas rašanos vai tās pasliktināšanos. Dažos gadījumos pacientiem iestājās nāve.
- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiekat ārstēti ar Gotenfia, ārstam Jūs rūpīgi jākontrolē.

Nervu sistēmas slimība

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums jebkad agrāk ir diagnosticēta demielinizējoša slimība, piemēram, multiplās skleroze, vai arī rodas tās simptomi. Iespējamie simptomi ir redzes pārmaiņas, roku vai kāju vājums vai tirpšana, vai nejutīgums kādā ķermeņa daļā. Ārsts izlems, vai Jūs drīkstat lietot Gotenfia.

Ķirurģiskas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Konsultējieties ar ārstu, ja Jums paredzēts veikt jebkādas ķirurģiskas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras.

- Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, kurš veic procedūru, ka Jūs ārstējaties ar Gotenfia un parādiet viņiem savu Pacienta kartīti.

Autoimūna slimība

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas slimības, ko sauc par vilkēdi, simptomi. Simptomi var būt pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu sāpes un nogurums.

- Retos gadījumos cilvēkiem, kuri ārstēti ar TNF blokatoriem, attīstījās vilkēde.

Asins slimība

Dažiem pacientiem organisms var neizstrādāt pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz cīnīties pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ja Jums rodas drudzis, kas nemazinās, ļoti viegli rodas zemādas asinsizplūdumi vai asiņošana, vai arī Jūs izskatāties ļoti bāls, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

Ja Jūs neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Gotenfia lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Vakcinācija

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir veikta vai ir plānota vakcinācija.

- Gotenfia lietošanas laikā Jums nedrīkst ievadīt noteiktas (dzīvas) vakcīnas.
- Dažas vakcīnas var izraisīt infekcijas. Ja grūtniecības laikā Jūs esat saņēmusi Gotenfia, Jūsu bērns aptuveni sešus mēnešus pēc tam, kad Jūs grūtniecības laikā saņēmat pēdējo devu, var būt pakļauts augstākam šādu infekciju attīstības riskam. Ir svarīgi informēt bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par to, ka Jūs lietojat Gotenfia, lai viņi varētu izlemt, kad Jūsu bērnam nepieciešamas saņemt jebkuru vakcīnu.

Konsultējieties ar sava bērna ārstu par bērna vakcināciju. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Gotenfia, ja iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamo vakcināciju.

Terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs nesen esat saņēmuši vai Jums tiek plānota ārstēšana ar terapeitiskiem infekcijas izraisītājiem (piemēram, BCG instalācija vēža ārstēšanai).

Alerģiskas reakcijas

Ja pēc ārstēšanas ar Gotenfia Jums rodas alerģiskas reakcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet to ārstam. Alerģiskas reakcijas simptomi var būt, piemēram, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu, izsitumi uz ādas, nātrene, roku, kāju vai potīšu pietūkums.

- Dažas no šīm reakcijām var būt smagas vai, retos gadījumos, dzīvībai bīstamas.
- Dažas no šīm reakcijām ir radušās pēc pirmās Gotenfia lietošanas reizes.

Bērni

Golimumabu nav ieteicams lietot bērniem līdz 2 gadu vecumam ar poliartikulāru juvenilu idiopātisku artrītu, jo tas nav pētīts šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Gotenfia

- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tajā skaitā par jebkurām citām zālēm, kuras lieto reimatoīdā artrīta, poliartikulāra juvenila idiopātiska artrīta, psoriātiska artrīta, ankilozējoša spondilīta, aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma vai čūlainā kolīta ārstēšanai.
- Jūs nedrīkstat lietot Gotenfia vienlaicīgi ar zālēm, kas satur aktīvās vielas anakinru vai abataceptu. Šīs zāles lieto reimatisku slimību ārstēšanai.
- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat jebkādas citas zāles, kas ietekmē Jūsu imūno sistēmu.
- Gotenfia lietošanas laikā Jūs nedrīkstat saņemt noteiktas (dzīvās) vakcīnas.

Ja Jūs neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Gotenfia lietošanas

konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pirms Gotenfia lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja:

- Gotenfia lietošanas laikā Jūs plānojat grūtniecību vai arī Jums iestājas grūtniecība. Informācija par šo zāļu ietekmi uz grūtniecēm ir ierobežota. Ja Jūs tiekāt ārstēta ar Gotenfia, ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās Gotenfia injekcijas Jums jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, izmantojot piemērotu pretapaugļošanās metodi. Grūtniecības laikā Gotenfia drīkst lietot tikai tad, ja tas Jums ir absolūti nepieciešams.
- Barošanu ar krūti drīkst sākt, ja pēdējā Gotenfia deva ievadīta vismaz pirms 6 mēnešiem. Gotenfia lietošanas laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.
- Ja grūtniecības laikā Jūs esat saņēmusi Gotenfia, Jūsu bērnam var būt augstāks infekcijas attīstības risks. Pirms Jūsu bērns saņem jebkādu vakcīnu, ir svarīgi informēt Jūsu bērna ārstus vai citus veselības aprūpes speciālistus, ka Jūs esat saņēmusi vai saņemat Gotenfia (sīkāku informāciju skatīt sadaļā par vakcināciju).

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai arī Jūs plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Gotenfia nenožīmīgi ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, rīkoties ar ierīcēm vai apkalpot mehānismus. Tomēr pēc Gotenfia lietošanas var rasties reibonis. Šādā gadījumā, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli, rīkoties ar ierīcēm vai apkalpot mehānismus.

Gotenfia satur lateksu un polisorbātu 80

Jūtība pret lateksu

Viena pilnšļirces sastāvdaļa, adatas vāciņš, satur lateksu. Tā kā latekss var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas, pirms Gotenfia lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums vai Jūsu aprūpētajam ir alerģija pret lateksu.

Gotenfia satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 0,1 mg polisorbāta 80 katrā 50 mg (0,5 ml) devā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir jebkāda zināma alerģija.

3. Kā lietot Gotenfia

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Gotenfia jālieto

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts un aksiāls spondilartrīts, tajā skaitā ankilozējošs spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

- Ieteicamā deva ir 50 mg (1 pilnšļirces saturs), ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā.
- Pirms ceturtās devas ievadīšanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts izlems, vai Jums jāturpina Gotenfia lietošana.
 - Ja Jūsu ķermeņa masa ir lielāka par 100 kg, devu var palielināt līdz 100 mg (2 pilnšļirču saturs), ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā.

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts

- Pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, ieteicamā deva ir 50 mg, ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā. Ārsts sniegs Jums informāciju par pareizu devu, kāda jālieto.
- Konsultējieties ar ārstu pirms ceturtās devas lietošanas. Ārsts izlems, vai Jums jāturpina Gotenfia lietošana.

Čūlainais kolīts

- Tabulā tālāk tekstā parādīts, kā Jums parasti ievadīs šīs zāles.

Sākotnējā terapija	Sākuma deva ir 200 mg (4 pilnšļirču saturs), pēc tam 100 mg (2 pilnšļirču saturs) pēc 2 nedēļām.
Uzturošā terapija	• Pacienti ar ķermeņa masu mazāku par 80 kg: 50 mg (1 pilnšļirču saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, pēc tam ik pēc 4 nedēļām. Ārsts var izlemt parakstīt Jums 100 mg (2 pilnšļirču saturs), atkarībā no tā, cik labi Jums Gotenfia iedarbojas. • Pacienti ar ķermeņa masu 80 kg vai vairāk: 100 mg (2 pilnšļirču saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, pēc tam ik pēc 4 nedēļām.

Kā Gotenfia tiek ievadīts

- Gotenfia ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāni).
- Sākumā ārsts vai medmāsa Jums var ievadīt Gotenfia. Taču Jūs ar ārstu varat izlemt, ka Jūs varat ievadīt Gotenfia sev pats. Šādā gadījumā Jūs pamācīs, kā veikt Gotenfia injekciju sev.

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir jebkādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev. Detalizētus "Norādījumus par lietošanu" Jūs atradīsiet šīs instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Gotenfia vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat lietojis vai Jums ir ievadīts pārāk daudz Gotenfia (vai nu pārāk daudz ievadīts vienā reizē, vai arī zāles ir ievadītas pārāk bieži), nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet sev līdzi zāļu iepakojuma kastīti, pat tad, ja tā ir tukša, un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Gotenfia

Ja Jūs esat aizmirsis lietot Gotenfia iepļānotajā datumā, injicējiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Kad Jums jāievada nākamā deva:

- ja Jūs esat nokavējis mazāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties, un turpiniet zāļu lietošanu atbilstoši sākotnējai shēmai;
- ja Jūs esat nokavējis vairāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties, un konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, kad Jums jāievada nākamā deva.

Ja Jūs neesat pārliecināts, kā rīkoties, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat lietot Gotenfia

Ja Jūs apsverat Gotenfia lietošanas pārtraukšanu, vispirms konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet 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 augstāks nekā lietojot 50 mg devu. Blakusparādības var rasties pat vairākus mēnešus pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas jebkura no šādām nopietnām Gotenfia blakusparādībām:

- **alerģiskas reakcijas, kas var būt nopietnas, vai retos gadījumos, dzīvībai bīstamas (reti).** Alerģiskas reakcijas simptomi var būt sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas traucējumus, izsitumi uz ādas, nātrene, roku, kāju vai potīšu pietūkums.

Dažas no šīm reakcijām radās pēc pirmās golimumaba ievadīšanas reizes;

- **nopietnas infekcijas (tajā skaitā TB, bakteriālas infekcijas, tostarp nopietnas asins infekcijas un pneimonija, smagas sēnīsinfekcijas un citas oportūnistiskas infekcijas) (bieži).** Infekcijas simptomi var būt drudzis, nogurums, (nepārejošs) klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana nakts laikā, caureja, brūces, problēmas ar zobiem un dedzināšanas sajūta urinācijas laikā;
- **B hepatīta vīrusa reaktivācija, ja Jūs esat vīrusa nēsātājs vai arī Jums iepriekš ir bijis B hepatīts (reti).** Simptomi var būt dzeltenīga ādas un acu nokrāsa, tumši brūnas krāsas urīns, sāpes vēdera labajā pusē, drudzis, slikta dūša, vemšana un izteikta noguruma sajūta;
- **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 samazināšanās vai drudzis;
- **sirds mazspēja (reti).** Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju pietūkums;
- **imūnās sistēmas slimību pazīmes, kuras sauc par:**
 - **vilkēdi (reti).** Simptomi var būt sāpes locītavās vai izsitumi uz vaigiem vai rokām, kuri ir jutīgi pret sauli;
 - **sarkoidoze (reti).** Simptomi var būt nepārejošs klepus, elpas trūkums, sāpes krūškurvī, drudzis, limfmezglu pietūkums, ķermeņa masas samazināšanās, izsitumi uz ādas un neskaidra redze;
- **mazo asinsvadu pietūkums (vaskulīts) (reti).** Simptomi var būt drudzis, galvassāpes, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana nakts laikā, izsitumi un nervu sistēmas traucējumi, piemēram, nejutīgums un tirpšana;
- **ādas vēzis (retāk).** Ādas vēža simptomi var būt izmaiņas ādas izskatā un izaugumi uz ādas;
- **asins slimība (bieži).** Asins slimības simptomi var būt drudzis, kas nepāriet, zemādas asinsizplūdumi vai asiņošana pat pēc nelielām traumām;
- **asins vēzis (leikoze) (reti).** Leikozes simptomi var būt drudzis, noguruma sajūta, biežas infekcijas, viegli rodas zemādas asinsizplūdumi un svīšanu nakts laikā.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jebkurš no iepriekš minētajiem simptomiem.

Golimumaba lietošanas laikā novērotas šādas papildu blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augšējo elpceļu infekcijas, rīkles sāpes vai aizsmakums, iesnas.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- novirzes aknu analīžu rezultātos (paaugstināts aknu enzīmu līmenis), ko atklāj ārsta veiktajās asins analīzēs;
- reibonis;
- galvassāpes;
- nejutīguma vai tirpšanas sajūta;
- virspusējas sēnīsinfekcijas;
- 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 (nelabums);
- gripa;
- bronhīts;
- deguna blakusdobumu infekcija;
- aukstumpumpas;
- paaugstināts asinsspiediens;

- drudzis;
- astma, elpas trūkums, sēkšana;
- kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi, tajā skaitā kuņģa un resnās zarnas gļotādas iekaisums, kas var izraisīt drudzi;
- sāpes un čūlas mutes dobumā;
- reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā apsārtums, sacietējums, sāpes, zemādas asiņošana, nieze, tirpšana un kairinājums);
- matu izkrišana;
- izsitumi uz ādas un ādas nieze;
- miega traucējumi;
- depresija;
- vājuma sajūta;
- kaulu lūzumi;
- diskomforta sajūta krūškurvī.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nieru infekcija,
- vēzis, tajā skaitā ādas vēzis, un neļaudabīgi jaunveidojumi vai sacietējumi, piemēram, dzimumzīmes;
- pūslīši uz ādas;
- smaga visa organisma infekcija (sepse), kas dažkārt ietver arī zemu asinsspiedienu (septisks šoks);
- psoriāze (tajā skaitā arī uz roku delnām un/vai pēdu apakšpusēm un/vai arī ādas pūšļu formā);
- samazināts trombocītu skaits;
- samazināta trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaita kombinācija;
- vairogdziedzera darbības traucējumi;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- paaugstināts holesterīna līmenis asinīs;
- līdzsvara traucējumi;
- redzes traucējumi;
- acs iekaisums (konjunktivīts);
- acu alerģija;
- neregulāras sirds darbības sajūta;
- sirds asinsvadu sašaurināšanās;
- asins recekļi;
- pietvīkums;
- aizcietējums;
- hronisks plaušu iekaisums;
- skābes atvilkis;
- žultsakmeņi;
- aknu darbības traucējumi;
- krūšu dziedzera traucējumi;
- menstruālā cikla traucējumi.

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- kaulu smadzeņu nespēja ražot asins šūnas;
- izteikti samazināts balto asins šūnu skaits;
- locītavu vai tām apkārt esošo audu infekcija;
- dzīšanas traucējumi;
- iekšējo orgānu asinsvadu iekaisums;
- leikoze;
- melanoma (ādas vēža veids);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids);
- lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani izsitumi uz ādas un/vai diegveida baltas un

- pelēkas līnijas uz gļotādām);
- ādas zvīņošanās, lobīšanās;
- imūnās sistēmas traucējumi, kas varētu ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas kā sarkoidoze);
- roku vai kāju pirkstu sāpes un krāsas izmaiņas;
- garšas sajūtu traucējumi;
- urīnpūšļa darbības traucējumi;
- nieru darbības traucējumi;
- ādas asinsvadu iekaisums, kā rezultātā rodas izsitumi.

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- reti sastopams asins vēža veids, kas rodas pārsvarā gados jauniem cilvēkiem (hepatosplēnisko T-šūnu limfoma);
- Kapoši sarkoma – rets vēža veids, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk izpaužas kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, 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 Gotenfia

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 ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Šīs zāles drīkst uzglabāt arī ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C vienu laika periodu, kas nav ilgāks par 15 dienām, bet nepārsniedzot kopējo derīguma termiņu, kas norādīts uz kastītes. Uzrakstiet uz kartona kastītes jauno derīguma termiņu, norādot dienu/mēnesi/gadu (līdz 15 dienām pēc zāļu izņemšanas no ledusskapja). Neievietojiet šīs zāles atpakaļ ledusskapī, ja tās ir sasīlušas līdz istabas temperatūrai. Izmetiet šīs zāles, ja tās netiek izlietotas līdz jaunajam derīguma termiņam vai derīguma termiņam, kas norādīts uz iepakojuma, atkarībā no tā, kurš termiņš iestājas agrāk.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķidrums nav dzidrs līdz gaiši dzeltens, ir duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiē farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Gotenfia satur

- Aktīvā viela ir golimumabs. Katra 0,5 ml pilnšļirce satur 50 mg golimumaba.

- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, trehaloze, polisorbāts 80 (E433) un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju par polisorbātu 80 skatīt 2. punktā).

Gotenfia ārējais izskats un iepakojums

Gotenfia ir pieejams kā šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pilnšļircē.

Gotenfia ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 pilnšļirci vai 3 pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens. Gotenfia nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Tel: +30 2106664667

España

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

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

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 52617777

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Ísland

STADA Arzneimittel AG

Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG

Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

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

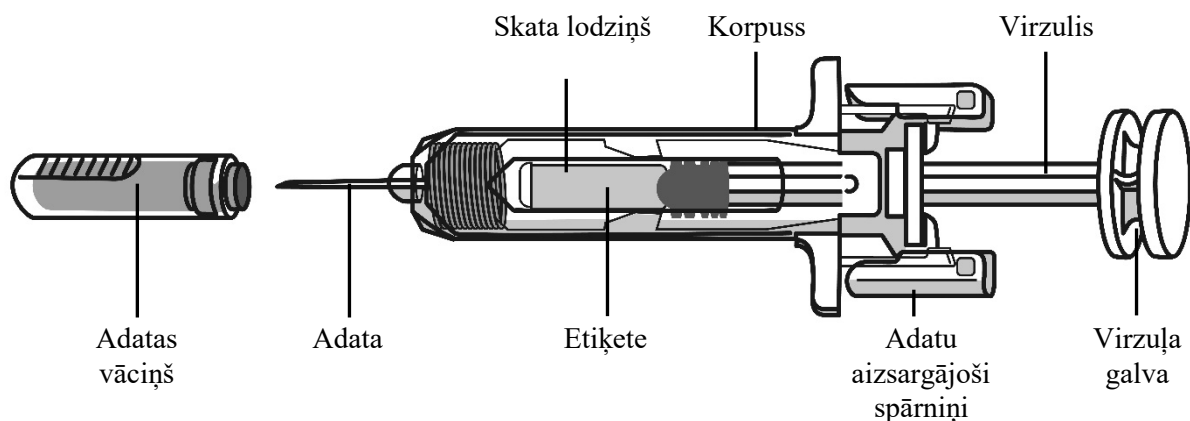
LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI

Ja Jūs vēlaties Gotenfia injicēt sev pats, veselības aprūpes speciālistam Jūs jāapmāca sagatavoties injekcijas veikšanai un tās veikšanai sev. Ja Jūs neesat apmācīts, sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu, lai ieplānotu apmācības.

Šajos norādījumos ir sniegta informācija par:

1. Pilnšļirces sagatavošanu lietošanai
2. Injekcijas vietas izvēli un sagatavošanu
3. Zāļu injicēšanu
4. Darbībām, kas jāveic 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 galvas, virzuļa, adatu aizsargājošiem spārniņiem vai adatas vāciņa.
- Nekādā gadījumā neatvelciet virzuli.
- Nekādā gadījumā nekratiet pilnšļirci.
- Nenoņemiet adatas vāciņu no pilnšļirces, līdz tas nav norādīts.

Pārbaudiet pilnšļirču skaitu

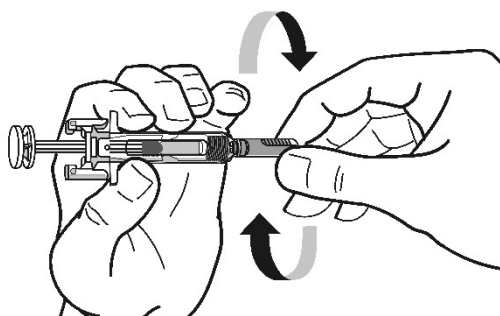
Pārbaudiet pilnšļirces, lai pārliecinātos, ka:

- pilnšļirču 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 jāievada sev divas injekcijas. Izvēlieties divas dažādas vietas injekcijām (piemēram, vienu injekciju veiciet labajā augšstilbā un otru - kreisajā augšstilbā) un veiciet injekcijas uzreiz vienu pēc otras.
 - ja Jūsu deva ir 200 mg, Jūs saņemsiet četras 50 mg pilnšļirces un Jums būs jāievada sev četras injekcijas. Izvēlieties dažādas vietas injekcijām un veiciet injekcijas uzreiz vienu pēc otras.

Pārbaudiet derīguma termiņu (skatīt 2. attēlu)

- Pārbaudiet derīguma termiņu, kas uzdrukāts vai uzrakstīts uz kastītes.
- Pārbaudiet derīguma termiņu (kas norādīts pēc "EXP") uz etiķetes, paskatoties caur skata lodziņu uz pilnšļirces korpusa.
- Ja Jūs nevarat saskatīt derīguma termiņu cauri skata lodziņam, turiet pilnšļirci aiz korpusa un pagriežiet adatas vāciņu, lai derīguma termiņš nonāktu pret skata lodziņu.

Nelietojiet pilnšļirci, ja ir iztecējis derīguma termiņš. Uzdrukātais derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Lūdziet palīdzību ārstam vai farmaceitam.



2. attēls.

Nogaidiet 30 minūtes, lai pilnšļirce sasniegtu istabas temperatūru

- Lai nodrošinātu pareizu injekcijas veikšanu, atstājiet šļirci ārpus kastītes bērniem nepieejamā vietā 30 minūtes.

Nesildiet pilnšļirci nekādā citādā veidā (piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī).

Nenoņemiet pilnšļirces adatas vāciņu, līdz tā nav sasilusi līdz istabas temperatūrai.

Sagatavojiet pārējos piederumus

Gaidot, līdz pilnšļirce sasilst, Jūs varat sagatavot pārējos piederumus, tajā skaitā spirta salveti, vates vai marles tamponus un asiem priekšmetiem paredzētu konteineru.

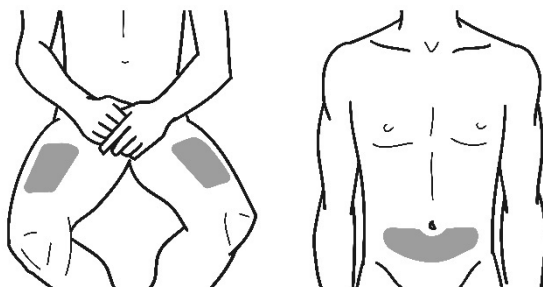
Pārbaudiet pilnšļircē esošo šķidrumu

- Turiet pilnšļirci aiz tās korpusa tā, lai adatas vāciņš būtu vērsts uz leju.
- Paskatieties caur skata lodziņu, lai pārlicinātos, ka pilnšļircē esošais šķidrums ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens.
- Ja Jūs nespējat saskatīt šķidrumu caur skata lodziņu, 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.
- Neinjicējiet zāles vietā, kur āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi, zvīņaina, cieta vai uz tās ir rētas vai strijas.
- Ja vienā reizē Jums ir jāievada vairākas injekcijas, tās jāievada dažādās ķermeņa vietās.

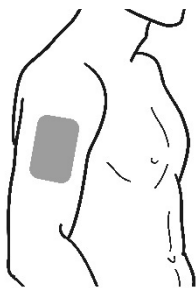


3. attēls.

Injekcijas vietas izvēle aprūpētajiem (skatīt 4. attēlu)

- Ja injekciju Jums veic aprūpētājs, viņš var izmantot arī augšdelmu ārpusi.

- Arī šajā gadījumā var izmantot visas iepriekš minētās vietas 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 ievadīšanas ļaujiet ādai nožūt. Neapvēdiniet tīro ādas zonu un nepūtiet uz tās.
- Pirms injekcijas veikšanas šai zonai vairs nepieskarieties.

3. Zāļu injicēšana

Adatas vāciņu nedrīkst noņemt, pirms Jūs neesat sagatavojies veikt šo zāļu injekciju. Šīs zāles jāievada 5 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas.

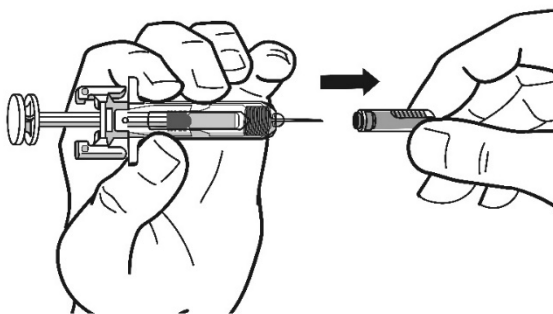
Noņemot adatas vāciņu, nepieskarieties virzulim.

Noņemiet adatas vāciņu (skatīt 5. attēlu)

- Kad esat sagatavojies veikt injekciju, turiet pilnšļirces korpusu vienā rokā.
- Noņemiet adatas vāciņu taisnā virzienā no adatas un pēc injekcijas to izmetiet. Šīs darbības laikā nepieskarieties virzulim.
- Pilnšļircē Jūs varat pamanīt gaisa burbuli, bet adatas galā – šķidruma pilienu. Abas šīs parādības ir normālas un nav jānovērš.
- Pēc adatas vāciņa noņemšanas nekavējoties injicējiet devu.

Nepieskarieties adatai, ne arī atļaujiet tai pieskarties jebkādai virsmai.

Neizmantojiet pilnšļirci, ja tā nokritusi pēc vāciņa noņemšanas. Šādā gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



5. attēls.

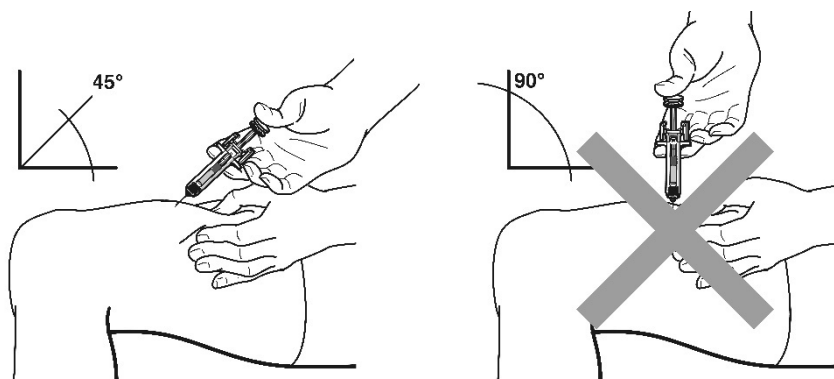
Pilnšļirces novietojums pret injekcijas vietu

- Turiet pilnšļirces korpusu vienā rokā starp vidējo pirkstu un rādītājpirkstu un novietojiet īkšķi uz virzuļa galvas, bet ar otru roku maigi saspiediet iepriekš notīrīto ādas zonu. Turiet to cieši.

Nekādā gadījumā neatvelciet virzuli.

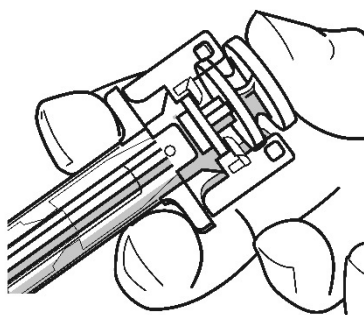
Injicējiet zāles

- Novietojiet adatu aptuveni 45° leņķī pret saspiesto ādu. Ar vienu un ātru kustību ieduriet adatu cauri ādai, cik tālu vien iespējams (skatīt 6. attēlu).



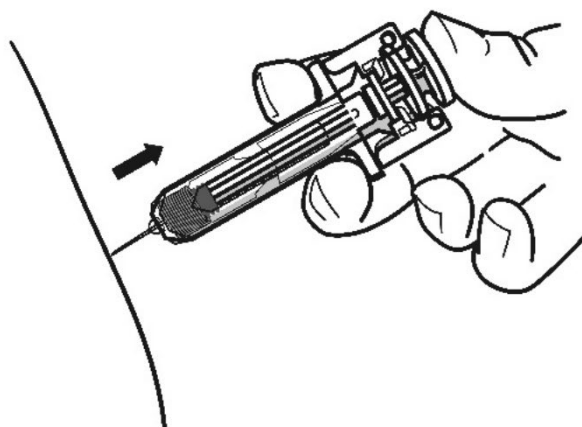
6. attēls.

- Ievadiet visas zāles, spiežot virzuli, līdz virzuļa galva pilnīgi atrodas starp adatu aizsargājošiem spārniņiem (skatīt 7. attēlu).



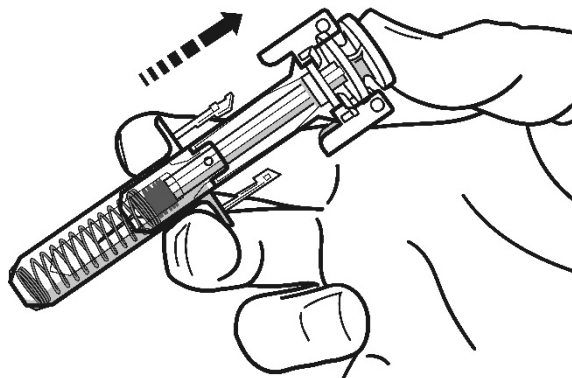
7. attēls.

- Kad virzulis ir nospiests līdz galam, turpinot turēt virzuļa galvu nospiestu, izņemiet adatu un atlaidiet ādu (skatīt 8. attēlu).



8. attēls.

- Lēnām noņemiet īkšķi no virzuļa galvas, ļaujot tukšajai pilnšļircei pārvietoties uz augšu, līdz adatas aizsargapvalks ir pārklājis visu adatu, kā parādīts 9. attēlā.



9. attēls.

4. Pēc injekcijas

Izmantojiet vates vai marles tamponu

- Injekcijas vietā var būt neliels daudzums asins vai šķidruma. Tas ir normāli.
- Jūs varat injekcijas vietai uz 10 sekundēm piespiest un turēt vates vai marles tamponu.
- Ja nepieciešams, injekcijas vietu Jūs varat pārklāt ar nelielu plāksteri. Neberzējiet ādu.

Izmetiet pilnšļirci (skatīt 10. attēlu)

- Nekavējoties izmetiet pilnšļirci asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā. Pārliecinieties, ka izmetat konteineru, kā norādījis ārsts vai medmāsa.

Nemēģiniet uzlikt vāciņu atpakaļ uz adatas.

Savas drošības un veselības, kā arī citu cilvēku drošības dēļ nekad nelietojiet pilnšļirci atkārtoti.

Ja Jums šķiet, ka injekcijas laikā kaut kas ir noticis nepareizi, vai arī neesat par to pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



10. attēls.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Gotenfia 100 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē *golimumabum*

▼ 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 medmāsi.
- 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 izsniegs Jums pacienta kartīti, kurā ir apkopota svarīga drošuma informācija, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar Gotenfia un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Gotenfia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Gotenfia lietošanas
3. Kā lietot Gotenfia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Gotenfia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Gotenfia un kādam nolūkam to lieto

Gotenfia satur aktīvo vielu, ko sauc par golimumabu.

Gotenfia pieder pie zāļu grupai, ko sauc par “TNF blokatoriem”. Pieaugušajiem to lieto šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts;
- psoriātiskais artrīts;
- aksiāls spondilartrīts, tajā skaitā ankilozējošs spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma;
- čūlainais kolīts.

Gotenfia iedarbojas, pārtraucot olbaltumvielas, ko sauc par “audzēju nekrozes faktoru alfa” (TNF- α), darbību. Šī olbaltumviela organismā ir iesaistīta iekaisuma norisēs, un tās bloķēšana var mazināt iekaisumu.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība. Ja Jums ir aktīvs reimatoīdais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jūs nereaģēsiet pietiekami labi uz šīm zālēm, Jums var parakstīt Gotenfia, 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 iekaisīga locītavu slimība, kas parasti noris vienlaikus ar ādas iekaisuma slimību

psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātiskais artrīts, Jums vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jūs nereaģēsiet pietiekami labi uz šīm zālēm, Jums var parakstīt Gotenfia, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus;
- palēninātu Jūsu kaulu un locītavu bojājumu attīstību;
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Ankilozējošs spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

Ankilozējošs spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma ir iekaisīgas mugurkaula slimības. Ja Jums ir ankilozējošs spondilīts vai aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma, Jums vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jūs nereaģēsiet pietiekami labi uz šīm zālēm, Jums var parakstīt Gotenfia, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus;
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Čūlainais kolīts

Čūlais kolīts ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir čūlais kolīts, Jums vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja Jūs nereaģēsiet pietiekami labi uz šīm zālēm, slimības ārstēšanai Jums var parakstīt Gotenfia.

2. Kas Jums jāzina pirms Gotenfia lietošanas

NELIETOJIET Gotenfia 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 infekcija.
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja.

Ja Jūs neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Gotenfia lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Gotenfia lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Infekcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums jau ir vai Gotenfia lietošanas laikā, vai pēc tās lietošanas Jums rodas jebkādi infekcijas simptomi. Infekcijas simptomi ir drudzis, klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, caureja, brūces, problēmas ar zobiem vai dedzināšanas sajūta urinēšanas laikā.

- Ārstēšanas laikā ar Gotenfia Jums daudz vieglāk var rasties infekcijas.
- Infekcijas var progresēt daudz ātrāk un būt daudz smagākas. Turklāt no jauna var rasties dažas infekcijas, kas Jums jau bijušas iepriekš.

Tuberkuloze (TB)

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas tuberkulozes simptomi. TB simptomi ir nepārejošs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, nogurums, drudzis vai svīšana nakts laikā.

- Ar golimumabu ārstētiem pacientiem ziņots par TB 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 TB vai esat nonācis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir vai ir bijusi TB.
- Ja ārsts uzskatīs, ka pastāv TB risks, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar golimumabu Jūs varat tikt ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi.

B hepatīta vīruss (HBV)

- Ja Jūs esat B hepatīta vīrusa nēsātājs vai arī Jums agrāk bijusi HBV, pirms Gotenfia ievadīšanas pastāstiet par to ārstam.

- Ja Jums šķiet, ka Jūs esat pakļauts HBV iegūšanas riskam, pastāstiet par to ārstam.
- Ārstam jāveic izmeklējumi attiecībā uz HBV.
- Ārstēšana ar TNF blokatoriem, piemēram, Gotenfia, pacientiem, kas ir šī vīrusa nēsātāji, var izraisīt HBV reaktivāciju, kas dažos gadījumos var būt dzīvībai bīstami.

Invazīvas sēnīšinfekcijas

Ja Jūs 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. Vaicājiņiet ārstam, ja Jūs nezināt, vai šīs sēnīšinfekcijas ir bieži sastopamas apvidū, kurā dzīvojāt vai ceļojāt.

Vēzis un limfoma

Pirms Gotenfia lietošanas uzsākšanas pastāstiet ārstam, ja Jums jebkad agrāk ir diagnosticēta limfoma (asins vēža veida) vai jebkāds cits vēža veids.

- Gotenfia vai cita TNF blokatora lietošanas laikā Jums var būt paaugstināts limfomas vai kāda cita veida vēža attīstības risks.
- Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu un citām iekaisuma slimībām, kuriem slimība ir bijusi ilgu laiku, limfomas attīstības risks var būt augstāks par vidējo risku.
- Starp bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem, kuri lietoja TNF blokatorus, ir bijuši vēža gadījumi, tajā skaitā arī neparasti vēža veidi, kuru rezultātā dažkārt iestājās nāve.
- Retos gadījumos pacientiem pēc citu TNF blokatoru lietošanas novērots specifisks un smags limfomas veids, ko sauc par hepatosplēnisko T-sūnu limfomu. Vairums šo pacientu bija pusaudži un gados jauni pieauguši vīrieši. Šis vēža paveids parasti izraisa nāvi. Gandrīz visi šie pacienti bija saņēmuši arī zāles, ko sauc par azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu. Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat Gotenfia vienlaicīgi ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu.
- Pacientiem ar smagu un pastāvīgu astmu, hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kā arī kaislīgiem smēķētājiem Gotenfia terapijas gadījumā var būt paaugstināts vēža attīstības risks. Ja Jums ir smaga pastāvīga astma, HOPS vai arī Jūs esat kaislīgs smēķētājs, konsultējieties ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoru ir Jums piemērota.
- Dažiem ar golimumabu ārstētiem pacientiem attīstījās noteikti ādas vēža veidi. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas jebkādas ādas izskata vai ādas izaugumu izmaiņas.

Sirds mazspēja

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jauni vai pasliktinās jau esoši sirds mazspējas simptomi. Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju pietūkums.

- TNF blokatoru, tajā skaitā golimumaba, lietošanas laikā ziņots par sastrēguma sirds mazspējas rašanos vai tās pasliktināšanos. Dažos gadījumos pacientiem iestājās nāve.
- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiekat ārstēti ar Gotenfia, ārstam Jūs rūpīgi jākontrolē.

Nervu sistēmas slimība

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums jebkad agrāk ir diagnosticēta demielinizējoša slimība, piemēram, multiplās skleroze, vai arī rodas tās simptomi. Iespējamie simptomi ir redzes pārmaiņas, roku vai kāju vājums vai tirpšana, vai nejutīgums kādā ķermeņa daļā. Ārsts izlems, vai Jūs drīkstat lietot Gotenfia.

Ķirurģiskas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Konsultējieties ar ārstu, ja Jums paredzēts veikt jebkādas ķirurģiskas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras.
- Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, kurš veic procedūru, ka Jūs ārstējat ar Gotenfia un parādiet viņiem savu Pacienta kartīti.

Autoimūna slimība

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas slimības, ko sauc par vilkēdi, simptomi. Simptomi var būt pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu sāpes un nogurums.

- Retos gadījumos cilvēkiem, kuri ārstēti ar TNF blokatoriem, attīstījās vilkēde.

Asins slimība

Dažiem pacientiem organisms var neizstrādāt pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz cīnīties pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ja Jums rodas drudzis, kas nemazinās, ļoti viegli rodas zemādas asinsizplūdumi vai asiņošana, vai arī Jūs izskatāties ļoti bāls, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

Ja Jūs neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Gotenfia lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Vakcinācija

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir veikta vai ir plānota vakcinācija.

- Gotenfia lietošanas laikā Jums nedrīkst ievadīt noteiktas (dzīvas) vakcīnas.
- Dažas vakcīnas var izraisīt infekcijas. Ja grūtniecības laikā Jūs esat saņēmusi Gotenfia, Jūsu bērns aptuveni sešus mēnešus pēc tam, kad Jūs grūtniecības laikā saņēmat pēdējo devu, var būt pakļauts augstākam šādu infekciju attīstības riskam. Ir svarīgi informēt bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par to, ka Jūs lietojat Gotenfia, lai viņi varētu izlemt, kad Jūsu bērnam nepieciešamas saņemt jebkuru vakcīnu.

Terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs nesen esat saņēmuši vai Jums tiek plānota ārstēšana ar terapeitiskiem infekcijas izraisītājiem (piemēram, BCG instalācija vēža ārstēšanai).

Alerģiskas reakcijas

Ja pēc ārstēšanas ar Gotenfia Jums rodas alerģiskas reakcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet to ārstam. Alerģiskas reakcijas simptomi var būt, piemēram, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu, izsitumi uz ādas, nātrene, roku, kāju vai potīšu pietūkums.

- Dažas no šīm reakcijām var būt smagas vai, retos gadījumos, dzīvībai bīstamas.
- Dažas no šīm reakcijām ir radušās pēc pirmās Gotenfia lietošanas reizes.

Bērni un pusaudži

Gotenfia 100 mg nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam).

Citas zāles un Gotenfia

- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tajā skaitā par jebkurām citām zālēm, kuras lieto reimatoīdā artrīta, psoriātiska artrīta, ankilozējoša spondilīta, aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma vai čūlainā kolīta ārstēšanai.
- Jūs nedrīkstat lietot Gotenfia vienlaicīgi ar zālēm, kas satur aktīvās vielas anakinru vai abataceptu. Šīs zāles lieto reimātisku slimību ārstēšanai.
- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat jebkādas citas zāles, kas ietekmē Jūsu imūno sistēmu.
- Gotenfia lietošanas laikā Jūs nedrīkstat saņemt noteiktas (dzīvās) vakcīnas.

Ja Jūs neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Gotenfia lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pirms Gotenfia lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja:

- Gotenfia lietošanas laikā Jūs plānojat grūtniecību vai arī Jums iestājas grūtniecība. Informācija par šo zāļu ietekmi uz grūtniecēm ir ierobežota. Ja Jūs tiek ārstēta ar Gotenfia, ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās Gotenfia injekcijas Jums jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, izmantojot piemērotu pretapaugļošanās metodi. Grūtniecības laikā Gotenfia drīkst lietot tikai tad, ja tas Jums ir absolūti nepieciešams.
- Barošanu ar krūti drīkst sākt, ja pēdējā Gotenfia deva ievadīta vismaz pirms 6 mēnešiem. Gotenfia lietošanas laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.
- Ja grūtniecības laikā Jūs esat saņēmusi Gotenfia, Jūsu bērnam var būt augstāks infekcijas attīstības

risks. Pirms Jūsu bērns saņem jebkādu vakcīnu, ir svarīgi informēt Jūsu bērna ārstus vai citus veselības aprūpes speciālistus, ka Jūs esat saņēmusi vai saņemat Gotenfia (sīkāku informāciju skatīt sadaļā par vakcināciju).

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai arī Jūs plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Gotenfia nenozīmīgi ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, rīkoties ar ierīcēm vai apkalpot mehānismus. Tomēr pēc Gotenfia lietošanas var rasties reibonis. Šādā gadījumā, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli, rīkoties ar ierīcēm vai apkalpot mehānismus.

Gotenfia satur lateksu un polisorbātu 80

Jūtība pret lateksu

Viena pilnšļirces sastāvdaļa, adatas vāciņš, satur lateksu. Tā kā latekss var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas, pirms Gotenfia lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums vai Jūsu aprūpētajam ir alerģija pret lateksu.

Gotenfia satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 0,2 mg polisorbāta 80 katrā 100 mg (1 ml) devā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir jebkāda zināma alerģija.

3. Kā lietot Gotenfia

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Gotenfia jālieto

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts un aksiāls spondilartrīts, tajā skaitā ankilozējošs 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 izlems, vai Jums jāturpina Gotenfia lietošana.
 - Ja Jūsu ķermeņa masa ir lielāka par 100 kg, devu var palielināt līdz 100 mg (1 pilnšļirces saturs), ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā.

Čūlainais kolīts

- Tabulā tālāk tekstā parādīts, kā Jums parasti ievadīs šīs zāles.

Sākotnējā terapija	Sākuma deva ir 200 mg (2 pilnšļirču saturs), pēc tam 100 mg (1 pilnšļirces saturs) pēc 2 nedēļām.
Uzturošā terapija	• Pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 80 kg: 50 mg (šīs devas ievadīšanai jāizmanto 50 mg pilnšļirces) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, pēc tam ik pēc 4 nedēļām. Ārsts var izlemt parakstīt Jums 100 mg (1 pilnšļirces saturs), atkarībā no tā, cik labi Jums Gotenfia iedarbojas. • Pacientiem ar ķermeņa masu 80 kg vai vairāk: 100 mg (1 pilnšļirces saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, pēc tam ik pēc 4 nedēļām.

Kā Gotenfia tiek ievadīts

- Gotenfia ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāni).
- Sākumā ārsts vai medmāsa Jums var ievadīt Gotenfia. Taču Jūs ar ārstu varat izlemt, ka Jūs varat ievadīt Gotenfia sev pats. Šādā gadījumā Jūs pamācīs, kā veikt Gotenfia injekciju sev.

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir jebkādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev. Detalizētus

"Norādījumus par lietošanu" Jūs atradīsiet šīs instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Gotenfia vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat lietojis vai Jums ir ievadīts pārāk daudz Gotenfia (vai nu pārāk daudz ievadīts vienā reizē, vai arī zāles ir ievadītas pārāk bieži), nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet sev līdzi zāļu iepakojuma kastīti, pat tad, ja tā ir tukša, un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Gotenfia

Ja Jūs esat aizmirsis lietot Gotenfia iepļānotajā datumā, injicējiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Kad Jums jāievada nākamā deva:

- ja Jūs esat nokavējis mazāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties, un turpiniet zāļu lietošanu atbilstoši sākotnējai shēmu;
- ja Jūs esat nokavējis vairāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties, un konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, kad Jums jāievada nākamā deva.

Ja Jūs neesat pārlicināts, kā rīkoties, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat lietot Gotenfia

Ja Jūs apsverat Gotenfia 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 augstāks nekā lietojot 50 mg devu. Blakusparādības var rasties pat vairākus mēnešus pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas jebkura no šādām nopietnām Gotenfia blakusparādībām:

- **alerģiskas reakcijas, kas var būt nopietnas, vai retos gadījumos, dzīvībai bīstamas (reti).** Alerģiskas reakcijas simptomi var būt sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas traucējumus, izsitumi uz ādas, nātrene, roku, kāju vai potīšu pietūkums. Dažas no šīm reakcijām radās pēc pirmās golimumaba ievadīšanas reizes;
- **nopietnas infekcijas (tajā skaitā TB, bakteriālas infekcijas, tostarp nopietnas asins infekcijas un pneimonija, smagas sēnīšinfekcijas un citas oportūnistiskas infekcijas) (bieži).** Infekcijas simptomi var būt drudzis, nogurums, (nepārejošs) klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana nakts laikā, caureja, brūces, problēmas ar zobiem un dedzināšanas sajūta urinācijas laikā;
- **B hepatīta vīrusa reaktivācija, ja Jūs esat vīrusa nēsātājs vai arī Jums iepriekš ir bijis B hepatīts (reti).** Simptomi var būt dzeltenīga ādas un acu nokrāsa, tumši brūnas krāsas urīns, sāpes vēdera labajā pusē, drudzis, slikta dūša, vemšana un izteikta noguruma sajūta;
- **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 samazināšanās vai drudzis;
- **sirds mazspēja (reti).** Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju pietūkums;
- **imūnās sistēmas slimību pazīmes, kuras sauc par:**
 - **vilkēdi (reti).** Simptomi var būt sāpes locītavās vai izsitumi uz vaigiem vai rokām, kuri ir jutīgi pret sauli;
 - **sarkoidoze (reti).** Simptomi var būt nepārejošs klepus, elpas trūkums, sāpes krūškurvī, drudzis, limfmezglu pietūkums, ķermeņa masas samazināšanās, izsitumi uz ādas un

neskaidra redze;

- **mazo asinsvadu pietūkums (vaskulīts) (reti).** Simptomi var būt drudzis, galvassāpes, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana nakts laikā, izsitumi un nervu sistēmas traucējumi, piemēram, nejutīgums un tirpšana;
- **ādas vēzis (retāk).** Ādas vēža simptomi var būt izmaiņas ādas izskatā un izaugumi uz ādas;
- **asins slimība (bieži).** Asins slimības simptomi var būt drudzis, kas nepāriet, zemādas asinsizplūdumi vai asiņošana pat pēc nelielām traumām;
- **asins vēzis (leikoze) (reti).** Leikozes simptomi var būt drudzis, noguruma sajūta, biežas infekcijas, viegli rodas zemādas asinsizplūdumi un svīšanu nakts laikā.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jebkurš no iepriekš minētajiem simptomiem.

Golimumaba lietošanas laikā novērotas šādas papildu blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augšējo elpceļu infekcijas, rīkles sāpes vai aizsmakums, iesnas.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- novirzes aknu analīžu rezultātos (paaugstināts aknu enzīmu līmenis), ko atklāj ārsta veiktajās asins analīzēs;
- reibonis;
- galvassāpes;
- nejutīguma vai tirpšanas sajūta;
- virspusējas sēnīšinfekcijas;
- 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 (nelabums);
- gripa;
- bronhīts;
- deguna blakusdobumu infekcija;
- aukstumpumpas;
- paaugstināts asinsspiediens;
- drudzis;
- astma, elpas trūkums, sēkšana;
- kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi, tajā skaitā kuņģa un resnās zarnas gļotādas iekaisums, kas var izraisīt drudzi;
- sāpes un čūlas mutes dobumā;
- reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā apsārtums, sacietējums, sāpes, zemādas asiņošana, nieze, tirpšana un kairinājums);
- matu izkrišana;
- izsitumi uz ādas un ādas nieze;
- miega traucējumi;
- depresija;
- vājuma sajūta;
- kaulu lūzumi;
- diskomforta sajūta krūškurvī.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nieru infekcija,
- vēzis, tajā skaitā ādas vēzis, un neļaudabīgi jaunveidojumi vai sacietējumi, piemēram, dzimumzīmes;

- pūslīši uz ādas;
- smaga visa organisma infekcija (sepsē), kas dažkārt ietver arī zemu asinsspiedienu (septisks šoks);
- psoriāze (tajā skaitā arī uz roku delnām un/vai pēdu apakšpusēm un/vai arī ādas pūšļu formā);
- samazināts trombocītu skaits;
- samazināta trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaita kombinācija;
- vairogdziedzera darbības traucējumi;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- paaugstināts holesterīna līmenis asinīs;
- līdzsvara traucējumi;
- redzes traucējumi;
- acs iekaisums (konjunktivīts);
- acu alerģija;
- neregulāras sirds darbības sajūta;
- sirds asinsvadu sašaurināšanās;
- asins recekļi;
- pietvīkums;
- aizcietējums;
- hronisks plaušu iekaisums;
- skābes atvilkis;
- žultsakmeņi;
- aknu darbības traucējumi;
- krūšu dziedzera traucējumi;
- menstruālā cikla traucējumi.

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- kaulu smadzeņu nespēja ražot asins šūnas;
- izteikti samazināts balto asins šūnu skaits;
- locītavu vai tām apkārt esošo audu infekcija;
- dzīšanas traucējumi;
- iekšējo orgānu asinsvadu iekaisums;
- leikoze;
- melanoma (ādas vēža veids);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids);
- lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani izsitumi uz ādas un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām);
- ādas zvīņošanās, lobīšanās;
- imūnās sistēmas traucējumi, kas varētu ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas kā sarkoidoze);
- roku vai kāju pirkstu sāpes un krāsas izmaiņas;
- garšas sajūtu traucējumi;
- urīnpūšļa darbības traucējumi;
- nieru darbības traucējumi;
- ādas asinsvadu iekaisums, kā rezultātā rodas izsitumi.

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- reti sastopams asins vēža veids, kas rodas pārsvarā gados jauniem cilvēkiem (hepatosplēnisko T-šūnu limfoma);
- Kapoši sarkoma – rets vēža veids, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk izpaužas kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, 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 Gotenfia

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 ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Šīs zāles drīkst uzglabāt arī ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C vienu laika periodu, kas nav ilgāks par 15 dienām, bet nepārsniedzot kopējo derīguma termiņu, kas norādīts uz kastītes. Uzrakstiet uz kartona kastītes jauno derīguma termiņu, norādot dienu/mēnesi/gadu (līdz 15 dienām pēc zāļu izņemšanas no ledusskapja). Neievietojiet šīs zāles atpakaļ ledusskapī, ja tās ir sasīlušas līdz istabas temperatūrai. Izmetiet šīs zāles, ja tās netiek izlietotas līdz jaunajam derīguma termiņam vai derīguma termiņam, kas norādīts uz iepakojuma, atkarībā no tā, kurš termiņš iestājas agrāk.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķidrums nav dzidrs līdz gaiši dzeltens, ir duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Gotenfia satur

- Aktīvā viela ir golimumabs. Katra 1 ml pilnšļirce satur 100 mg golimumaba.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, trehaloze, polisorbāts 80 (E433) un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju par polisorbātu 80 skatīt 2. punktā).

Gotenfia ārējais izskats un iepakojums

Gotenfia ir pieejams kā šķidrums injekcijām vienreizējas lietošanas pilnšļircē.

Gotenfia ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 pilnšļirci vai 3 pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Šķidrums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens. Gotenfia nedrīkst lietot, ja šķidrums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

Belgiē/Belgique/Belgien

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

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Tel: +30 2106664667

España

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

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

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

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

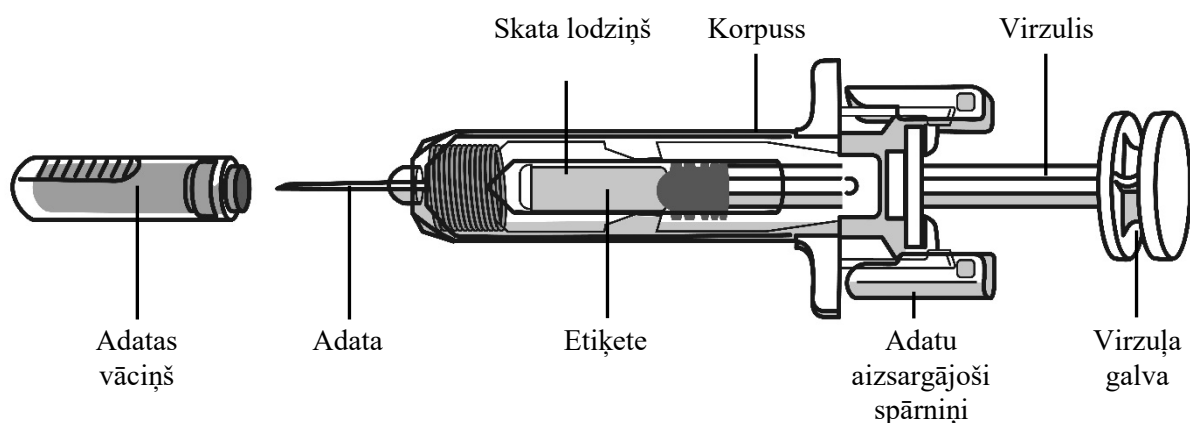
LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI

Ja Jūs vēlaties Gotenfia injicēt sev pats, veselības aprūpes speciālistam Jūs jāapmāca sagatavoties injekcijas veikšanai un tās veikšanai sev. Ja Jūs neesat apmācīts, sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu, lai ieplānotu apmācības.

Šajos norādījumos ir sniegta informācija par:

5. Pilnšļirces sagatavošanu lietošanai
6. Injekcijas vietas izvēli un sagatavošanu
7. Zāļu injicēšanu
8. Darbībām, kas jāveic 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 galvas, virzuļa, adatu aizsargājošiem spārniņiem vai adatas vāciņa.
- Nekādā gadījumā neatvelciet virzuli.
- Nekādā gadījumā nekratiet pilnšļirci.
- Nenoņemiet adatas vāciņu no pilnšļirces, līdz tas nav norādīts.

Pārbaudiet pilnšļircu skaitu

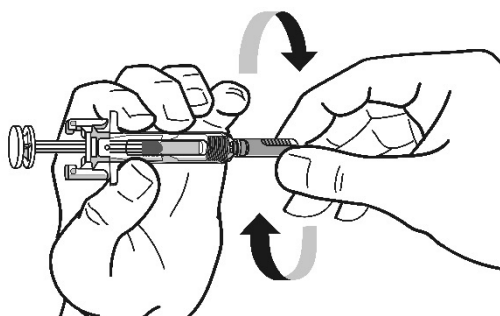
Pārbaudiet pilnšļirces, lai pārliecinātos, ka:

- pilnšļircu skaits un tajās esošā deva ir pareiza:
 - ja Jūsu deva ir 100 mg, Jūs saņemsiet vienu 100 mg pilnšļirci;
 - ja Jūsu deva ir 200 mg, Jūs saņemsiet divas 100 mg pilnšļirces un Jums būs jāievada sev divas injekcijas. Izvēlieties dažādas vietas injekcijām un veiciet injekcijas uzreiz vienu pēc otras.

Pārbaudiet derīguma termiņu (skatīt 2. attēlu)

- Pārbaudiet derīguma termiņu, kas uzdrukāts vai uzrakstīts uz kastītes.
- Pārbaudiet derīguma termiņu (kas norādīts pēc "EXP") uz etiķetes, paskatoties caur skata lodziņu uz pilnšļirces korpusa.
- Ja Jūs nevarat saskatīt derīguma termiņu cauri skata lodziņam, turiet pilnšļirci aiz korpusa un pagrieziet adatas vāciņu, lai derīguma termiņš nonāktu pret skata lodziņu.

Nelietojiet pilnšļirci, ja ir iztecējis derīguma termiņš. Uzdrukātais derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Lūdziet palīdzību ārstam vai farmaceitam.



2. attēls.

Nogaidiet 30 minūtes, lai pilnšļirce sasniegtu istabas temperatūru

- Lai nodrošinātu pareizu injekcijas veikšanu, atstājiet šļirci ārpus kastītes bērniem nepieejamā vietā 30 minūtes.

Nesildiet pilnšļirci nekādā citādā veidā (piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī).

Nenoņemiet pilnšļirces adatas vāciņu, līdz tā nav sasilusi līdz istabas temperatūrai.

Sagatavojiet pārējos piederumus

Gaidot, līdz pilnšļirce sasilst, Jūs varat sagatavot pārējos piederumus, tajā skaitā spirta salveti, vates vai marles tamponus un asiem priekšmetiem paredzētu konteineru.

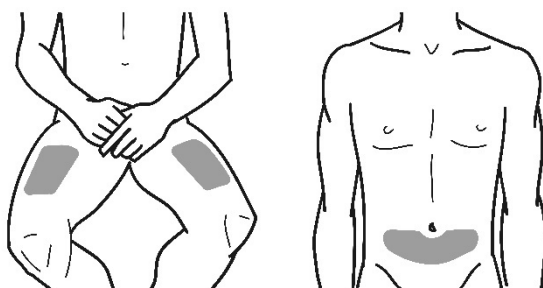
Pārbaudiet pilnšļircē esošo šķidrumu

- 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 un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens.
- Ja Jūs nespējat saskatīt šķidrumu caur skata lodziņu, 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)

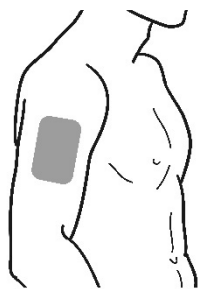
- Parasti Jūs ievadīsiet zāles sev augšstilba priekšpusē vidusdaļā.
- Jūs varat ievadīt zāles arī vēderā zem nabas, izņemot aptuveni 5 cm zonu tieši zem nabas.
- Neinjicējiet zāles vietā, kur āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi, zvīņaina, cieta vai uz tās ir rētas vai strijas.
- Ja vienā reizē Jums ir jāievada vairākas injekcijas, tās jāievada dažādās ķermeņa vietās.



3. attēls.

Injekcijas vietas izvēle aprūpētajiem (skatīt 4. attēlu)

- Ja injekciju Jums veic aprūpētājs, viņš var izmantot arī augšdelmu ārpusi.
- Arī šajā gadījumā var izmantot visas iepriekš minētās vietas 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 ievadīšanas ļaujiet ādai nožūt. Neapvēdiniet tīro ādas zonu un nepūtiet uz tās.
- Pirms injekcijas veikšanas šai zonai vairs nepieskarieties.

3. Zāļu injicēšana

Adatas vāciņu nedrīkst noņemt, pirms Jūs neesat sagatavojies veikt šo zāļu injekciju. Šīs zāles jāievada 5 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas.

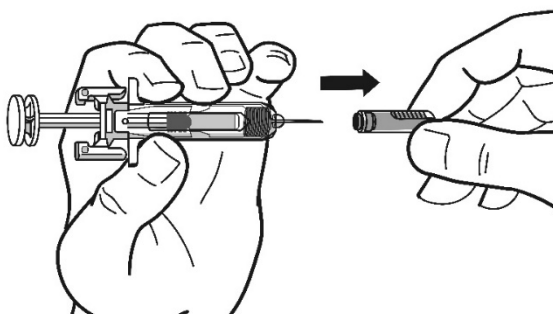
Noņemot adatas vāciņu, nepieskarieties virzulim.

Noņemiet adatas vāciņu (skatīt 5. attēlu)

- Kad esat sagatavojies veikt injekciju, turiet pilnšļirces korpusu vienā rokā.
- Noņemiet adatas vāciņu taisnā virzienā no adatas un pēc injekcijas to izmetiet. Šīs darbības laikā nepieskarieties virzulim.
- Pilnšļircē Jūs varat pamanīt gaisa burbuli, bet adatas galā – šķidruma pilienu. Abas šīs parādības ir normālas un nav jānovērš.
- Pēc adatas vāciņa noņemšanas nekavējoties injicējiet devu.

Nepieskarieties adatai, ne arī atļaujiet tai pieskarties jebkādai virsmai.

Neizmantojiet pilnšļirci, ja tā nokritusi pēc vāciņa noņemšanas. Šādā gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



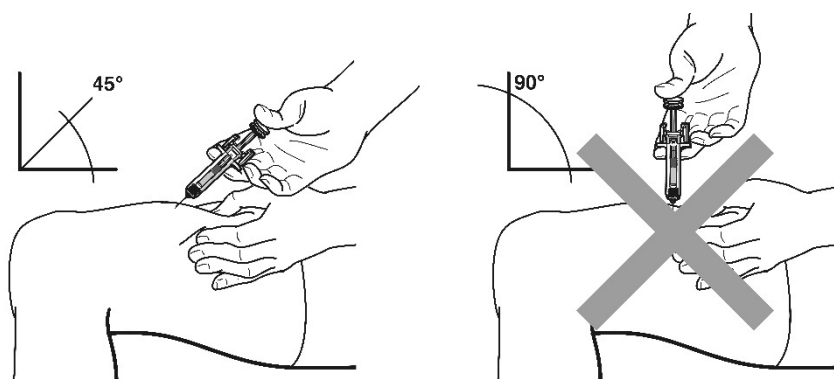
5. attēls.

Pilnšļirces novietojums pret injekcijas vietu

- Turiet pilnšļirces korpusu vienā rokā starp vidējo pirkstu un rādītājpirkstu un novietojiet īkšķi uz virzuļa galvas, bet ar otru roku maigi saspiediet iepriekš notīrīto ādas zonu. Turiet to cieši.
- Nekādā gadījumā neatvelciet virzuli.

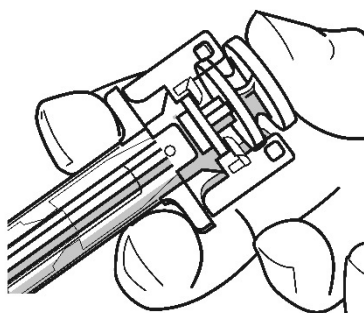
Injicējiet zāles

- Novietojiet adatu aptuveni 45° leņķī pret saspiesto ādu. Ar vienu un ātru kustību ieduriet adatu cauri ādai, cik tālu vien iespējams (skatīt 6. attēlu).



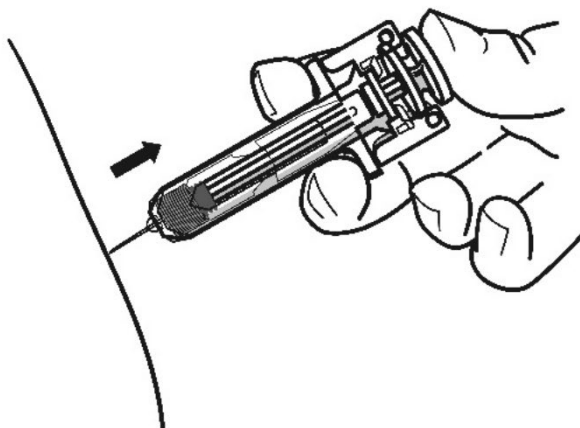
6. attēls.

- Ievadiet visas zāles, spiežot virzuli, līdz virzuļa galva pilnīgi atrodas starp adatu aizsargājošiem spārniņiem (skatīt 7. attēlu).



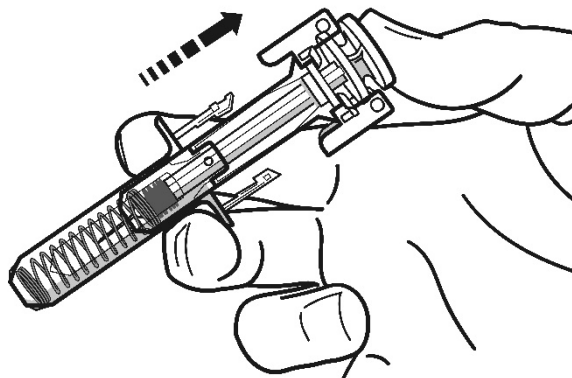
7. attēls.

- Kad virzulis ir nospiests līdz galam, turpinot turēt virzuļa galvu nospiestu, izņemiet adatu un atlaidiet ādu (skatīt 8. attēlu).



8. attēls.

- Lēnām noņemiet īkšķi no virzuļa galvas, ļaujot tukšajai pilnšļircei pārvietoties uz augšu, līdz adatas aizsargapvalks ir pārklājis visu adatu, kā parādīts 9. attēlā.



9. attēls.

4. Pēc injekcijas

Izmantojiet vates vai marles tamponu

- Injekcijas vietā var būt neliels daudzums asins vai šķidruma. Tas ir normāli.
- Jūs varat injekcijas vietai uz 10 sekundēm piespiest un turēt vates vai marles tamponu.
- Ja nepieciešams, injekcijas vietu Jūs varat pārklāt ar nelielu plāksteri. Neberzējiet ādu.

Izmetiet pilnšļirci (skatīt 10. attēlu)

- Nekavējoties izmetiet pilnšļirci asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā. Pārliecinieties, ka izmetat konteineru, kā norādījis ārsts vai medmāsa.

Nemēģiniet uzlikt vāciņu atpakaļ uz adatas.

Savas drošības un veselības, kā arī citu cilvēku drošības dēļ nekad nelietojiet pilnšļirci atkārtoti.

Ja Jums šķiet, ka injekcijas laikā kaut kas ir noticis nepareizi, vai arī neesat par to pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



10. attēls.