

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a noilor informații privind siguranța. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gotenfia 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută de 0,5 ml conține golimumab\* 50 mg.

\*Anticorp monoclonal umanizat de tip IgG1κ produs într-o linie de celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN recombinant.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml conține 0,2 mg de polisorbata 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție)

Soluția este limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben deschis.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Poliartrita reumatoidă (PR)

Gotenfia, în asociere cu metotrexat (MTX), este recomandat în:

- tratamentul poliartritei reumatoide active aflate în stadii moderate până la severe, la adulți la care răspunsul la tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), inclusiv MTX, a fost inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active aflate în stadii severe, la adulți care nu au fost tratați anterior cu MTX.

Golimumab, în asociere cu MTX, scade rata de progresie a leziunilor distructive de la nivel articular, conform determinărilor radiologice și ameliorează capacitatea fizică.

#### Artrita juvenilă idiopatică

##### *Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară (AJIp)*

Gotenfia administrat în asociere cu MTX este indicat pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice poliarticulare la copii cu vârsta de 2 ani și peste, care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX.

#### Artrita psoriazică (APs)

Gotenfia, administrat singur sau în asociere cu MTX, este recomandat în tratamentul artritei psoriazice active și progresive, la adulții la care răspunsul la tratamentul anterior cu MARMB a fost inadecvat. Golimumab determină scăderea ratei de progresie a afectării articulațiilor extremităților, conform determinărilor radiologice, la pacienți cu subtipurile poliarticulare simetrice ale afecțiunii (vezi pct. 5.1) și ameliorează capacitatea fizică.

#### Spondiloartrita axială

##### *Spondilita anchilozantă (SA)*

Gotenfia este indicat în tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă activă severă care au avut un răspuns inadecvat la terapia convențională.

##### *Spondiloartrita axială non-radiografică (SpAax-nr)*

Gotenfia este indicat în tratamentul pacienților adulți cu spondiloartrită axială activă severă non-radiografică, cu semne obiective de inflamație, așa cum indică valorile crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau rezonanța magnetică nucleară (RMN), care au prezentat un răspuns inadecvat sau intoleranță la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

#### Colita ulcerativă (CU)

Gotenfia este recomandat în tratamentul colitei ulcerative active, moderată până la severă, la pacienții adulți care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia convențională incluzând corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), sau care prezintă intoleranță sau contraindicații medicale pentru astfel de tratamente.

## **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către medici specialiști reumatologi, cu experiență în diagnosticul și tratamentul poliartritei reumatoide, artritei juvenile idiopatice poliarticulare, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondiloartritei axiale non-radiografice sau colitei ulcerative. Pacienții tratați cu Gotenfia trebuie să primească Cardul Pacientului.

#### Doze

##### *Poliartrita reumatoidă*

Gotenfia 50 mg administrat o dată pe lună, în aceeași zi a fiecărei luni. Gotenfia trebuie administrat concomitent cu MTX.

##### *Artrita psoriazică, spondilita anchilozantă sau spondiloartrita axială non-radiografică*

Gotenfia 50 mg administrat o dată pe lună, în aceeași zi a fiecărei luni.

Pentru toate indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic se obține de obicei în 12 până la 14 săptămâni de tratament (după 3-4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată la pacienții care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic în această perioadă de timp.

Pacienți cu greutate corporală mai mare de 100 kg

Pentru toate indicațiile de mai sus, la pacienții cu PR, APs, SA sau SpAax-nr a căror greutate corporală depășește 100 kg și la care nu se obține un răspuns clinic adecvat după 3 sau 4 doze, poate fi luată în considerare creșterea dozei de golimumab la 100 mg o dată pe lună, ținând cont de riscul crescut pentru anumite reacții adverse grave în cazul dozei de 100 mg comparativ cu cel al dozei de 50 mg (vezi pct. 4.8). Continuarea tratamentului trebuie reevaluată la pacienții care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic după ce li s-au administrat 3 sau 4 doze suplimentare de 100 mg.

##### *Colita ulcerativă*

Pacienți cu greutate corporală mai mică de 80 kg

Gotenfia administrat ca o doză inițială de 200 mg, urmată de 100 mg la săptămâna 2. Pacienților care prezintă un răspuns adecvat trebuie să li se administreze 50 mg la săptămâna 6 și ulterior la fiecare 4 săptămâni. Pacienții care prezintă un răspuns inadecvat pot beneficia în continuare de administrarea a 100 mg la săptămâna 6 și ulterior la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu greutate corporală mai mare sau egală cu 80 kg  
Gotenfia administrat în doză inițială de 200 mg, urmată de 100 mg la săptămâna 2, și după aceea câte 100 mg la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1).

În timpul tratamentului de întreținere, corticosteroizii se pot întrerupe treptat conform recomandărilor din ghidurile de practică medicală.

Datele disponibile sugerează că, de obicei, răspunsul clinic este obținut în 12 până la 14 săptămâni de tratament (după 4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul pacienților care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic în această perioadă de timp.

### Omiterea unei doze

Dacă un pacient uită să își administreze injecția cu Gotenfia la data planificată, doza omisă trebuie să fie injectată imediat după ce pacientul își aduce aminte. Pacienții trebuie instruiți să nu își injecteze o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Doza următoare trebuie să fie administrată conform următoarelor instrucțiuni:

- dacă administrarea a întârziat mai puțin de 2 săptămâni, pacientul trebuie să injecteze doza omisă și să rămână pe schema de tratament inițială.
- dacă administrarea a întârziat mai mult de 2 săptămâni, pacientul trebuie să injecteze doza omisă și trebuie stabilită o nouă schemă de tratament de la data acestei injectări.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Persoane vârstnice ( $\geq 65$ ani)*

Nu este necesară ajustarea dozelor la vârstnici.

#### *Insuficiență renală și hepatică*

Golimumab nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți. Nu se pot face recomandări privind doza.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea administrării golimumab la pacienții cu vârsta mai mică de 18 ani pentru alte indicații decât AJIp nu au fost stabilite.

#### *Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară*

Gotenfia 50 mg administrat o dată pe lună, în aceeași zi în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg.

Nu există o formă farmaceutică pentru Gotenfia care să permită administrarea unei doze de 45 mg/0,45 ml copiilor cu artrită juvenilă idiopatică poliarticulară care cântăresc mai puțin de 40 kg.

Prin urmare, nu este posibil să se administreze Gotenfia pacienților care necesită o doză de 45 mg/0,45 ml. Dacă este necesară o doză de 45 mg/0,45 ml, trebuie utilizat un alt medicament cu golimumab.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este de obicei obținut în 12 până la 14 săptămâni de tratament (după 3-4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reevaluată la copiii care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic în această perioadă de timp.

### Mod de administrare

Gotenfia este pentru administrare subcutanată. După o instruire corespunzătoare privind tehnica injecției subcutanate, pacienții își pot administra singuri injecția dacă medicul consideră ca este

adecvat, fiind supravegheați medical, la nevoie. Pacienții trebuie instruiți să injecteze toată cantitate de Gotenfia, așa cum prevăd instrucțiunile detaliate de administrare din prospect. Dacă sunt necesare mai multe injecții, acestea trebuie administrate în regiuni diferite ale corpului.

Pentru instrucțiuni privind administrarea, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tuberculoza activă (TBC) sau alte infecții severe precum sepsisul și infecțiile oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficiența cardiacă moderată sau severă (clasa III/IV clasificarea NYHA) (vezi pct. 4.4).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul de lot al medicamentului administrat trebuie să fie înregistrate clar.

#### Infecții

Pacienții trebuie monitorizați atent în vederea depistării infecțiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul și după tratamentul cu golimumab. Deoarece eliminarea golimumab poate dura până la 5 luni, monitorizarea trebuie continuată în toată această perioadă. Dacă pacientul dezvoltă o infecție gravă sau sepsis, tratamentul cu golimumab nu trebuie continuat (vezi pct. 4.3).

Golimumab nu trebuie administrat pacienților cu o infecție activă și semnificativă clinic. Atunci când golimumab urmează să fie administrat pacienților cu infecții cronice sau istoric de infecții recurente, sunt necesare precauții speciale. Pacienții trebuie informați și instruiți să evite expunerea la factori de risc potențiali pentru infecții, după cum este necesar.

Pacienții care iau blocante ale TNF sunt mai sensibili la infecții grave.

În cazul pacienților tratați cu golimumab au fost raportate infecții bacteriene (care includ sepsis și pneumonie), micobacteriene (care includ TBC), fungice invazive și oportuniste, inclusiv cazuri letale. Unele dintre aceste infecții grave au apărut la pacienți tratați concomitent cu imunosupresoare care, alături de boala lor subiacentă, îi poate predispute la infecții. Pacienții la care apare o infecție nouă în timpul tratamentului cu golimumab, trebuie monitorizați atent și trebuie supuși unei evaluări diagnostice complete. Administrarea golimumab trebuie întreruptă dacă un pacient dezvoltă o nouă infecție gravă sau sepsis, pentru care trebuie să fie inițiată terapie antimicrobiană sau antifungică adecvată, care continuă până când infecția este controlată.

În cazul pacienților care au locuit sau au călătorit în regiuni unde infecțiile fungice invazive precum histoplasmoza, coccidioidomicoza sau blastomicoza sunt endemice, beneficiile și riscurile tratamentului cu golimumab trebuie evaluate cu atenție înainte de inițierea acestui tratament. La pacienții cu risc tratați cu golimumab, trebuie suspectată o infecție fungică invazivă dacă aceștia dezvoltă o afecțiune sistemică gravă. Dacă este posibil, diagnosticul și administrarea tratamentului antifungic empiric la acești pacienți trebuie recomandat împreună cu un medic infecționist cu expertiză în îngrijirea pacienților cu infecții fungice invazive.

#### Tuberculoza

La pacienții tratați cu golimumab s-au raportat cazuri de tuberculoză. Trebuie subliniat faptul că în majoritatea acestor raportări tuberculoza a fost extrapulmonară, fie sub formă de boală localizată fie de boală diseminată.

Înainte de începerea tratamentului cu golimumab, toți pacienții trebuie evaluați, atât pentru depistarea tuberculozei active cât și pentru tuberculoza inactivă (latentă). Această evaluare trebuie să includă un istoric medical detaliat cu istoricul personal patologic de tuberculoză, sau posibile contacte anterioare cu pacienți cu tuberculoză și tratamente imunosupresoare în trecut și/sau în prezent. La toți pacienții trebuie efectuate teste screening adecvate, cum sunt testarea cutanată la tuberculină, testarea sângelui și radiografia toracică (urmați recomandările locale). Se recomandă ca aceste teste să fie înregistrate în Cardul Pacientului. Se amintește medicilor prescriptori de riscul rezultatelor fals negative la testarea cutanată la tuberculină, în special la pacienții cu afecțiuni severe sau imunocompromiși.

Tratamentul cu golimumab nu trebuie inițiat dacă este diagnosticată tuberculoza activă (vezi pct. 4.3).

Dacă se suspectează tuberculoza latentă, trebuie solicitat consultul unui medic cu expertiză în tratamentul tuberculozei. În toate situațiile descrise mai jos, raportul beneficiu/risc al tratamentului cu golimumab trebuie evaluat foarte atent.

Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă (latentă), tratamentul pentru tuberculoză latentă trebuie inițiat cu medicamente antituberculoase înainte de începerea tratamentului cu golimumab, conform recomandărilor din ghidurile de diagnostic și tratament locale.

La pacienții care au factori de risc pentru tuberculoză numeroși sau semnificativi și la care testul pentru tuberculoză latentă a fost negativ, tratamentul antituberculos trebuie avut în vedere înainte de inițierea terapiei cu golimumab. De asemenea, utilizarea tratamentului antituberculos trebuie avută în vedere înainte de inițierea terapiei cu golimumab în cazul pacienților cu istoric de tuberculoză latentă sau activă la care nu poate fi confirmată o schemă de tratament adecvată.

Au fost diagnosticate cazuri de tuberculoză activă la pacienți tratați cu golimumab în timpul tratamentului sau după tratamentul pentru tuberculoză latentă. Pacienții cărora li se administrează golimumab trebuie să fie atent monitorizați pentru semne și simptome de tuberculoză activă, inclusiv pacienții cu rezultat negativ pentru tuberculoză latentă, pacienții aflați în timpul tratamentului pentru tuberculoză latentă sau pacienții care au fost tratați anterior pentru tuberculoză.

Toți pacienții trebuie instruiți să se adreseze medicului la apariția unor semne/simptome sugestive pentru tuberculoză (de exemplu tuse persistentă, cașexie/scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu golimumab.

### Reactivarea hepatitei virale B

Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienți purtători cronici ai acestui virus (adică pozitivi pentru antigenul de suprafață), tratați cu un antagonist al TNF, care include golimumab. Unele cazuri au avut evoluție letală.

Înainte de inițierea tratamentului cu golimumab, pacienții trebuie testați pentru infecție cu virus hepatitic B (VHB). Pacienții testați pozitiv pentru infecția cu VHB trebuie examinați de către un medic infecționist cu expertiză în tratamentul hepatitei B.

Purtătorii de VHB care au nevoie de tratament cu golimumab trebuie monitorizați atent pentru semne și simptome de infecție activă cu VHB pe toată durata tratamentului și ulterior mai multe luni după terminarea tratamentului. Nu sunt disponibile date adecvate privind pacienții tratați, care sunt purtători de VHB, cu antivirale în asociere cu antagoniști de TNF, pentru prevenirea reactivării infecției cu VHB. La pacienții la care infecția cu VHB se reactivează, administrarea golimumab trebuie oprită și trebuie început un tratament antiviral eficient și terapie de susținere adecvată.

### Neoplazii și tulburări limfoproliferative

Nu se cunoaște rolul potențial al tratamentului cu blocante ale TNF în apariția unor neoplazii. Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclusă posibilitatea de apariție a limfoamelor, leucemiei sau a altor

neoplazii la pacienții tratați cu antagoniști de TNF. Atunci când este luată în considerare administrarea tratamentului cu blocante de TNF la pacienți cu istoric de neoplazii sau continuarea tratamentului la pacienți la care au apărut neoplazii, sunt necesare precauții speciale.

#### *Neoplazia la copii și adolescenți*

Neoplaziile, unele letale, au fost raportate la copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârsta de până la 22 de ani) tratați cu medicamente blocante ale TNF (inițierea tratamentului la o vârstă  $\leq$  de 18 ani), în perioada ulterioară punerii pe piață. Aproximativ jumătate din aceste cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au fost reprezentate de diferite neoplazii, inclusiv unele rare asociate de obicei cu imunosupresia. Riscul apariției patologiei neoplazice la copii și adolescenți tratați cu medicamente blocante ale TNF nu poate fi exclus.

#### *Limfom și leucemie*

În secțiunile controlate ale studiilor clinice efectuate cu toate blocantele TNF, care includ golimumab, s-au observat mai multe cazuri de limfoame în rândul pacienților cărora li s-a administrat tratament anti-TNF, comparativ cu grupul de control. În timpul studiilor clinice de fază IIb și III cu golimumab în PR, APs și SA, incidența limfomului în grupul pacienților tratați cu golimumab a fost mai mare decât cea așteptată în populația generală. Au fost raportate cazuri de leucemie la pacienții tratați cu golimumab. Există un risc crescut, cunoscut, de apariție a limfomului și leucemiei la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie cronică de lungă durată, intens activă, care complică estimarea riscului.

După punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT) la pacienții tratați cu alte blocante TNF (vezi pct. 4.8). Acest tip rar de limfom cu celule T are o evoluție foarte agresivă și este de obicei letal. Majoritatea cazurilor au apărut la adolescenți și adulți tineri de sex masculin, aproape toate la tratament concomitent cu azatioprină (AZA) sau 6 mercaptopurină (6-MP) pentru boli inflamatorii intestinale. Riscul potențial al asocierii de AZA sau 6 MP și golimumab trebuie să fie analizat cu atenție. Riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu blocante TNF nu poate fi exclus.

#### *Neoplazii altele decât limfomul*

În secțiunile controlate ale studiilor clinice de fază IIb și III cu golimumab în PR, APs, SA și CU, incidența neoplaziilor altele decât limfomul (cu excepția neoplaziei cutanate alta decât melanomul) a fost similară în grupul tratat cu golimumab și în grupul de control.

#### *Displazia de colon/carcinom*

Nu se cunoaște dacă tratamentul cu golimumab influențează riscul de apariție a displaziei sau cancerului de colon. Toți pacienții care prezintă colită ulcerativă cu risc crescut de displazie sau carcinom de colon (de exemplu, pacienți cu colită ulcerativă cronică sau colangită sclerozantă primară) sau cu istoric de displazie sau carcinom de colon trebuie supuși screeningului pentru displazie la intervale regulate înainte de tratament sau pe durata bolii lor. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie și biopsie, conform recomandărilor din ghidurile de diagnostic și tratament locale. La pacienții cu displazie nou diagnosticată, tratați cu golimumab, trebuie evaluate cu atenție riscurile și beneficiile tratamentului pentru fiecare pacient în parte și trebuie analizat dacă este necesară continuarea tratamentului.

Într-un studiu clinic explorator, care a evaluat utilizarea golimumab la pacienți cu astm bronșic sever persistent, au fost raportate mai multe neoplazii la pacienții tratați cu golimumab comparativ cu pacienții din grupul de control (vezi pct. 4.8). Semnificația acestei descoperiri este necunoscută.

Într-un studiu clinic explorator care a evaluat utilizarea unui alt medicament anti-TNF, infliximab, la pacienți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) moderată sau severă, au fost raportate mai multe neoplazii, mai ales la nivelul plămânilor sau la nivelul capului și gâtului, la pacienții tratați cu infliximab comparativ cu cei din grupul de control. Toți pacienții au avut un istoric de mari fumători. De aceea, este necesară prudență la pacienții cu BPOC care utilizează orice fel de antagonist TNF, precum și în cazul pacienților cu risc crescut de cancer care au fost mari fumători.

### Neoplazii cutanate

Apariția melanomului și a carcinomului cu celule Merkel au fost raportate la pacienții tratați cu medicamente blocante ale TNF, care includ golimumab (vezi pct. 4.8). Examinarea periodică a pielii este recomandată, în mod special la pacienții cu factori de risc pentru cancerul de piele.

### Insuficiența cardiacă congestivă (ICC)

În cazul utilizării blocantelor TNF, care includ golimumab, au fost raportate cazuri de agravare a insuficienței cardiace congestive (ICC) și cazuri nou apărute de ICC. Unele cazuri au avut o evoluție letală. Într-un studiu clinic cu un alt antagonist de TNF, a fost observată agravarea insuficienței cardiace congestive și creșterea mortalității din cauza ICC. Golimumab nu a fost studiat la pacienți cu ICC. Golimumab trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II clasificarea NYHA). Pacienții trebuie monitorizați atent și tratamentul cu golimumab trebuie întrerupt la pacienții care dezvoltă simptome noi sau agravate de insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.3).

### Reacții neurologice

Utilizarea blocantelor TNF, care includ golimumab, s-a asociat cu cazuri noi apărute sau exacerbarea simptomelor clinice și/sau a modificărilor radiologice de afecțiuni demielinizante ale sistemului nervos central, care includ scleroză multiplă și tulburări de demielinizare periferică. La pacienții cu afecțiuni demielinizante pre-existente sau debut recent, beneficiile și riscurile tratamentului anti-TNF trebuie evaluate atent înainte de inițierea tratamentului cu golimumab. Dacă apar aceste tulburări, trebuie luată în considerare întreruperea administrării golimumab (vezi pct. 4.8).

### Intervenții chirurgicale

Datele privind siguranța obținute în urma tratamentului cu golimumab la pacienți cărora li s-a efectuat anterior o intervenție chirurgicală, inclusiv artroplastie, sunt limitate. Timpul lung de înjumătățire plasmatică trebuie luat în considerare dacă este planificată o intervenție chirurgicală. Un pacient care trebuie operat în timpul tratamentului cu golimumab trebuie monitorizat atent pentru depistarea infecțiilor și trebuie luate măsurile adecvate.

### Imunosupresie

Există posibilitatea ca blocantele TNF, care includ golimumab, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor și neoplaziilor, deoarece TNF mediază inflamația și modulează răspunsul imun celular.

### Afecțiuni autoimune

Deficitul relativ de TNF $\alpha$  cauzat de tratamentul anti-TNF poate duce la inițierea unui proces autoimun. Dacă un pacient dezvoltă simptome sugestive pentru un sindrom asemănător lupusului după tratamentul cu golimumab și este pozitiv pentru anticorpi anti-ADN dublu catenar, tratamentul cu golimumab trebuie oprit (vezi pct. 4.8).

### Reacții hematologice

Au existat raportări de pancitopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică și trombocitopenie la pacienții tratați cu blocante ale TNF, care includ golimumab. Toți pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat îngrijire medicală dacă dezvoltă semne sau simptome sugestive de discrie sanguină (de exemplu febră persistentă, echimoze, hemoragii, paloare). Întreruperea tratamentului cu golimumab trebuie luată în considerare la pacienți cu anomalii hematologice semnificative diagnosticate.

### Administrarea în asociere a antagoniștilor TNF și anakinra

În studiile clinice în care anakinra a fost utilizată în asociere cu un alt blocant al TNF, etanercept, s-au observat infecții grave și neutropenie fără niciun beneficiu clinic suplimentar. Datorită caracterului evenimentelor adverse observate în timpul acestei terapii asociate, toxicități similare se pot înregistra și în urma asocierii altor blocante ale TNF cu anakinra. Asocierea dintre golimumab și anakinra nu este recomandată.

#### Administrarea în asociere a antagoniștilor TNF și abatacept

În studiile clinice, administrarea concomitentă a antagoniștilor de TNF și a abatacept s-a asociat cu un risc crescut de infecții, inclusiv infecții grave, comparativ cu administrarea antagoniștilor TNF în monoterapie, fără creșterea beneficiilor clinice. Asocierea dintre golimumab și abatacept nu este recomandată.

#### Administrarea concomitentă cu alte terapii biologice

Nu există informații suficiente cu privire la utilizarea concomitentă a golimumab cu alte terapii biologice utilizate pentru a trata aceleași afecțiuni precum golimumab. Utilizarea concomitentă a golimumab cu aceste medicamente biologice nu este recomandată datorită posibilității creșterii riscului de infecție, precum și alte interacțiuni farmacologice potențiale.

#### Schimbarea între terapiile biologice MARMB

Se recomandă prudență, iar pacienții trebuie să fie monitorizați în continuare când se înlocuiește un medicament biologic cu altul (molecule diferite sau mecanisme de acțiune diferite), deoarece suprapunerea activității biologice poate crește și mai mult riscul de evenimente adverse, inclusiv de infecție.

#### Vaccinuri/agenți infecțioși terapeutici

Pacienților tratați cu golimumab li se pot administra concomitent vaccinuri, cu excepția vaccinurilor cu virusuri vii inactivate (vezi pct. 4.5 și 4.6). La pacienții care primesc tratament anti-TNF, datele disponibile sunt limitate privind răspunsul imunologic la vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii inactivate, sau transmiterea secundară a infecției prin vaccinurile cu virusuri vii inactivate. Utilizarea de vaccinuri cu virusuri vii inactivate poate conduce la infecții clinice, inclusiv la infecții diseminate.

Utilizarea altor agenți infecțioși terapeutici, cum sunt bacteriile vii atenuate (de exemplu, instilații cu BCG a vezicii urinare pentru tratamentul cancerului) pot conduce la infecții clinice, inclusiv la infecții diseminate. Se recomandă ca agenții infecțioși terapeutici să nu fie administrați concomitent cu golimumab.

#### Reacții alergice

În experiența după punerea pe piață, după administrarea de golimumab au fost raportate reacții sistemice grave de hipersensibilizare (care au inclus reacții anafilactice). Unele dintre aceste reacții au apărut după prima administrare de golimumab. Dacă se produce o reacție anafilactică sau o altă reacție alergică gravă, administrarea golimumab trebuie oprită imediat și trebuie inițiat tratamentul adecvat.

#### *Sensibilitate la latex*

Capacul protector al acului de la seringă preumplută este fabricat din cauciuc natural uscat care conține latex și poate cauza reacții alergice la persoane sensibile la latex.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Persoane vârstnice ( $\geq 65$ ani)*

În studiile de fază III privind PR, APs, SA și CU, nu au fost observate diferențe globale între pacienții cu vârsta de minim 65 ani tratați cu golimumab și cei mai tineri, privind evenimentele adverse (EA), evenimentele adverse grave și infecțiile grave. Totuși, este necesară prudență în timpul tratamentului

persoanelor vârstnice și trebuie acordată atenție specială apariției infecțiilor. În studiul SpAax-nr nu au fost incluși pacienți cu vârsta de 45 ani și peste.

#### *Insuficiență renală și hepatică*

Nu s-au desfășurat studii specifice cu golimumab la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică. Golimumab trebuie utilizat cu precauție la persoane cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

#### *Copii și adolescenți*

##### Vaccinări

Dacă este posibil, se recomandă ca înainte de inițierea tratamentului cu golimumab pacienții copii și adolescenți să fie imunizați cu toate vaccinurile din schema de vaccinare adusă la zi, respectând recomandările din ghidurile de vaccinare actualizate (vezi mai sus Vaccinuri/agenți infecțioși terapeutici).

##### Excipienți

Acest medicament conține 0,1 mg de polisorbitat 80 în fiecare seringă preumplută, care este echivalent cu 0,2 mg/ml. Polisorbitați pot cauza reacții alergice.

##### Posibile erori de medicație

Gotenfia este autorizat sub formă de injecții cu concentrații de 50 mg și 100 mg pentru administrare subcutanată. Pentru administrarea dozei corecte este important să fie utilizată concentrația corectă așa cum este indicat în modul de administrare (vezi pct. 4.2). Se recomandă atenție pentru alegerea concentrației corecte, pentru a evita ca pacienții să primească tratament cu doze mai mari sau mai mici.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

##### Utilizarea în asociere cu alte terapii biologice

Utilizarea golimumab în asociere cu alte terapii biologice utilizate pentru a trata aceleași afecțiuni ca golimumab, cum ar fi anakinra și abacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

##### Vaccinuri vii/agenți infecțioși terapeutici

Vaccinurile cu virusuri vii inactivate nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu golimumab (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Agenții infecțioși terapeutici nu trebuie administrați concomitent cu golimumab (vezi pct. 4.4).

##### Metotrexat

Deși utilizarea concomitentă cu MTX duce la obținerea unor concentrații through minime la starea de echilibru mai mari de golimumab la pacienții cu PR, APs sau SA, datele disponibile nu indică necesitatea ajustării dozelor de golimumab sau MTX (vezi pct. 5.2).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive adecvate pentru a preveni sarcina, și să continue utilizarea acestora timp de 6 luni după ultimul tratament cu golimumab.

##### Sarcina

Există un număr moderat (aproximativ 400) de sarcini expuse la golimumab colectate prospectiv, care au avut ca rezultat nașcuți vii cu rezultate cunoscute, care a inclus 220 sarcini expuse în timpul primului trimestru. În cadrul unui studiu populațional desfășurat în Europa de Nord, care a inclus 131 sarcini (și 134 sugari), au existat 6/134 (4,5%) evenimente de anomalii congenitale majore în urma expunerii *in utero* la golimumab față de 599/10823 (5,5%) evenimente pentru terapia sistemică non-biologică comparativ cu 4,6% în cadrul populației generale a studiului. Riscul relativ RR ajustat cu factorii de confuzie a fost 0,79 (ÎI 95% 0,35-1,81) pentru golimumab față de terapia sistemică non-biologică și respectiv 0,95 (ÎI 95% 0,42-2,16) pentru golimumab față de populația generală.

Din cauza inhibării TNF, golimumab administrat în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal la nou-născut. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Experiența clinică disponibilă este limitată. Golimumab trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar.

Golimumab traversează placenta. În urma tratamentului cu anticorpi monoclonali blocați ai TNF în timpul sarcinii, anticorpii au fost detectați timp de până la 6 luni în serul sugarilor ai căror mame au utilizat tratamentul. Prin urmare, acești sugari pot prezenta risc crescut de infecție. Administrarea de vaccinuri cu virusuri vii inactivate la copiii care au fost expuși la golimumab *in utero* nu este recomandată timp de 6 luni de la ultima injecție cu golimumab administrată mamei în timpul sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.5).

#### Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă golimumab se excretă în laptele matern sau după ingestie trece în circulația sistemică. S-a demonstrat că golimumab trece în lapte la maimuță și deoarece imunoglobulinele umane sunt excretate în lapte, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu golimumab și cel puțin 6 luni după aceea..

#### Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii cu golimumab privind fertilitatea la animale. Un studiu privind fertilitatea, efectuat la șoarece, cu un anticorp analog care inhibă selectiv activitatea funcțională a TNF $\alpha$ , nu a evidențiat niciun efect relevant asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Golimumab are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, după administrarea Golimfii poate apărea amețeala (vezi pct. 4.8).

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR, APs, SA, SpAax-nr și CU, cea mai frecventă reacție adversă (RA) a fost infecția căilor respiratorii superioare, raportată la 12,6% dintre pacienții tratați cu golimumab comparativ cu 11,0% la pacienții din lotul de control. Cele mai grave RA raportate pentru golimumab sunt infecțiile grave (care includ sepsis, pneumonie, TBC, infecții fungice invazive și oportuniste), afecțiunile demielinizante, reactivarea VHB, ICC, procesele autoimune (sindromul asemănător lupusului), reacțiile hematologice, hipersensibilitatea sistemică gravă (care include reacția anafilactică), vasculita, limfomul și leucemia (vezi pct. 4.4).

#### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

RA pentru golimumab observate în studiile clinice și din raportările de după punerea pe piață, sunt prezentate în Tabelul 1. În cadrul clasificării pe organe, aparate și sisteme, RA sunt prezentate

conform frecvenței de apariție, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1**  
**Listare tabelară a RA**

| <b>Clasificarea MedDRA pe organe, aparate și sisteme</b>                | <b>Frecvență</b>          | <b>Reacții adverse</b>                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecții și infestări                                                   | Foarte frecvente:         | Infecții ale căilor respiratorii superioare (rinofaringita, faringita, laringita și rinita)                                                                                                                                                            |
|                                                                         | Frecvente:                | Infecții bacteriene (cum este celulita), infecții ale căilor respiratorii inferioare (pneumonie), infecții virale (cum este gripa și herpesul), bronșită, sinuzită, infecții fungice superficiale, abces.                                              |
|                                                                         | Mai puțin frecvente:      | Sepsis (include șocul septic), pielonefrită.                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                         | Rare:                     | Tuberculoză, infecții oportuniste (cum sunt infecții fungice invazive [histoplasmoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză], infecții bacteriene, cu micobacterii atipice și protozoare) reactivarea hepatitei B, artrită bacteriană, bursită infecțioasă. |
| Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) | Mai puțin frecvente:      | Neoplasme (de exemplu neoplaziile cutanate, carcinomul spinocelular și nevul melanocitic)                                                                                                                                                              |
|                                                                         | Rare:                     | Limfom, leucemie, melanom, carcinom cu celule Merkel.                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                         | Cu frecvență necunoscută: | Limfom hepatosplenic cu celule T*, Sarcom Kaposi.                                                                                                                                                                                                      |
| Tulburări hematologice și limfatice                                     | Frecvente:                | Leucopenie (include neutropenie), anemie.                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                         | Mai puțin frecvente:      | Trombocitopenie, pancitopenie.                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                         | Rare:                     | Anaemie aplastică, agranulocitoză.                                                                                                                                                                                                                     |
| Tulburări ale sistemului imunitar                                       | Frecvente:                | Reacții alergice (bronhospasm, hipersensibilitate, urticare), reacție pozitivă la autoanticorpi.                                                                                                                                                       |
|                                                                         | Rare:                     | Reacții sistemice severe de hipersensibilizare (include reacție anafilactică), vasculită (sistemică), sarcoidoză.                                                                                                                                      |
| Tulburări endocrine                                                     | Mai puțin frecvente:      | Tulburări tiroidiene (de exemplu hipotiroidism, hipertiroidism și gușă).                                                                                                                                                                               |
| Tulburări metabolice și de nutriție                                     | Mai puțin frecvente:      | Creșterea valorilor glicemiei, creșterea valorilor lipidelor.                                                                                                                                                                                          |
| Tulburări psihice                                                       | Frecvente:                | Depresie, insomnie.                                                                                                                                                                                                                                    |
| Tulburări ale sistemului nervos                                         | Frecvente:                | Amețeală, cefalee, paretezii.                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                         | Mai puțin frecvente:      | Tulburări de echilibru.                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                         | Rare:                     | Afecțiuni demielinizante (centrale și periferice), disgeuzie.                                                                                                                                                                                          |
| Tulburări oculare                                                       | Mai puțin frecvente:      | Tulburări vizuale (de exemplu vedere încețoșată și scăderea acuității vizuale), conjunctivită, alergii oculare (de exemplu prurit și iritație).                                                                                                        |
| Tulburări cardiace                                                      | Mai puțin frecvente:      | Aritmie, tulburări ischemice ale arterelor coronare.                                                                                                                                                                                                   |

| <b>Clasificarea MedDRA pe organe, aparate și sisteme</b>            | <b>Frecvență</b>          | <b>Reacții adverse</b>                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | Rare:                     | Insuficiență cardiacă congestivă (cu debut nou sau agravată).                                                                                                                               |
| Tulburări vasculare                                                 | Frecvente:                | Hipertensiune arterială.                                                                                                                                                                    |
|                                                                     | Mai puțin frecvente:      | Tromboză (de exemplu tromboză venoasă profundă și aortică), bufeuri.                                                                                                                        |
|                                                                     | Rare:                     | Fenomen Raynaud.                                                                                                                                                                            |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale                    | Frecvente:                | Astm bronșic și simptome asociate (de exemplu wheezing și hiperactivitate bronșică).                                                                                                        |
|                                                                     | Mai puțin frecvente:      | Boală pulmonară interstițială.                                                                                                                                                              |
| Tulburări gastro-intestinale                                        | Frecvente:                | Dispepsie, durere gastro-intestinală și abdominală, greață, tulburări inflamatorii gastro-intestinale (cum sunt gastrită și colită), stomatită.                                             |
|                                                                     | Mai puțin frecvente:      | Constipație, boală de reflux gastroesofagian.                                                                                                                                               |
| Tulburări hepatobiliare                                             | Frecvente:                | Valori crescute ale alanin-aminotransferazei, valori crescute ale aspartat-aminotransferazei.                                                                                               |
|                                                                     | Mai puțin frecvente:      | Colelitiază, tulburări hepatice.                                                                                                                                                            |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat                      | Frecvente:                | Prurit, erupții cutanate tranzitorii, alopecie, dermatită.                                                                                                                                  |
|                                                                     | Mai puțin frecvente:      | Reacții cutanate buloase, psoriazis (nou apărut sau agravarea psoriazisului preexistent palmo-plantar și pustulos), urticarie.                                                              |
|                                                                     | Rare:                     | Reacții lichenoide, Exfoliere a pielii, vasculită (cutanată).                                                                                                                               |
|                                                                     | Cu frecvență necunoscută: | Agravarea simptomelor de dermatomiozită.                                                                                                                                                    |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv            | Rare:                     | Sindrom asemănător lupusului.                                                                                                                                                               |
| Tulburări renale și ale căilor urinare                              | Rare:                     | Tulburări ale vezicii biliare, tulburări renale.                                                                                                                                            |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului                         | Mai puțin frecvente:      | Afecțiuni ale sânului, tulburări menstruale.                                                                                                                                                |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare            | Frecvente:                | Febră, astenie, reacții la locul injecției (de exemplu eritem la locul injecției, urticarie, indurație, durere, echimoze, prurit, iritație și parestezii), disconfort la nivelul toracelui. |
|                                                                     | Rare:                     | Afectarea procesului de vindecare.                                                                                                                                                          |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | Frecvente:                | Fracturi osoase.                                                                                                                                                                            |

\* Observată în cazul altor blocante ale TNF.

Pe parcursul acestei secțiuni, valoarea mediană a perioadei de urmărire (aproximativ 4 ani) este prezentată, în general, pentru toate utilizările golimumab. Atunci când administrarea golimumab este descrisă în funcție de doză, valoarea mediană a perioadei de urmărire variază (aproximativ 2 ani pentru doza de 50 mg, aproximativ 3 ani pentru doza de 100 mg) deoarece este posibil ca pacienții să fi schimbat o doză cu cealaltă.

## Descrierea de reacții adverse selectate

### *Infecții*

În perioada controlată a studiilor pivot, infecția căilor respiratorii superioare a fost cea mai frecventă reacție adversă raportată la 12,6% dintre pacienții tratați cu golimumab (incidență la 100 de pacienți-ani: 60,8; Î 95%: 55,0, 67,1), comparativ cu 11,0% dintre pacienții din grupul de control (incidență la 100 de pacienți-ani: 54,5; Î 95%: 46,1, 64,0). În secțiunile controlate și necontrolate ale studiilor cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 4 ani, incidența la 100 de pacienți-ani a infecțiilor căilor respiratorii superioare a fost de 34,9 evenimente; Î 95%: 33,8, 36,0 la pacienții tratați cu golimumab.

În perioada controlată a studiilor pivot s-au înregistrat infecții la 23,0% dintre pacienții tratați cu golimumab (incidență la 100 pacienți-ani: 132,0; Î 95%: 123,3, 141,1), comparativ cu 20,2% dintre pacienții din grupul de control (incidență la 100 pacienți-ani: 122,3; Î 95%: 109,5, 136,2). În secțiunile controlate și necontrolate ale studiilor cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 4 ani, incidența la 100 de pacienți-ani a infecțiilor a fost de 81,1 evenimente; Î 95%: 79,5, 82,8 la pacienții tratați cu golimumab.

În perioada controlată a studiilor pentru PR, APs, SA și SpAax-nr s-au înregistrat infecții grave la 1,2% dintre pacienții tratați cu golimumab și la 1,2% dintre pacienții din grupul de control. Incidența infecțiilor grave la 100 pacienți-ani în urmărire în perioada controlată a studiilor pentru PR, APs, SA și SpAax-nr a fost de 7,3; Î 95%: 4,6, 11,1 la grupul tratat cu golimumab 100 mg, 2,9; Î 95%: 1,2, 6,0 la grupul tratat cu golimumab 50 mg și 3,6; Î 95%: 1,5, 7,0 la grupul la care s-a administrat placebo. În perioada controlată a studiilor de inducție cu golimumab pentru CU, s-au înregistrat infecții grave la 0,8% dintre pacienții tratați cu golimumab comparativ cu 1,5% dintre pacienții din grupul de control. Infecțiile grave observate la pacienții tratați cu golimumab au inclus tuberculoza, infecții bacteriene inclusiv sepsis și pneumonie, infecții fungice invazive și alte infecții oportuniste. Unele dintre aceste infecții au fost letale. În secțiunile controlate și necontrolate din cadrul studiilor pivot, cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, s-a observat o incidență mai mare a infecțiilor grave, incluzând infecțiile oportuniste și TBC la pacienții la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienții la care s-a administrat golimumab 50 mg. Incidența la 100 pacienți-ani a tuturor infecțiilor grave a fost de 4,1; Î 95%: 3,6, 4,5, la pacienții la care s-a administrat golimumab 100 mg și 2,5; Î 95%: 2,0, 3,1 la pacienții la care s-a administrat golimumab 50 mg.

### *Neoplazii*

#### Limfomul

Incidența limfomului la pacienții tratați cu golimumab în timpul studiilor pivot a fost mai mare decât cea așteptată în populația generală. În secțiunile controlate și necontrolate din cadrul acestor studii clinice, cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, s-a observat o incidență mai mare a limfoamelor la pacienții la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienții la care s-a administrat golimumab 50 mg. Limfomul a fost diagnosticat la 11 pacienți (1 în grupul de tratament cu golimumab 50 mg și 10 în grupul de tratament cu golimumab 100 mg) cu o incidență (Î 95%) la 100 pacienți-ani de urmărire de 0,03 (0,00, 0,15) și 0,13 (0,06, 0,24) evenimente pentru golimumab 50 mg și respectiv 100 mg și 0,00 (0,00, 0,57) evenimente pentru placebo. Majoritatea limfoamelor au apărut în studiul GO-AFTER, în care au fost înrolați pacienți care au avut expunere anterioară la agenți anti-TNF, care au avut durată mai mare a bolii și care au avut boală mai refractară. (vezi pct. 4.4).

#### Alte neoplazii cu excepția limfomului

În perioadele controlate ale studiilor pivot, precum și în aproximativ 4 ani de supraveghere, incidența neoplaziilor altele decât limfomul (cu excepția neoplaziilor cutanate altele decât melanomul) a fost similară în grupul tratat cu golimumab și grupul de control. Pe durata supravegherii de aproximativ 4 ani, incidența afecțiunilor maligne altele decât limfomul (cu excepția neoplaziei cutanate alta decât melanomul) a fost similară cu cea din populația generală.

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, neoplazia cutanată alta în afară de melanom a fost diagnosticată la 5 pacienți tratați cu placebo, 10 pacienți tratați cu golimumab 50 mg și 31 pacienți tratați cu golimumab 100 mg cu o

incidență (ÎÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire de 0,36 (0,26, 0,49) pentru grupul combinat cu golimumab și de 0,87 (0,28, 2,04) pentru placebo.

În perioada controlată și necontrolată ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, neoplaziile în afară de melanom, cancer cutanat de tip non-melanom și limfom au fost diagnosticate la 5 pacienți tratați cu placebo, 21 pacienți tratați cu golimumab 50 mg și 34 pacienți tratați cu golimumab 100 mg, cu o incidență (ÎÎ 95%) la 100 pacient-ani de urmărire de 0,48 (0,36, 0,62) pentru grupul combinat cu golimumab și 0,87 (0,28, 2,04) pentru placebo (vezi pct. 4.4).

#### Cazuri raportate în studiile clinice pentru astm bronșic

Într-un studiu clinic explorator, pacienților cu astm sever persistent li s-a administrat o doză de încărcare de golimumab (150% din doza desemnată pentru tratament) subcutanat în săptămâna 0, urmată de golimumab 200 mg, golimumab 100 mg sau golimumab 50 mg la intervale de 4 săptămâni, subcutanat, până în săptămâna 52. S-au raportat 8 neoplazii în grupul de tratament asociat cu golimumab (n = 230) și nu s-a raportat niciuna în grupul de tratament cu placebo (n = 79). Limfomul a fost raportat în cazul unui pacient, neoplasm cutanat altul în afară de melanom la 2 pacienți și alte neoplazii la 5 pacienți. Nu a existat o agregare specifică a unui anumit tip de malignitate.

În timpul secțiunii controlate cu placebo a studiului, incidența (ÎÎ 95%) tuturor neoplaziilor per 100 pacient-ani de urmărire a fost de 3,19 (1,38, 6,28) în grupul tratat cu golimumab. În acest studiu, incidența (ÎÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire la subiecții tratați cu golimumab a fost 0,40 (0,01, 2,20) pentru limfom, 0,79 (0,10, 2,86) pentru neoplazii cutanate altele în afară de melanom și 1,99 (0,64, 4,63) pentru alte neoplazii. În cazul subiecților tratați cu placebo, incidența (ÎÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire a acestor neoplazii a fost de 0,00 (0,00, 2,94). Semnificația acestor date este necunoscută.

#### *Reacții adverse neurologice*

S-a observat o incidență mai mare a demielinizării la pacienții la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienții la care s-a administrat golimumab 50 mg, în perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani (vezi pct. 4.4).

#### *Creșterile valorilor enzimelor hepatice*

În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR și APs, creșteri moderate ale valorilor ALT ( $> 1$  și  $< 3$  x limita superioară a valorilor normale (LSVN)) au apărut în proporții similare la pacienții tratați cu golimumab și cei din grupurile de control din studiile cu PR și APs (între 22,1% și 27,4% dintre pacienți); în studiile cu SA și SpAax-nr, creșteri ușoare ale valorilor ALT s-au înregistrat în proporție mai mare la pacienții tratați cu golimumab (26,9%) față de cei din grupul de control (10,6%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru PR și APs cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 5 ani, incidența creșterilor ușoare ale ALT a fost similară la pacienții tratați cu golimumab și la cei din grupul de control, din studiile cu PR și APs. În perioada controlată a studiilor pivot de inducție cu golimumab pentru CU, au apărut creșteri moderate ale ALT ( $> 1$  și  $< 3$  x LSVN) în proporții similare la pacienții tratați cu golimumab și cei din grupurile de control (respectiv între 8,0% și 6,9%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru CU cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 2 ani, proporția pacienților cu creșteri ușoare ale valorilor ALT a fost de 24,7% la pacienții cărora li s-a administrat golimumab pe parcursul perioadei de întreținere a studiului CU.

În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR și SA, creșterile valorilor ALT  $\geq 5$  x LSVN au fost mai puțin frecvente și s-au înregistrat la mai mulți pacienți tratați cu golimumab (între 0,4% și 0,9%) față de pacienții din grupul de control (0,0%). Această tendință nu s-a observat și în populația cu APs. În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru PR, APs și SA, cu perioada mediană de urmărire de aproximativ 5 ani, incidența creșterilor valorilor ALT  $\geq 5$  x LSVN a fost similară în grupul tratat cu golimumab și pacienții din grupul de control. În general, aceste creșteri au fost asimptomatice, iar anomaliile s-au diminuat sau au dispărut prin continuarea sau întreruperea golimumabului sau prin modificarea medicamentelor administrate concomitent. Nu au fost raportate cazuri în perioadele controlate și necontrolate (de până la 1 an) ale studiului SpAax-nr. În perioadele controlate ale studiilor pivot pentru CU de inducție cu golimumab, creșterile valorilor ALT  $\geq 5$  x

LSVN au apărut în proporții similare la pacienții tratați cu golimumab comparativ cu cei tratați cu placebo (respectiv între 0,3% și 1,0%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru CU cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 2 ani, proporția de pacienți cu creșteri ale valorilor ALT  $\geq 5 \times$  LSVN a fost de 0,8% la pacienții cărora li s-a administrat golimumab pe parcursul perioadei de întreținere a studiului CU.

În timpul studiilor pivot pentru PR, APs, SA și SpAax-nr, un pacient dintr-un studiu pentru PR cu anomalii hepatice preexistente și căruia i se administrau medicamente ce ar fi putut afecta funcția ficatului, pe perioada tratamentului cu golimumab a dezvoltat o hepatită icterică neinfecțioasă letală. Rolul golimumabului ca factor agravant sau contributiv nu poate fi exclus.

#### *Reacții la locul de injectare*

În perioadele controlate ale studiilor pivot, 5,4% dintre pacienții tratați cu golimumab au prezentat reacții la locul de injectare, comparativ cu 2,0% dintre pacienții din grupul de control. Prezența anticorpilor pentru golimumab poate crește riscul de reacții la locul injectării. Majoritatea reacțiilor la locul de injectare au fost ușoare și moderate, iar cea mai frecventă manifestare a fost eritemul la locul injectării. În general, reacțiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea tratamentului cu acest medicament.

În studiile controlate de fază IIb și/sau III pentru PR, APs, SA, SpAax-nr, astm bronșic sever persistent și studiile de fază II/III pentru CU, niciun pacient tratat cu golimumab nu a dezvoltat reacții anafilactice.

#### *Anticorpi autoimuni*

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot, în primul an de urmărire, 3,5% dintre pacienții tratați cu golimumab și 2,3% dintre pacienții din grupul de control au fost nou diagnosticați ca fiind AAN-pozitivi (cu titruri de 1:160 sau mai mari). La pacienți anti-ADNc negativi la momentul inițial, frecvența de apariție a anticorpilor anti-ADN dublu catenar la 1 an de urmărire a fost 1,1%.

#### *Copii și adolescenți*

##### *Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară*

Siguranța golimumab a fost studiată într-un studiu de fază III la 173 pacienți cu AJIp, cu vârsta de 2 până la 17 ani. Perioada medie de urmărire a fost de aproximativ doi ani. În acest studiu, tipul și frecvența evenimentelor adverse raportate au fost, în general, similare celor observate în studiile efectuate la adulți cu PR.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Într-un studiu clinic au fost administrate intravenos doze unice de până la 10 mg/kg fără toxicitate care limitează doza. În cazul unui supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului pentru toate semnele sau simptomele de reacții adverse, iar tratamentul simptomatic adecvat trebuie inițiat imediat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupă farmacoterapeutică: Imonosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ), codul ATC: L04AB06

Gotenfia este un medicament biosimilar. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

### Mecanism de acțiune

Golimumab este un anticorp monoclonal uman care formează complexe stabile cu mare afinitate atât cu forma solubilă cât și cu cea transmembranară bioactivă a TNF- $\alpha$  uman, împiedicând legarea TNF- $\alpha$  de receptorii săi.

### Efecte farmacodinamice

S-a demonstrat că legarea TNF uman de către golimumab neutralizează expresia moleculei de adeziune E-selectină la suprafața celulară, efect indus de către TNF- $\alpha$ . De asemenea, neutralizează expresia moleculei de adeziune pentru celula vasculară (VCAM)-1 și a moleculei intercelulare de adeziune (ICAM)-1 de către celulele endoteliale umane. *In vitro*, golimumab a inhibat și secreția indusă de TNF a interleukinelor (IL)-6, IL-8 și a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF) la nivelul celulelor endoteliale umane.

Ameliorarea nivelurilor proteinei C reactive (PCR) a fost observată comparativ cu grupurile placebo, iar tratamentul cu golimumab a dus la scăderi semnificative față de nivelurile serice inițiale ale IL-6, ICAM-1, matrix-metaloproteinază (MMP)-3 și a factorului de creștere vascular endothelial (VEGF), comparativ cu tratamentul de control. În plus, valorile de TNF- $\alpha$  au fost scăzute la pacienții cu PR și SA, iar valorile de IL-8 au fost scăzute la pacienții cu APs. Aceste modificări s-au observat la prima evaluare (săptămâna 4) după prima administrare a golimumab și s-au menținut, în general, până în săptămâna 24.

### Eficacitate clinică

#### *Poliartrita reumatoidă*

Eficacitatea golimumab a fost demonstrată în trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, care au inclus peste 1500 pacienți cu vârste  $\geq 18$  ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticată conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie (American College of Rheumatology - ACR), cu cel puțin 3 luni înainte de screening. Pacienții au avut cel puțin 4 articulații tumefiate și 4 articulații sensibile. Golimumab sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni.

GO-FORWARD a evaluat 444 pacienți cu PR activă în pofida administrării unei doze stabile de metotrexat de cel puțin 15 mg/săptămână și care nu fuseseră tratați anterior cu un medicament anti-TNF. Pacienții au fost randomizați pentru a urma tratament cu placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX sau golimumab 100 mg + placebo. Pacienții care au urmat tratament cu placebo + MTX, după săptămâna 24 de tratament, au fost schimbați pe tratament cu golimumab 50 mg + MTX. La săptămâna 52, pacienții au fost înrolați într-o extensie de studiu deschisă pe termen lung.

GO-AFTER a evaluat 445 pacienți care fuseseră tratați anterior cu unul sau mai multe dintre medicamentele anti-TNF adalimumab, etanercept sau infliximab. Pacienții au fost randomizați pentru a urma tratament cu placebo, golimumab 50 mg sau golimumab 100 mg. Pacienților li s-a permis să continue terapia concomitentă cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), cu MTX, sulfasalazină (SSZ) și/sau hidroxiclorochină (HCC) pe parcursul studiului. Motivele declarate de întrerupere a terapiei anterioare anti-TNF au fost lipsa de eficacitate (58%), intoleranța (13%) și/sau alte motive fără legătură cu siguranța sau eficacitatea (29%, majoritatea din motive financiare).

GO-BEFORE a evaluat 637 pacienți cu PR activă cărora nu li s-a administrat anterior MTX și care nu au fost tratați anterior cu vreun medicament anti-TNF. Pacienții au fost randomizați pentru a urma tratament cu placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX sau golimumab 100 mg + placebo. La săptămâna 52, pacienții au intrat într-o extensie deschisă pe termen lung a

studiului, în care pacienții cărora li s-a administrat placebo + MTX și care au prezentat cel puțin 1 articulație sensibilă sau tumefiată, au fost redistribuiți pentru a li se administra golimumab 50 mg + MTX.

Criteriile finale principale (combinat) în GO-FORWARD au fost reprezentate de procentul de pacienți la care s-a obținut răspunsul ACR 20 în săptămâna 14 și îmbunătățirea față de starea inițială a Chestionarului de Evaluare a Sănătății (HAQ) în săptămâna 24. În GO-AFTER, criteriul final principal a fost procentul de pacienți la care s-a obținut răspunsul ACR 20 la săptămâna 14. În GO-BEFORE, criteriile asociate finale principale au fost procentul de pacienți la care s-a obținut răspunsul ACR 50 la săptămâna 24 și modificarea față de starea inițială a scorului van der Heijde modificat Sharp (vdH-S) la săptămâna 52. Pe lângă obiectivul(ele) principal(e), s-au efectuat evaluări suplimentare de impact al tratamentului cu golimumab asupra semnelor și simptomelor de artrită, răspuns radiologic, funcție fizică și calitatea vieții legată de starea de sănătate.

În general, nu s-au observat diferențe semnificative în măsurătorile de eficacitate între schemele terapeutice cu golimumab 50 mg și cele cu 100 mg, administrate în asociere cu metotrexat, în cursul săptămânii 104 în studiile GO-FORWARD și GO-BEFORE și în cursul săptămânii 24 în studiul GO-AFTER. Conform design-ului în fiecare studiu de PR, este posibil ca pacienții înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de golimumab 50 mg cu cele de 100 mg la discreția medicului studiului.

#### *Semne și simptome*

Rezultatele cheie ale ACR pentru doza de golimumab 50 mg la săptămânile 14, 24 și 52 pentru GO-FORWARD, GO-AFTER și GO-BEFORE, sunt reprezentate în Tabelul 2 și sunt descrise mai jos. Răspunsurile au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea inițială a golimumab.

În GO-FORWARD, dintre 89 de subiecți randomizați să utilizeze tratament cu golimumab 50 mg + MTX, 48 au continuat să utilizeze acest tratament la săptămâna 104. Dintre aceștia, 40, 33 și 24 de pacienți au avut răspunsuri ACR 20, 50, respectiv 70 la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20, 50, 70 din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

În GO-AFTER, procentul de pacienți la care s-a obținut un răspuns ACR 20 a fost mai mare în grupul tratat cu golimumab față de cel la care s-a administrat placebo, indiferent de motivul raportat de întrerupere a terapiei anterioare cu medicamente anti-TNF.

**Tabelul 2**

**Rezultatele cheie de eficacitate din secțiunile controlate ale GO-FORWARD, GO-AFTER și GO-BEFORE.**

|                                                                 | GO-FORWARD<br>PR activă în pofida<br>administrării MTX |                                | GO-AFTER<br>PR activă, tratată anterior<br>cu unul sau mai multe<br>medicamente anti-TNF |                    | GO-BEFORE<br>PR activă, cărora nu li s-a<br>administrat anterior MTX |                                |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                 | Placebo<br>+<br>MTX                                    | Golimumab<br>50 mg<br>+<br>MTX | Placebo                                                                                  | Golimumab<br>50 mg | Placebo<br>+<br>MTX                                                  | Golimumab<br>50 mg<br>+<br>MTX |
| n <sup>a</sup>                                                  | 133                                                    | 89                             | 150                                                                                      | 147                | 160                                                                  | 159                            |
| <b>Pacienți care au răspuns la tratament, % dintre pacienți</b> |                                                        |                                |                                                                                          |                    |                                                                      |                                |
| <b>ACR 20</b>                                                   |                                                        |                                |                                                                                          |                    |                                                                      |                                |
| Săptămâna 14                                                    | <b>33%</b>                                             | <b>55%*</b>                    | <b>18%</b>                                                                               | <b>35%*</b>        | NA                                                                   | NA                             |
| Săptămâna 24                                                    | 28%                                                    | 60%*                           | 16%                                                                                      | 31%<br>p = 0,002   | 49%                                                                  | 62%                            |
| Săptămâna 52                                                    | NA                                                     | NA                             | NA                                                                                       | NA                 | 52%                                                                  | 60%                            |

| <b>ACR 50</b> |     |                  |    |                  |            |            |
|---------------|-----|------------------|----|------------------|------------|------------|
| Săptămâna 14  | 10% | 35%*             | 7% | 15%<br>p = 0,021 | NA         | NA         |
| Săptămâna 24  | 14% | 37%*             | 4% | 16%*             | <b>29%</b> | <b>40%</b> |
| Săptămâna 52  | NA  | NA               | NA | NA               | 36%        | 42%        |
| <b>ACR 70</b> |     |                  |    |                  |            |            |
| Săptămâna 14  | 4%  | 14%<br>p = 0,008 | 2% | 10%<br>p = 0,005 | NA         | NA         |
| Săptămâna 24  | 5%  | 20%*             | 2% | 9%<br>p = 0,009  | 16%        | 24%        |
| Săptămâna 52  | NA  | NA               | NA | NA               | 22%        | 28%        |

<sup>a</sup> n reflectă pacienții randomizați; numărul real de pacienți care au putut fi evaluați pentru fiecare criteriu final poate varia în funcție de momentul evaluării.

\* p ≤ 0,001

NA: Nu este cazul („Not Applicable”)

În GO-BEFORE, analiza principală a pacienților cu poliartrită reumatoidă grad de severitate moderat spre sever (pentru ACR 50 la grupurile cu asociere golimumab 50 și 100 mg + MTX vs. MTX în monoterapie) nu a evidențiat diferențe semnificativ statistic la săptămâna 24 (p = 0,053). La săptămâna 52 în cadrul întregii populații studiate, procentul de pacienți din grupul golimumab 50 mg + MTX care a obținut răspuns ACR a fost per total mai mare, dar nu cu diferență semnificativă în comparație cu cei la care s-a administrat MTX în monoterapie (vezi Tabelul 2). Analize suplimentare au fost efectuate la subgrupe reprezentative pentru populația selecționată de pacienți cu PR severă, activă și progresivă. La nivel global, a fost demonstrat un efect mai însemnat la golimumab 50 mg + MTX versus MTX în monoterapie la populația indicată, comparativ cu toată populația studiată.

În studiile GO-FORWARD și GO-AFTER, au fost observate răspunsuri semnificative statistic și relevante clinic prin Scorul activității bolii (SAB) 28, la fiecare moment pre-specificat, în săptămâna 14 și săptămâna 24 (p ≤ 0,001). Dintre pacienții care au rămas pe tratament cu golimumab la care au fost randomizați la începutul studiului, răspunsurile SAB28 s-au menținut până la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab, răspunsurile SAB28 au fost similare din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

În GO-BEFORE, a fost urmărit răspunsul clinic major, definit ca menținerea unui răspuns ACR 70 pentru o perioadă continuă de peste 6 luni. La săptămâna 52, 15% dintre pacienții din grupul tratat cu golimumab 50 mg + MTX au obținut un răspuns clinic major comparativ cu 7% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo + MTX (p = 0,018). Dintre 159 de pacienți randomizați pentru golimumab 50 mg + MTX, 96 au continuat tratamentul la săptămâna 104. Dintre aceștia, 85, 66, și 53 de pacienți au avut răspuns ACR 20/50/70 la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20/50/70 din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

#### Evaluarea răspunsului prin examinarea radiografică

În GO-BEFORE modificarea de la starea inițială a scorului vdH-S, un scor compozit al leziunilor care măsoară prin examinare radiografică numărul și mărimea eroziunilor articulare și gradul de îngustare a spațiului articular de la nivelul mâinilor/articulației pumnului și picioarelor, a fost utilizată pentru evaluarea gradului de distrugere structurală. În Tabelul 3 sunt prezentate rezultatele cheie ale dozei golimumab 50 mg la săptămâna 52.

Numărul pacienților care nu au prezentat eroziuni noi sau la care modificarea față de starea inițială a scorului vdH-S total ≤ 0, a fost semnificativ mai mare la grupul de tratament cu golimumab față de cel din grupul de control (p = 0,003). Rezultatele radiografice observate la săptămâna 52 s-au menținut până la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab, efectele radiologice au fost similare din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

**Tabelul 3**

**Modificările medii (DS) radiografice față de starea inițială a scorului vdH-S total la săptămâna 52 la întreaga populație studiată în GO-BEFORE**

|                                    | <b>Placebo + MTX</b> | <b>Golimumab 50 mg + MTX</b> |
|------------------------------------|----------------------|------------------------------|
| <b>n<sup>a</sup></b>               | <b>160</b>           | <b>159</b>                   |
| <b>Scor total</b>                  |                      |                              |
| Starea inițială                    | 19,7 (35,4)          | 18,7 (32,4)                  |
| Modificare față de starea inițială | 1,4 (4,6)            | 0,7 (5,2)*                   |
| <b>Scor de eroziune</b>            |                      |                              |
| Starea inițială                    | 11,3 (18,6)          | 10,8 (17,4)                  |
| Modificare față de starea inițială | 0,7 (2,8)            | 0,5 (2,1)                    |
| <b>Scor JSN</b>                    |                      |                              |
| Starea inițială                    | 8,4 (17,8)           | 7,9 (16,1)                   |
| Modificare față de starea inițială | 0,6 (2,3)            | 0,2 (2,0)**                  |

<sup>a</sup> n reflectă pacienții randomizați

\* p = 0,015

\*\* p = 0,044

**Funcția fizică și calitatea vieții legată de starea de sănătate**

Funcția fizică și incapacitatea au fost evaluate ca fiind criterii finale separate în GO-FORWARD și GO-AFTER cu ajutorul indicelui de incapacitate din HAQ DI. În aceste studii, golimumab a demonstrat o ameliorare semnificativă din punct de vedere clinic și statistic în HAQ DI față de starea inițială, comparativ cu grupul de control, la săptămâna 24. Dintre pacienții care au menținut tratamentul cu golimumab la care au fost randomizați la începutul studiului, ameliorarea în HAQ DI s-a menținut până la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab, ameliorarea în HAQ DI a fost similară din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

În GO-FORWARD, s-au demonstrat ameliorări semnificative clinic și statistic în calitatea vieții legate de starea de sănătate, măsurată prin componenta fizică a scorului SF-36 al pacienților tratați cu golimumab, comparativ cu placebo, la săptămâna 24. Dintre pacienții care au rămas cu tratamentul cu golimumab la care au fost randomizați la începutul studiului, ameliorarea componentei fizice a scorului SF-36 s-a menținut până la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab, ameliorarea componentei fizice a scorului SF-36 a fost similară din săptămâna 104 până în săptămâna 256. În GO-FORWARD și GO-AFTER, s-au observat ameliorări semnificative statistic ale oboselii, măsurată prin evaluarea funcțională de pe scala de terapie a oboselii în bolile cronice (FACIT-F).

**Artrita psoriazică**

Siguranța și eficacitatea golimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (GO-REVEAL) la 405 pacienți adulți cu APs activă ( $\geq 3$  articulații tumefiate și  $\geq 3$  articulații sensibile) în pofida terapiei cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau cu MARMB. Pacienții din acest studiu erau diagnosticați cu APs de cel puțin 6 luni și aveau cel puțin boală psoriazică ușoară. Au fost înrolați pacienți aparținând fiecărui subtip de artrită psoriazică, inclusiv cu artrită poliarticulară fără noduli reumatoizi (43%), artrită periferică asimetrică (30%), artrită distală a articulațiilor interfalangiene (15%), spondilită cu artrită periferică (11%) și artrită mutilantă (1%). Nu au fost permise tratamente anterioare cu un anti-TNF. Golimumab sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni. Pacienții au fost randomizați și li s-a administrat placebo, golimumab 50 mg sau golimumab 100 mg. La pacienții cărora li s-a administrat placebo, s-a modificat tratamentul administrându-se golimumab 50 mg după săptămâna 24. Pacienții au intrat într-o extensie de tip deschis pe termen lung la săptămâna 52. Aproximativ 48% dintre pacienți au continuat tratamentul cu doze stabile de metotrexat ( $\leq 25$  mg pe săptămână). Criteriile finale principale asociate au fost reprezentate de procentul de pacienți la care s-a obținut un răspuns

ACR 20 la săptămâna 14 și modificarea față de valoarea inițială a scorului vdH-S total modificat pentru APs în săptămâna 24.

În general, nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în măsurătorile de eficacitate între grupurile cu golimumab în doză de 50 mg și 100 mg în cursul săptămânii 104. Conform design-ului studiului, este posibil ca pacienții înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de golimumab de 50 mg cu cele de 100 mg conform deciziei medicului studiului.

#### *Semne și simptome*

Rezultatele cheie pentru doza de 50 mg la săptămânile 14 și 24 sunt prezentate în Tabelul 4 și sunt descrise mai jos.

**Tabelul 4**  
**Rezultatele cheie de eficacitate din GO-REVEAL**

|                                                                 | Placebo   | Golimumab 50 mg* |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|------------------|
| n <sup>a</sup>                                                  | 113       | 146              |
| <b>Pacienți care au răspuns la tratament, % dintre pacienți</b> |           |                  |
| <b>ACR 20</b>                                                   |           |                  |
| Săptămâna 14                                                    | <b>9%</b> | <b>51%</b>       |
| Săptămâna 24                                                    | 12%       | 52%              |
| <b>ACR 50</b>                                                   |           |                  |
| Săptămâna 14                                                    | 2%        | 30%              |
| Săptămâna 24                                                    | 4%        | 32%              |
| <b>ACR 70</b>                                                   |           |                  |
| Săptămâna 14                                                    | 1%        | 12%              |
| Săptămâna 24                                                    | 1%        | 19%              |
| <b>PASI<sup>b</sup> 75<sup>c</sup></b>                          |           |                  |
| Săptămâna 14                                                    | 3%        | 40%              |
| Săptămâna 24                                                    | 1%        | 56%              |

\* p < 0,05 pentru toate comparațiile;

<sup>a</sup> n reflectă pacienții randomizați; numărul real de pacienți care au putut fi evaluați pentru fiecare criteriu final poate varia în funcție de momentul evaluării

<sup>b</sup> *Indicele de suprafață și severitate ale psoriazisului*

<sup>c</sup> Bazat pe subgrupul de pacienți cu  $\geq 3\%$  afectare inițială a BSA, 79 pacienți (69,9%) în grupul cu placebo și 109 (74,3%) în grupul cu golimumab 50 mg.

Răspunsurile au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea inițială a golimumab. Răspunsuri ACR 20 similare în săptămâna 14 s-au observat la pacienții subtipuri ale APs cu artrită poliarticulară fără noduli reumatoizi și la cei cu artrită periferică asimetrică. Numărul de pacienți cu alte subtipuri de artrită psoriazică a fost prea mic pentru a permite evaluări ale semnificației. Răspunsurile observate în grupurile tratate cu golimumab au fost similare indiferent dacă pacienților li s-a administrat sau nu metotrexat concomitent. Dintre cei 146 pacienți randomizați la golimumab 50 mg, 70 au mai rămas pe acest tratament la săptămâna 104. Dintre acești 70 pacienți, 64, 46 și respectiv 31 pacienți au avut un răspuns ACR 20/50/70. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20/50/70 din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

De asemenea, s-au observat răspunsuri semnificative statistic în DAS28 la săptămânile 14 și 24 (p < 0,05).

La săptămâna 24, în cazul pacienților tratați cu golimumab, s-au constatat îmbunătățiri ale parametrilor de activitate periferică tipice pentru artrita psoriazică (de exemplu numărul articulațiilor tumefiate, numărul articulațiilor dureroase/sensibile, dactilita și entezita). Tratamentul cu golimumab a determinat o îmbunătățire semnificativă a funcției fizice evaluate prin HAQ DI, precum și la îmbunătățiri semnificative ale calității vieții legate de starea de sănătate, determinată prin

componentele fizice și mentale ale scorurilor SF-36. Dintre pacienții care au rămas pe tratamentul cu golimumab, tratament la care au fost randomizați la începutul studiului, răspunsurile DAS28 și HAQ DI s-au menținut până la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab, răspunsurile DAS28 și HAQ DI au fost similare din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

#### Evaluarea răspunsului prin examinarea radiografică

Afectarea structurală atât la nivelul mâinilor cât și la nivelul picioarelor a fost evaluată radiografic prin modificarea față de valoarea inițială în scorul vdH-S, modificat pentru APs prin adăugarea articulațiilor interfalangiene distale ale mâinii (AIFD).

Tratamentul cu golimumab 50 mg a scăzut rata de progresie a afectării articulației distale comparativ cu tratamentul cu placebo la săptămâna 24 fiind măsurată ca modificarea față de valoarea inițială în Scorul total vdH-S modificat (media  $\pm$  scorul DS a fost  $0,27 \pm 1,3$  la grupul placebo comparativ cu  $-0,16 \pm 1,3$  la grupul golimumab;  $p = 0,011$ ). Dintre cei 146 pacienți care au fost randomizați la golimumab 50 mg, la 126 pacienți au fost disponibile imagini radiografice la săptămâna 52, dintre care 77% nu au prezentat nicio progresie comparativ cu imaginile inițiale. La săptămâna 104, au fost disponibile imagini radiografice pentru 114 pacienți, și 77% nu au prezentat nicio progresie față de imaginile inițiale. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab, au fost observate rate similare ale pacienților care nu au prezentat niciun progres de la valoarea inițială din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

#### Spondiloartrita axială

##### Spondilita anchilozantă

Siguranța și eficacitatea golimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (GO-RAISE) la 356 pacienți adulți cu spondilită anchilozantă activă (definită printr-un Indice Bath de Activitate a Spondilitei Anchilozante (BASDAI)  $\geq 4$  și un VAS pentru dorsișalgia totală  $\geq 4$ , pe o scală între 0 și 10 cm). Pacienții înrolați în acest studiu au prezentat boală activă în pofida tratamentului anterior sau actual cu AINS sau MARMB și nu li s-a administrat anterior tratament anti-TNF. Golimumab sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni. Pacienții au fost randomizați și li s-a administrat placebo, golimumab 50 mg și golimumab 100 mg și li s-a permis să continue tratamentul concomitent cu MARMB (MTX, SSZ și/sau HCC). Criteriul final principal a fost reprezentat de procentul de pacienți care au obținut un răspuns ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) 20 la săptămâna 14. Datele de eficacitate controlate cu placebo au fost recoltate și analizate până în săptămâna 24.

Rezultatele cheie pentru doza de 50 mg sunt prezentate în Tabelul 5 și sunt descrise mai jos. În general, nu s-au observat diferențe semnificative clinic între măsurătorile de eficacitate din grupurile tratate cu golimumab în doză de 50 mg și 100 mg până în săptămâna 24. Conform design-ului studiului, este posibil ca pacienții înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de golimumab de 50 mg cu cele de 100 mg conform deciziei medicului studiului.

**Tabelul 5**  
**Rezultatele cheie de eficacitate din GO-RAISE.**

|                                                                 | Placebo    | Golimumab 50 mg* |
|-----------------------------------------------------------------|------------|------------------|
| n <sup>a</sup>                                                  | 78         | 138              |
| <b>Pacienți care au răspuns la tratament, % dintre pacienți</b> |            |                  |
| <b>ASAS 20</b>                                                  |            |                  |
| Săptămâna 14                                                    | <b>22%</b> | <b>59%</b>       |
| Săptămâna 24                                                    | 23%        | 56%              |
| <b>ASAS 40</b>                                                  |            |                  |
| Săptămâna 14                                                    | 15%        | 45%              |
| Săptămâna 24                                                    | 15%        | 44%              |
| <b>ASAS 5/6</b>                                                 |            |                  |
| Săptămâna 14                                                    | 8%         | 50%              |

|              |     |     |
|--------------|-----|-----|
| Săptămâna 24 | 13% | 49% |
|--------------|-----|-----|

\*  $p \leq 0,001$  pentru toate comparațiile

<sup>a</sup> n reflectă pacienții randomizați; numărul real de pacienți care au putut fi evaluați pentru fiecare criteriu final poate varia în funcție de momentul de evaluare

În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab, proporția pacienților care au obținut un răspuns ASAS 20 și ASAS 40 a fost similară din săptămâna 24 până în săptămâna 256.

De asemenea, s-au observat răspunsuri semnificative statistice în BASDAI 50, 70 și 90 ( $p \leq 0,017$ ), la săptămânile 14 și 24. Ameliorări ale măsurătorilor cheie ale activității bolii au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea inițială a golimumab și s-au menținut până în săptămâna 24. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab au fost observate rate similare ale modificărilor față de valoarea de bază în BASDAI din săptămâna 24 până în săptămâna 256. S-au înregistrat rezultate consecvente de eficacitate indiferent de utilizarea medicamentelor antireumatice modificatoare ale bolii (MTX, sulfasalazină și/sau hidroxiclorochină), de statusul antigenului HLA-B27 sau de valorile inițiale ale PCR, conform răspunsurilor ASAS 20 la săptămâna 14.

Tratamentul cu golimumab a determinat îmbunătățiri semnificative ale funcției fizice așa cum a rezultat din modificările față de valorile de bază ale Indicelui Bath Funcțional al Spondilitei Anchilozante [BASFI] la săptămânile 14 și 24. Calitatea vieții legată de starea de sănătate, conform componentei fizice a scorului SF-36 a fost, de asemenea, ameliorată semnificativ la săptămânile 14 și 24. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab îmbunătățirea stării fizice și calității vieții legată de starea de sănătate au fost similare din săptămâna 24 până în săptămâna 256.

#### *Spondiloartrita axială non-radiografică*

#### GO-AHEAD

Siguranța și eficacitatea golimumab au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (GO-AHEAD) la 197 pacienți adulți cu SpAax-nr activă severă (definiți ca acei pacienți care au întrunit criteriile de clasificare ale spondiloartritei axiale ASAS, dar nu au întrunit criteriile modificate New York pentru SA). Pacienții înrolați în acest studiu au avut boală activă (definită printr-un indice BASDAI  $\geq 4$  și printr-o Scală Vizuală Analogă (SVA) pentru dursalgie totală  $\geq 4$ , fiecare pe o scală de la 0-10 cm), în pofida tratamentului actual sau anterior cu AINS și nu au fost tratați anterior cu niciun medicament biologic, inclusiv tratament anti-TNF. Pacienții au fost randomizați aleatoriu să li se administreze placebo sau golimumab 50 mg subcutanat la intervale de 4 săptămâni. La săptămâna 16, pacienții au fost incluși într-o extensie deschisă în care tuturor pacienților li s-a administrat golimumab 50 mg subcutanat, la fiecare 4 săptămâni, până la săptămâna 48, cu evaluări ale eficacității efectuate până la săptămâna 52 și monitorizare a siguranței până la săptămâna 60. Aproximativ 93% dintre pacienții cărora li s-a administrat golimumab la începutul extensiei deschise (săptămâna 16) au continuat tratamentul până la finalizarea studiului (săptămâna 52). Analizele au fost efectuate atât la grupul cu toți pacienții tratați (TT, N = 197), cât și la grupul de pacienți cu semne obiective ale inflamației (SOI, N = 158, definite prin valori crescute ale PCR și/sau dovezi inițiale de sacroiliită la RMN). Datele privind eficacitatea din studiul placebo controlat au fost colectate și analizate până la săptămâna 16. Criteriul final principal a fost proporția de pacienți care au realizat un răspuns ASAS 20 la săptămâna 16. Rezultatele cheie sunt prezentate în Tabelul 6 și sunt descrise mai jos.

**Tabelul 6**  
**Rezultatele cheie privind eficacitatea din GO-AHEAD la săptămâna 16**

| Rezultatele clinice privind eficacitatea din SOI ARFID la săptămâna 16 |                                       |                 |                                                             |                 |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------|-----------------|
| Ameliorări ale semnelor și simptomelor                                 |                                       |                 |                                                             |                 |
|                                                                        | Grupul cu toți pacienții tratați (TT) |                 | Grupul de pacienți cu semne obiective ale inflamației (SOI) |                 |
|                                                                        | Placebo                               | Golimumab 50 mg | Placebo                                                     | Golimumab 50 mg |

|                                                                                                   |         |                 |         |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------|---------|-----------------|
| n <sup>a</sup>                                                                                    | 100     | 97              | 80      | 78              |
| <b>Pacienți care au răspuns la tratament, % dintre pacienți</b>                                   |         |                 |         |                 |
| ASAS 20                                                                                           | 40%     | 71%**           | 38%     | 77%**           |
| ASAS 40                                                                                           | 23%     | 57%**           | 23%     | 60%**           |
| ASAS 5/6                                                                                          | 23%     | 54%**           | 23%     | 63%**           |
| ASAS Remisie parțială                                                                             | 18%     | 33%*            | 19%     | 35%*            |
| ASDAS-C <sup>b</sup> < 1,3                                                                        | 13%     | 33%*            | 16%     | 35%*            |
| BASDAI 50                                                                                         | 30%     | 58%**           | 29%     | 59%**           |
| <b>Inhibarea inflamației articulațiilor sacroiliace (SI) măsurată prin RMN</b>                    |         |                 |         |                 |
|                                                                                                   | Placebo | Golimumab 50 mg | Placebo | Golimumab 50 mg |
| n <sup>c</sup>                                                                                    | 87      | 74              | 69      | 61              |
| Modificarea medie a scorului SPARCC <sup>d</sup> pentru articulația sacroiliacă, măsurat prin RMN | -0,9    | -5,3**          | -1,2    | -6,4**          |

a n reflectă pacienții randomizați și tratați

b Scorul de activitate în spondilita anchilozantă pe baza valorilor Proteinei C reactive (TT-Placebo, N = 90; TT-golimumab 50 mg, N = 88; SOI-Placebo, N = 71; SOI- golimumab 50 mg, N = 71)

c n reflectă numărul de pacienți cu date RMN inițiale și la săptămâna 16

d SPARCC (Consortiul pentru cercetarea spondiloartritei din Canada)

\*\* p < 0,0001 pentru comparații golimumab vs placebo

\* p < 0,05 pentru comparații golimumab vs placebo

La săptămâna 16 au fost demonstrate ameliorări semnificative statistic ale semnelor și simptomelor SpAax-nr active severe la pacienții tratați cu golimumab 50 mg comparativ cu placebo (Tabelul 6). Ameliorările au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea inițială a golimumab. Scorul SPARCC măsurat prin RMN a indicat reduceri semnificative statistic ale inflamației articulației SI la săptămâna 16 la pacienții tratați cu golimumab 50 mg comparativ cu placebo (Tabelul 6). Durerea evaluată prin SVA pentru Dorsalgia Totală și Dorsalgia Nocturnă și activitatea afecțiunii măsurată prin ASDAS-C au indicat, de asemenea, o ameliorare semnificativă statistic de la momentul initial până la săptămâna 16 la pacienții tratați cu golimumab 50 mg comparativ cu placebo (p < 0,0001).

Ameliorări semnificative statistic ale mobilității coloanei vertebrale evaluate prin indicele BASMI (Indicele Bath de Activitate a Bolii pentru Spondilita Anchilozantă) și ale funcției fizice evaluate prin indicele BASFI au fost demonstrate la pacienții tratați cu golimumab 50 mg în comparație cu pacienții tratați cu placebo (p < 0,0001). Pacienții tratați cu golimumab au prezentat semnificativ mai multe îmbunătățiri ale calității vieții în funcție de starea de sănătate, evaluată prin ASQoL, EQ-5D și componentele fizice și mentale din SF-36 și au prezentat semnificativ mai multe îmbunătățiri ale productivității, evaluată prin reduceri mai mari ale afectării generale a capacității de muncă și ale deprecierii activității, evaluată prin chestionarul WPAI, decât pacienții cărora li s-a administrat placebo.

La săptămâna 16, pentru toate criteriile finale descrise mai sus au fost demonstrate, de asemenea, rezultate semnificative statistic pentru pacienții cu SOI.

În ambele grupuri de pacienți, TT și SOI, ameliorarea semnelor și simptomelor, mobilitatea coloanei vertebrale, funcția fizică, calitatea vieții și productivitatea, observate la săptămâna 16 în rândul pacienților tratați cu golimumab 50 mg, s-au menținut în rândul celor rămași în studiu la săptămâna 52.

## GO-BACK

Eficacitatea și siguranța continuării tratamentului cu golimumab (frecvența de administrare completă sau redusă) comparativ cu întreruperea tratamentului au fost evaluate la pacienți adulți (cu vârsta de 18-45 ani) cu SpAax-nr activă, care au demonstrat remisie susținută pe parcursul a 10 luni de tratament lunar deschis cu golimumab (GO-BACK). Pacienții eligibili (care au obținut un răspuns clinic până în luna 4 și un status inactiv al afecțiunii (ASDAS < 1,3) atât în luna 7 cât și în luna 10), care au intrat în faza de întrerupere în regim dublu-orb, au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu administrare lunară a golimumab (schemă de tratament completă, N = 63), cu administrare la interval de 2 luni a golimumab (schemă de tratament redusă, N = 63) sau administrare lunară de placebo (întreruperea tratamentului, N = 62) timp de până la aproximativ 12 luni.

Criteriul final principal de eficacitate a fost proporția pacienților fără un episod acut al activității afecțiunii. Pacienții care au suferit un episod acut, adică, au avut ASDAS colectat în cadrul a 2 evaluări consecutive, care ambele au evidențiat fie un scor absolut  $\geq 2,1$  fie o creștere după întrerupere de  $\geq 1,1$  comparativ cu luna 10 (sfârșitul perioadei deschise), au reinițiat administrarea lunară de golimumab în cadrul unei faze deschise de reîncepere a tratamentului pentru a caracteriza răspunsul clinic.

### *Răspunsul clinic după întreruperea tratamentului dublu-orb*

Dintre cei 188 pacienți cu afecțiune inactivă cărora li s-a administrat cel puțin o doză de tratament dublu-orb, o proporție semnificativ ( $p < 0,001$ ) mai mare de pacienți nu au prezentat un episod acut al afecțiunii atunci când au continuat tratamentul cu golimumab fie cu schema completă (84,1%), fie cu schema redusă (68,3%), comparativ cu cei care au întrerupt tratamentul (33,9%) (Tabelul 7).

**Tabelul 7**  
**Analiza proporției participanților fără un episod acut<sup>a</sup>**  
**Populația din cadrul setului complet de analiză (perioada 2 – dublu-orb)**

| Tratament     | n/N   | %    | Diferența în % vs placebo    |                         |
|---------------|-------|------|------------------------------|-------------------------|
|               |       |      | Estimat (Î 95%) <sup>b</sup> | Valoarea p <sup>b</sup> |
| GLM s.c. QMT  | 53/63 | 84,1 | 50,2 (34,1, 63,6)            | < 0,001                 |
| GLM s.c. Q2MT | 43/63 | 68,3 | 34,4 (17,0, 49,7)            | < 0,001                 |
| Placebo       | 21/62 | 33,9 |                              |                         |

Setul complet de analiză include toți participanții randomizați care au obținut status inactiv al afecțiunii în cadrul perioadei 1 și cărora li s-a administrat cel puțin o doză de tratament orb de studiu.

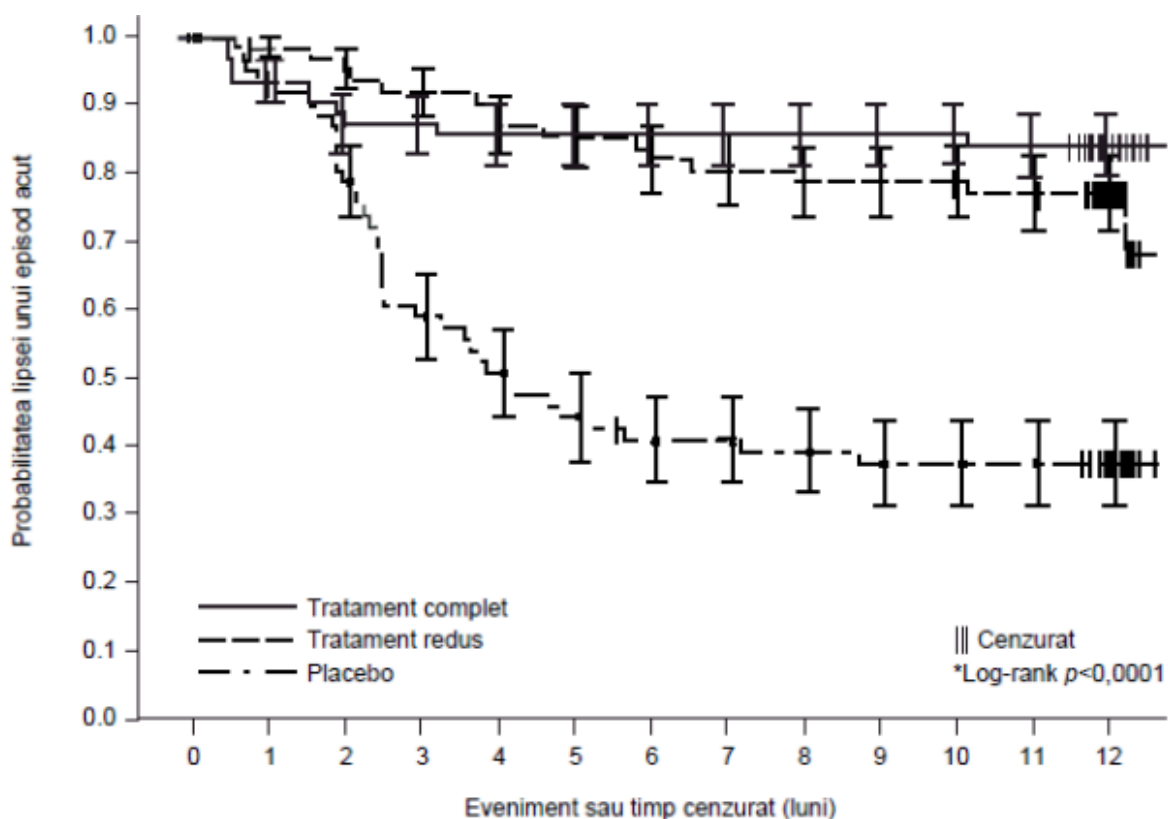
a Definit ca ASDAS în cadrul a 2 vizite consecutive care ambele indică fie un scor absolut  $\geq 2,1$ , fie o creștere după întrerupere de  $\geq 1,1$  comparativ cu luna 10 (vizita 23).

b Rata de eroare de tip I pentru comparațiile multiple de tratament (GLM s.c. QMT vs placebo și GLM s.c. Q2MT vs placebo) a fost controlată utilizând o procedură de testare secvențială (descendentă). Derivat pe baza metodei stratificate Miettinen și Nurminen cu nivelul PCR ( $> 6$  mg/l sau  $\leq 6$  mg/l) ca factor de stratificare.

Participanții care au întrerupt prematur perioada 2 și înaintea unui „episod acut” vor fi considerați ca având un „episod acut”. N = Număr total de participanți; n = număr de participanți fără un episod acut; GLM = golimumab; s.c. = subcutanat, QMT = administrare lunară; Q2MT = administrare la interval de două luni.

Diferența de timp până la primul episod acut între grupul care a întrerupt tratamentul și oricare dintre grupurile de tratament cu golimumab este prezentată în Figura 1 (log-rank  $p < 0,0001$  pentru fiecare comparație). În grupul placebo, episoadele acute au început la aproximativ 2 luni după ce administrarea golimumab a fost întreruptă, majoritatea episoadelor acute apărând în decurs de 4 luni de la întreruperea tratamentului (Figura 1).

**Figura 1: Analiza Kaplan-Meier a timpului până la primul episod acut**



#### Participanți cu risc

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

\*Criteriul final neajustat pentru multiplicitate. Stratificare după nivelul PCR ( $> 6$  mg/l sau  $\leq 6$  mg/l). Episodul acut a fost definit ca ASDAS în cadrul a 2 vizite consecutive, care ambele au indicat fie un scor absolut  $\geq 2,1$ , fie o creștere după întrerupere de  $\geq 1,1$  comparativ cu luna 10 (vizita 23). Participanții care nu au manifestat un episod acut au fost cenzurați în momentul întreruperii tratamentului sau în luna 13 din perioada 2 a tratamentului dublu-orb. Începutul perioadei 2 reprezintă ziua 1 a analizei Kaplan-Meier pentru setul complet de analiză.

#### Răspunsul clinic la reînceperea tratamentului pentru un episod acut al afecțiunii

Răspunsul clinic a fost definit ca o îmbunătățire a BASDAI de  $\geq 2$  sau  $\geq 50\%$  comparativ cu media celor 2 scoruri BASDAI consecutive, atribuite episodului acut al afecțiunii. Dintre cei 53 participanți din cadrul schemelor de administrare redusă sau de întrerupere a tratamentului care au avut un episod acut al afecțiunii confirmat, 51 (96,2%) au obținut un răspuns clinic la golimumab în primele 3 luni de la reînceperea tratamentului, cu toate că mai puțini pacienți (71,7%) au reușit să îl susțină pe întreaga perioadă a celor 3 luni.

#### Colita ulcerativă

Eficacitatea golimumab a fost evaluată în două studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo controlate la pacienții adulți.

Studiul de inducție (studiul de Inducție PURSUIT) a evaluat pacienții care prezentau colită ulcerativă activă moderată până la severă (scor Mayo 6 până la 12; subscor Endoscopic  $\geq 2$ ), care au avut un răspuns inadecvat sau au eșuat în a tolera terapiile conventionale, sau au fost dependenți de corticosteroizi. În partea de studiu care confirmă doza, 761 pacienți au fost randomizați să li se administreze fie 400 mg golimumab sc. în săptămâna 0 și 200 mg în săptămâna 2, 200 mg golimumab s.c. în săptămâna 0 și 100 mg în săptămâna 2 sau placebo s.c. în săptămânile 0 și 2. Au fost permise doze stabile concomitente de aminosalicilați oral, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare. Eficacitatea golimumab până la săptămâna 6 a fost evaluată în acest studiu.

Rezultatele studiului de întreținere (studiul de Întreținere PURSUIT) s-au bazat pe evaluarea a 456 pacienți care au obținut răspuns clinic anterior de inducție cu golimumab. Pacienții au fost randomizați

să li se administreze golimumab 50 mg, golimumab 100 mg sau placebo subcutanat la intervale de 4 săptămâni. Au fost permise doze stabile concomitente de aminosalicilați oral și/sau imunomodulatoare. Corticosteroizii urmau să fie întreruși progresiv la începutul studiului de întreținere. Eficacitatea golimumab până la săptămâna 54 a fost evaluată în acest studiu. Pacienții care au finalizat studiul de întreținere până la săptămâna 54 au continuat tratamentul într-o extensie de studiu, cu evaluarea eficacității până la săptămâna 216. Evaluarea eficacității în extensia de studiu s-a bazat pe modificările în utilizarea corticosteroidului, evaluarea medicală globală a activității bolii (EMG) și îmbunătățirea calității vieții măsurată prin chestionarul pentru boala inflamatorie intestinală (CBII).

**Tabelul 8**  
**Rezultatele cheie privind eficacitatea din studiul de Inducție PURSUIT și studiul de Întreținere PURSUIT**

| Studiul de Inducție PURSUIT                                                                              |                                 |                                    |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                          | Placebo<br>N = 251              | Golimumab<br>200/100 mg<br>N = 253 |                                |
| Procentul de pacienți                                                                                    |                                 |                                    |                                |
| Pacienți care prezintă răspuns clinic la săptămâna 6 <sup>a</sup>                                        | 30%                             | 51%**                              |                                |
| Pacienți în remisiune clinică la săptămâna 6 <sup>b</sup>                                                | 6%                              | 18%**                              |                                |
| Pacienți cu vindecarea mucoasei la săptămâna 6 <sup>c</sup>                                              | 29%                             | 42%*                               |                                |
| Studiul de Întreținere PURSUIT                                                                           |                                 |                                    |                                |
|                                                                                                          | Placebo <sup>d</sup><br>N = 154 | Golimumab<br>50 mg<br>N = 151      | Golimumab<br>100 mg<br>N = 151 |
| Procentul de pacienți                                                                                    |                                 |                                    |                                |
| Întreținere de răspuns (Pacienții care prezintă răspuns clinic până la săptămâna 54) <sup>e</sup>        | 31%                             | 47%*                               | 50%**                          |
| Remisie susținută (Pacienți cu remisie clinică atât la săptămâna 30 cât și la săptămâna 54) <sup>f</sup> | 16%                             | 23% <sup>g</sup>                   | 28%*                           |

N = numărul de pacienți

\*\* p ≤ 0,001

\* p ≤ 0,01

a definit ca o scădere față de valoarea inițială a scorului Mayo cu ≥ 30% și ≥ 3 puncte, însoțită de o scădere a subscorului de sângerare rectală de ≥ 1 sau un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.

b Definit ca un scor Mayo ≤ 2 puncte, cu niciun subscor individual > 1

c Definit ca 0 sau 1 pe subscorul de endoscopie de scor Mayo.

d Doar inducție golimumab.

e Pacienții au fost evaluați pentru activitatea bolii CU în funcție de scorul Mayo parțial la fiecare 4 săptămâni (pierderea răspunsului a fost confirmată prin endoscopie). Prin urmare, un pacient care a menținut răspunsul a fost într-o stare de răspuns clinic continuu la fiecare evaluare până în săptămâna 54.

f Un pacient a trebuit să fie în remisie la ambele săptămâni 30 și 54 (fără a demonstra o pierdere a răspunsului în orice moment până în săptămâna 54) pentru a obține remisia durabilă.

g La pacienții cu greutate corporală mai mică de 80 kg, un procent mai mare din pacienții care au primit terapie de întreținere de 50 mg au obținut remisie clinică susținută, comparativ cu cei care au primit placebo.

Mai mulți pacienți tratați cu golimumab au demonstrat vindecarea susținută a mucoasei (pacienți care prezintă vindecarea mucoasei atât la săptămâna 30 și săptămâna 54) în grupul de 50 mg (42%, p nominal < 0,05) și grupul de 100 mg (42%, p < 0,005) comparativ cu pacienții din grupul placebo (27%).

În rândul a 54% dintre pacienții (247/456) cărora li s-a administrat concomitent corticosteroizi la începutul PURSUIT-Întreținere, proporția de pacienți care au menținut răspunsul clinic până în săptămâna 54 și nu li s-a administrat concomitent corticosteroizi la săptămâna 54 a fost mai mare la

grupul de 50 mg (38%, 30/78) și grupul de 100 mg (30%, 25/82), comparativ cu grupul placebo (21%, 18/87). Proporția de pacienți care au eliminat corticosteroizi până în săptămâna 54 a fost mai mare în grupul de 50 mg (41%, 32/78) și grupul de 100 mg (33%, 27/82), comparativ cu grupul placebo (22%, 19/87). În rândul pacienților care au fost incluși în extensia de studiu, proporția subiecților cărora nu li s-a administrat coticosteroid s-a menținut, în general, până la săptămâna 216.

Pacienților care nu au obținut un răspuns clinic la săptămâna 6 în studiile de Inducție PURSUIT, li s-a administrat golimumab 100 mg la fiecare 4 săptămâni în studiul de Întreținere PURSUIT. La săptămâna 14, 28% dintre acești pacienți au obținut un răspuns definit prin scorul Mayo parțial (a scăzut cu  $\geq 3$  puncte comparativ cu valoarea de la începutul inducției). La săptămâna 54, rezultatele clinice observate la acești pacienți au fost similare cu rezultatele clinice raportate pentru pacienții care au obținut un răspuns clinic la săptămâna 6.

La săptămâna 6 golimumab a îmbunătățit semnificativ calitatea vieții, măsurată prin modificarea de la valoarea inițială într-o măsură specifică bolii, CBII (chestionar pentru boala inflamatorie a intestinului). La pacienții cărora li s-a administrat tratament de întreținere cu golimumab, îmbunătățirea calității vieții măsurată prin CBII a fost menținută până la săptămâna 54.

Aproximativ 63% dintre pacienții cărora li s-a administrat golimumab la începutul extensiei de studiu (săptămâna 56) au continuat tratamentul până la finalizarea studiului (ultima administrare de golimumab la săptămâna 212).

#### *Imunogenitate*

În timpul tratamentului cu golimumab se pot dezvolta anticorpi anti-golimumab. Formarea anticorpilor anti-golimumab poate fi asociată cu o expunere sistemică redusă la golimumab, dar nu a fost observată o corelație evidentă între dezvoltarea anticorpilor și eficacitate. Prezența anticorpilor anti-golimumab poate crește riscul de a avea reacții la locul injectării (vezi pct. 4.8).

#### Copii și adolescenți

##### *Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară*

Siguranța și eficacitatea golimumab au fost evaluate într-un studiu clinic de întrerupere randomizat, dublu-orb, placebo controlat (GO-KIDS) efectuat la 173 copii și adolescenți (cu vârsta de 2 până la 17 ani), cu AJIp activă, cu cel puțin 5 articulații afectate activ și un răspuns inadecvat la MTX. Au fost incluși în studiu copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică cu evoluție poliarticulară (poliartrită cu factor reumatoid pozitiv sau negativ, oligoartrită extinsă, artrită psoriazică juvenilă sau AJI sistemică fără simptomatologie sistemică actuală). Numărul median inițial al articulațiilor afectate activ a fost 12, iar valoarea mediană a PCR a fost 0,17 mg/dl.

Prima parte a studiului a fost reprezentată de o fază deschisă cu durata de 16 săptămâni, în care au fost înrolați 173 copii și adolescenți cărora li s-a administrat golimumab 30 mg/m<sup>2</sup> (maxim 50 mg) subcutanat la fiecare 4 săptămâni și MTX. Cei 154 copii și adolescenți care au înregistrat un răspuns ACR Ped 30 în săptămâna 16 au intrat în partea a doua a studiului, faza de întrerupere randomizată, și li s-a administrat golimumab 30 mg/m<sup>2</sup> (maxim 50 mg) + MTX sau placebo + MTX la fiecare 4 săptămâni. După reactivarea afecțiunii, copiilor și adolescenților li s-a administrat golimumab 30 mg/m<sup>2</sup> (maxim 50 mg) + MTX. Începând cu săptămâna 48 copiii și adolescenții au intrat într-o fază de urmărire pe termen lung.

Copiii și adolescenții care au participat în acest studiu au prezentat scoruri de răspuns ACR Ped 30, 50, 70 și 90 din cea de-a 4-a săptămână a studiului.

În săptămâna 16, 87% dintre copii și adolescenți au atins scoruri de răspuns ACR Ped 30, iar 79%, 66% și 36% dintre copii și adolescenți au atins scoruri de răspuns ACR Ped 50, ACR Ped 70 și respectiv scoruri de răspuns ACR Ped 90. În săptămâna 16, 34% dintre copii și adolescenți au avut afecțiune inactivă, definită ca având prezente toate caracteristicile următoare: nicio articulație cu afectare artritică activă; febril, fără erupție cutanată tranzitorie, serozită, splenomegalie,

hepatomegalie sau limfadenopatie generalizată atribuită AJI; fără uveită activă; VSH (< 20 mm/oră) sau PCR (< 1,0 mg/dl) cu valori normale; evaluarea globală a evoluției bolii efectuată de către medic (SVA ≤ 5 mm); durata redorii matinale < 15 minute.

În săptămâna 16, toate componentele scorurilor ACR Ped au înregistrat îmbunătățiri relevante clinic față de valorile inițiale (vezi Tabelul 9).

**Tabelul 9**  
**Îmbunătățiri față de valorile inițiale ale componentelor ACR Ped, în săptămâna 16<sup>a</sup>**

|                                                                                         | <b>Valoarea mediană a îmbunătățirii procentuale</b>    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                         | Golimumab 30 mg/m <sup>2</sup><br>n <sup>b</sup> = 173 |
| Evaluarea globală a evoluției bolii efectuată de către medic (SVA <sup>c</sup> 0-10 cm) | 88%                                                    |
| Evaluarea globală a stării de bine efectuată de către subiect/părinte (SVA 0-10 cm)     | 67%                                                    |
| Număr de articulații afectate activ                                                     | 92%                                                    |
| Număr de articulații cu mișcare limitată                                                | 80%                                                    |
| Activitate fizică conform CHAQ <sup>d</sup>                                             | 50%                                                    |
| VSH (mm/h) <sup>e</sup>                                                                 | 33%                                                    |

<sup>a</sup> valoare inițială = săptămâna 0

<sup>b</sup> “n” reflectă numărul de pacienți înrolați

<sup>c</sup> SVA: Scală Vizuală Analogă

<sup>d</sup> CHAQ: chestionar de evaluare a stării de sănătate a copilului sau adolescentului

<sup>e</sup> VSH (mm/h): viteza de sedimentare a hematiilor (milimetri pe oră)

Criteriul final principal, proporția copiilor și adolescenților care au atins scoruri de răspuns ACR Ped 30 în săptămâna 16 și nu au prezentat un episod acut între săptămâna 16 și săptămâna 48, nu a fost atins. Majoritatea copiilor și adolescenților nu a prezentat un episod acut între săptămâna 16 și săptămâna 48 (59% în grupul golimumab + MTX și respectiv 53% în grupul placebo + MTX; p = 0,41).

Analiza criteriului final principal în cadrul subgrupurilor prestabilite, în funcție de valoarea inițială a PCR (≥ 1 mg/dl față de < 1 mg/dl) a demonstrat o incidență mai mare a episoadelor acute în grupul placebo + MTX față de golimumab + MTX, în rândul subiecților cu valori inițiale PCR ≥ 1 mg/dl (87% față de 40%, p = 0,0068).

În săptămâna 48, 53% și 55% dintre copiii și adolescenții din grupul golimumab + MTX și respectiv din grupul placebo + MTX au atins scor de răspuns ACR Ped 30, în timp ce 40% și 28% dintre copiii și adolescenții din grupul golimumab + MTX și respectiv din grupul placebo + MTX, au intrat în faza de remisie a bolii.

#### *Copii și adolescenți*

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține golimumab la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți în colita ulcerativă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După o singură administrare subcutanată a golimumab la subiecți sănătoși sau la pacienți cu PR, intervalul mediu până la atingerea concentrațiilor serice maxime ( $T_{max}$ ) a fost cuprins între 2 și 6 zile. O injecție subcutanată cu 50 mg golimumab la subiecți sănătoși a atins o valoare medie a concentrației plasmatic maxime  $\pm$  deviația standard ( $C_{max}$ ) de  $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$ .

După o singură administrare subcutanată a unei injecții cu 100 mg, absorbția de golimumab a fost similară la nivelul părții superioare a brațului, a abdomenului și a coapsei cu o biodisponibilitate absolută medie de 51%. Se așteaptă ca biodisponibilitatea absolută a golimumab în doză de 50 mg sau 200 mg să fie similară, deoarece golimumabul prezintă o farmacocinetică aproximativ proporțională cu doza după administrare subcutanată.

### Distribuție

După o singură administrare i.v., volumul mediu de distribuție a fost  $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$ .

### Eliminare

Clearance-ul sistemic al golimumabului a fost estimat a fi  $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/zi/kg}$ . Valoarea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost estimată la aproximativ  $12 \pm 3$  zile la subiecții sănătoși, iar la pacienții cu PR, APs, SA sau CU s-au observat valori similare.

Atunci când golimumab 50 mg a fost administrat subcutanat pacienților cu PR, Aps sau SA la intervale de 4 săptămâni, concentrațiile serice au atins valorile de echilibru până în săptămâna 12. Când s-a folosit concomitent MTX, tratamentul cu 50 mg golimumab subcutanat la intervale de 4 săptămâni a dus la atingerea unei valori medii a concentrației serice minime la starea de echilibru ( $\pm$  deviația standard) de aproximativ  $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  la pacienții cu PR activă în pofida terapiei cu MTX, de aproximativ  $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  la pacienții cu APs activă și de aproximativ  $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  la pacienții cu SA. Valorile medii ale concentrațiilor serice ale golimumab la starea de echilibru, la pacienții cu SpAax-nr au fost similare cu cele observate la pacienții cu SA după administrarea subcutanată de golimumab 50 mg la intervale de 4 săptămâni.

Pacienții cu PR, Aps sau SA cărora nu li s-a administrat concomitent MTX au avut concentrații minime la starea de echilibru ale golimumabului cu aproximativ 30% mai mici decât cei care au fost tratați cu golimumab și MTX. La un număr limitat de pacienți cu PR tratați pentru o perioadă de peste 6 luni cu golimumab subcutanat, asocierea tratamentului cu MTX a scăzut clearance-ul aparent al golimumabului cu aproximativ 36%. Totuși, analiza farmacocineticii populaționale a arătat că utilizarea în asociere a AINS, corticosteroizilor orali sau a sulfasalazinei, nu a influențat clearance-ul aparent al golimumabului.

După doze de inducție de 200 mg și 100 mg golimumab la săptămâna 0 și 2, respectiv, și doze de întreținere de 50 mg sau 100 mg golimumab subcutanat la fiecare 4 săptămâni după aceea la pacienții cu CU, concentrațiile plasmatic de golimumab au atins starea de echilibru la aproximativ 14 săptămâni după începerea terapiei. Tratamentul cu golimumab 50 mg sau 100 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni pe parcursul întreținerii a dus la starea de echilibru la concentrații plasmatic medii de aproximativ  $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$  și respectiv  $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ .

La pacienții cu CU tratați cu golimumab 50 mg sau 100 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni, utilizarea concomitentă de imunomodulatori nu a avut un efect substanțial asupra stării de echilibru ale concentrațiilor de golimumab.

Pacienții care au dezvoltat anticorpi la golimumab au avut, în general, valori mici ale concentrațiilor minime de golimumab la starea de echilibru (vezi pct. 5.1).

### Linearitate

După administrarea unei singure doze intravenoase, golimumab a prezentat o farmacocinetică aproximativ proporțională cu doza la pacienții cu PR într-un interval de doze de 0,1 până la 10,0

mg/kg. După o singură doză s.c. la subiecții sănătoși a fost observată de asemenea o farmacocinetică aproximativ proporțională cu doza, pentru un interval de doze de la 50 mg la 400 mg.

#### Efectele greutății corporale asupra farmacocineticii

A existat o tendință către un clearance aparent mai mare în cazul pacienților cu greutate corporală crescută (vezi pct. 4.2).

#### Copii și adolescenți

Farmacocinetica golimumab a fost determinată la 173 copii și adolescenți cu AJIp având vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani. În studiul referitor la AJIp, copiii și adolescenții cărora li s-a administrat golimumab 30 mg/m<sup>2</sup> (maxim 50 mg) subcutanat la fiecare 4 săptămâni, valoarea mediană la starea de echilibru a concentrațiilor de golimumab a fost similară între diferitele grupe de vârstă și a fost, de asemenea, similară sau ușor mai mare comparativ cu cea observată la pacienții adulți cu PR cărora li s-a administrat 50 mg golimumab la fiecare 4 săptămâni.

Modelarea și simularea populațională farmacocinetică/farmacodinamică la copiii și adolescenții cu AJIp au confirmat relația dintre expunerea serică la golimumab și eficacitatea clinică și demonstrează că schema de administrare a golimumab 50 mg la fiecare 4 săptămâni la copii și adolescenți cu AJIp cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg determină expuneri serice similare cu cele observate ca fiind eficiente la pacienții adulți.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și toxicitatea asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării.

Nu s-au desfășurat studii de mutagenitate, de fertilitate la animale sau studii de carcinogenitate pe termen lung, cu golimumab.

Într-un studiu privind fertilitatea și funcția generală de reproducere la șoareci, care a folosit un anticorp analog care inhibă selectiv activitatea TNF $\alpha$  la aceste animale, numărul animalelor gestante a fost scăzut. Nu se știe dacă această constatare s-a datorat efectelor asupra masculilor și/sau femelelor. Într-un studiu de toxicitate asupra dezvoltării efectuat la șoareci după administrarea aceluiași anticorp analog și la maimuțe cynomolgus, cu golimumab, nu s-au demonstrat toxicitate maternă, embriotoxicitate sau teratogenitate.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

L-histidină  
monoclorhidrat de L-histidină monohidrat  
trehaloză  
polisorbat 80 (E 433)  
apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În lipsa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină. Gotenfia poate fi păstrat la temperaturi de până la maxim 25°C pentru o singură perioadă de până la 15 zile, dar fără a depăși data de expirare originală inscripționată pe cutie. Noua dată de expirare trebuie scrisă pe cutie (până la 15 zile de la data scoaterii din frigider).

După ce Gotenfia a fost păstrat la temperatura camerei, acesta nu trebuie reintrodus în frigider. Dacă nu este utilizat în decursul a 15 zile de păstrare la temperatura camerei, Gotenfia trebuie aruncat.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

##### Gotenfia 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

0,5 ml soluție într-o seringă preumplută (din sticlă de tip 1) cu un ac fixat (din oțel inoxidabil) și cu un capac protector pentru ac (cauciuc care conține latex). Gotenfia este disponibil în cutii care conțin 1 seringă preumplută și în cutii care conțin 3 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Gotenfia este disponibil într-o seringă preumplută numai pentru o singură utilizare. Fiecare ambalaj include instrucțiuni de utilizare care descriu în totalitate folosirea seringii. Seringa preumplută scoasă din frigider trebuie lăsată timp de 30 de minute la temperatura camerei înainte de injectarea Gotenfia. Seringa nu trebuie agitată.

Soluția este limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben deschis. Gotenfia nu trebuie utilizat dacă soluția prezintă modificări de culoare, este tulbure sau conține particule străine vizibile. În prospectul medicamentului sunt incluse instrucțiuni detaliate privind prepararea și administrarea Gotenfia în seringă preumplută.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/25/2009/001 [1 seringă preumplută]  
EU/1/25/2009/002 [3 seringi preumplute]

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări:

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a noilor informații privind siguranța. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gotenfia 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută a 1 ml conține golimumab\* 100 mg.

\* Anticorp monoclonal umanizat de tip IgG1κ produs într-o linie de celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml conține polisorbat 80 0,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție)

Soluția este limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben deschis.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Poliartrita reumatoidă (PR)

Gotenfia, în asociere cu metotrexat (MTX), este recomandat în:

- tratamentul poliartritei reumatoide active aflate în stadii moderate până la severe, la adulți la care răspunsul la tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), inclusiv MTX, a fost inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active aflate în stadii severe, la adulți care nu au fost tratați anterior cu MTX.

S-a demonstrat faptul că golimumab, în combinație cu MTX, reduce rata de progresie a leziunilor distructive de la nivel articular, conform determinărilor radiologice, și că ameliorează capacitatea fizică.

Pentru informații referitoare la indicația de artrită juvenilă idiopatică poliarticulară, vă rugăm să consultați RCP-ul Gotenfia 50 mg.

#### Artrita psoriazică (APs)

Gotenfia, administrat singur sau în asociere cu MTX, este recomandat în tratamentul artritei psoriazice active și progresive, la adulții la care răspunsul la tratamentul anterior cu MARMB a fost inadecvat. S-a demonstrat că golimumab determină scăderea progresiei afectării articulațiilor extremităților,

conform determinărilor radiologice, la pacienți cu subtipurile poliarticulare simetrice ale afecțiunii (vezi pct. 5.1) și ameliorează capacitatea fizică.

### Spondiloartrita axială

#### *Spondilita anchilozantă (SA)*

Gotenfia este recomandat în tratamentul spondilitei anchilozante active, aflată în stadii severe, la adulții care au avut un răspuns inadecvat la terapia convențională.

#### *Spondiloartrita axială non-radiografică (SpAax-nr)*

Gotenfia este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu spondiloartrită axială activă severă non-radiografică, cu semne obiective de inflamație, așa cum indică valorile crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau rezonanța magnetică nucleară (RMN), care au prezentat un răspuns inadecvat sau intoleranță la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

### Colita ulcerativă (CU)

Gotenfia este recomandat în tratamentul colitei ulcerative active, aflată în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia convențională incluzând corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), ori care prezintă intoleranță sau contraindicații pentru astfel de tratament.

## **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către medici specializați, cu experiență în diagnosticul și tratamentul poliartritei reumatoide, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondiloartritei axiale non-radiografice sau colitei ulcerative. Pacienții tratați cu Gotenfia trebuie să primească Cardul Pacientului.

### Doze

#### *Poliartrita reumatoidă*

Gotenfia 50 mg administrat o dată pe lună, în aceeași dată a fiecărei luni. Gotenfia trebuie administrat concomitent cu MTX.

#### *Artrita psoriazică, spondilita anchilozantă sau spondiloartrita axială non-radiografică*

Gotenfia 50 mg administrat o dată pe lună, în aceeași dată a fiecărei luni.

Pentru toate indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic se obține de obicei între 12 și 14 săptămâni de tratament (după 3-4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată în cazul pacienților la care nu se observă semnele unui beneficiu terapeutic în acest interval.

Pacienți cu greutate corporală mai mare de 100 kg

Pentru toate indicațiile de mai sus, la pacienții cu PR, APs, SA sau SpAax-nr a căror greutate corporală depășește 100 kg și la care nu se obține un răspuns clinic adecvat după 3 sau 4 doze, poate fi luată în considerare creșterea dozei de golimumab la 100 mg o dată pe lună, ținând cont de riscul crescut pentru anumite reacții adverse grave în cazul dozei de 100 mg comparativ cu cel al dozei de 50 mg (vezi pct. 4.8). Continuarea tratamentului trebuie evaluată în cazul pacienților la care nu se observă semnele unui beneficiu terapeutic după ce li s-au administrat 3 sau 4 doze suplimentare de 100 mg.

#### *Colita ulcerativă*

Pacienți cu greutate corporală mai mică de 80 kg

Gotenfia administrat ca o doză inițială de 200 mg, urmată de 100 mg la săptămâna 2. Pacienților care prezintă un răspuns adecvat trebuie să li se administreze 50 mg la săptămâna 6 și ulterior la fiecare 4 săptămâni. Pacienții care prezintă un răspuns inadecvat pot beneficia în continuare de administrarea a 100 mg la săptămâna 6 și ulterior la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu greutate corporală mai mare sau egală cu 80 kg  
Gotenfia administrat ca o doză inițială de 200 mg, urmată de 100 mg în a doua săptămână, apoi 100 mg la fiecare 4 săptămâni, ulterior (vezi pct. 5.1).

În timpul tratamentului de întreținere, corticosteroizii se pot întrerupe progresiv conform ghidurilor de practică medicală.

Datele disponibile sugerează că de obicei răspunsul clinic este obținut în termen de 12 – 14 săptămâni de tratament (după 4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul pacienților care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic în această perioadă de timp.

#### Omiterea unei doze

Dacă un pacient uită să își injecteze Gotenfia la data planificată, doza omisă va trebui să fie injectată imediat după ce pacientul își aduce aminte. Pacienții trebuie instruiți să nu își injecteze o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Doza următoare va trebui administrată conform următoarelor instrucțiuni:

- dacă administrarea a întârziat cu mai puțin de 2 săptămâni, pacientul trebuie să injecteze doza omisă și să urmeze apoi schema terapeutică inițială.
- dacă administrarea a întârziat cu peste 2 săptămâni, pacientul trebuie să injecteze doza omisă și, de la data acestei injectări, trebuie stabilită o nouă schemă terapeutică.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Persoane vârstnice ( $\geq 65$ ani)*

Nu este necesară ajustarea dozelor în cazul persoanelor vârstnice.

##### *Insuficiență renală și hepatică*

Golimumab nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienți. Nu pot fi făcute recomandări de dozare.

##### *Copii și adolescenți*

Golimumab 100 mg nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

#### Mod de administrare

Gotenfia este pentru administrare subcutanată. Dacă medicul consideră ca fiind adecvat, după un instructaj corespunzător în privința tehnicii administrării injectabile subcutanat, pacienții pot să se auto-injecteze, sub supraveghere medicală dacă este necesar. Pacienții trebuie instruiți să administreze prin injecție întreaga cantitate de Gotenfia, în conformitate cu instrucțiunile detaliate pentru utilizare din prospect. Dacă sunt necesare injectări multiple, acestea trebuie administrate în regiuni diferite ale corpului.

Pentru instrucțiuni privind administrarea, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tuberculoza activă (TBC) sau alte infecții severe cum ar fi sepsisul și infecțiile oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficiența cardiacă moderată sau severă (clasa III/IV clasificarea NYHA) (vezi pct. 4.4).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

## Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul de lot al medicamentului administrat trebuie clar înregistrate.

## Infecții

Pacienții trebuie monitorizați atent în vederea depistării infecțiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul și după tratamentul cu golimumab. Deoarece eliminarea golimumabului poate dura până la 5 luni, monitorizarea trebuie continuată în toată această perioadă. Dacă pacientul dezvoltă o infecție gravă sau sepsis, tratamentul cu golimumab nu trebuie continuat (vezi pct. 4.3).

Golimumab nu trebuie administrat pacienților cu o infecție activă și semnificativă din punct de vedere clinic. Atunci când golimumab urmează să fie administrat pacienților cu infecții cronice sau cu antecedente de infecții recurente, sunt necesare precauții speciale. Pacienții trebuie informați și instruiți să evite expunerea la potențialii factori de risc pentru infecții, după cum este necesar.

Pacienții cărora li se administrează blocante ale TNF sunt mai sensibili la infecțiile grave. În cazul pacienților tratați cu golimumab au fost raportate infecții bacteriene (inclusiv sepsis și pneumonie), micobacteriene (inclusiv TBC), fungice invazive și oportuniste, inclusiv cazuri letale. Unele dintre aceste infecții grave au apărut la pacienți tratați concomitent cu imunosupresoare care, alături de boala lor de bază, i-ar fi putut predispute la infecții. Pacienții la care se înregistrează o nouă infecție în timpul tratamentului cu golimumab, trebuie monitorizați atent și trebuie evaluați complet în scop diagnostic. Administrarea golimumab trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o nouă infecție gravă sau sepsis, iar terapia antimicrobiană sau antifungică adecvată trebuie inițiată și continuată până la obținerea vindecării infecției.

În cazul pacienților care au locuit sau au călătorit în regiuni unde infecțiile fungice invazive cum ar fi histoplasmoza, coccidioidomicoza sau blastomicoza sunt endemice, beneficiile și riscurile tratamentului cu golimumab trebuie evaluate cu atenție înainte de inițierea acestui tratament. La pacienții cu risc tratați cu golimumab, trebuie suspectată o infecție fungică invazivă în cazul în care aceștia dezvoltă o afecțiune sistemică gravă. Dacă este posibil, diagnosticul și administrarea tratamentului antifungic empiric la acești pacienți trebuie să se facă în urma consultării cu un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu infecții fungice invazive.

## Tuberculoza

La pacienții tratați cu golimumab s-au raportat cazuri de tuberculoză. Trebuie subliniat faptul că în majoritatea acestor raportări tuberculoza a fost extrapulmonară și a luat forma unei boli localizate sau diseminate.

Înainte de a începe tratamentul cu golimumab, toți pacienții trebuie evaluați, pentru depistarea tuberculozei active sau inactive ('latente'). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată cu privire la antecedentele personale de tuberculoză sau la posibile contacte anterioare cu pacienți cu tuberculoză și la tratamente imunosupresoare precedente și/sau curente. La toți pacienții trebuie efectuate teste de screening adecvate, cum sunt testul cutanat sau sanguin la tuberculină și radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în Cardul Pacientului. Se amintește medicilor prescriptori de riscul rezultatelor fals negative la testele cutanate cu tuberculină, în special la pacienții cu afecțiuni severe sau imunocompromiși.

Tratamentul cu golimumab nu trebuie inițiat dacă este depistată tuberculoza activă (vezi pct. 4.3).

Dacă se suspectează tuberculoza latentă, trebuie solicitat consultul unui medic cu experiență în tratamentul tuberculozei. În toate situațiile descrise mai jos, raportul beneficiu/risc al tratamentului cu golimumab trebuie evaluat foarte atent.

Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă ('latentă'), tratamentul pentru tuberculoza latentă trebuie inițiat cu medicamente antituberculoase înainte de debutul tratamentului cu golimumab, conform recomandărilor locale.

La pacienții care au factori de risc pentru tuberculoză numeroși sau semnificativi și la care testul pentru tuberculoză latentă a fost negativ, tratamentul antituberculos trebuie avut în vedere înainte de inițierea terapiei cu golimumab. De asemenea, utilizarea tratamentului antituberculos trebuie avută în vedere înainte de inițierea terapiei cu golimumab în cazul pacienților cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă la care nu poate fi confirmat un curs de tratament adecvat.

Au apărut cazuri de tuberculoză activă la pacienți tratați cu golimumab aflați în timpul tratamentului sau după tratamentul pentru tuberculoză latentă. Pacienții cărora li se administrează golimumab trebuie să fie atent monitorizați pentru semne și simptome de tuberculoză activă, inclusiv pacienții cu rezultat negativ pentru tuberculoză latentă, pacienții aflați în timpul tratamentului pentru tuberculoză latentă sau pacienții care au fost tratați anterior pentru tuberculoză.

Toți pacienții trebuie informați să se adreseze medicului la apariția unor semne/simptome sugestive pentru tuberculoză (de exemplu tuse persistentă, cașexie/scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu golimumab.

### Reactivarea hepatitei virale B

Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienți purtători cronici ai acestui virus (adică pozitivi pentru antigenul de suprafață), tratați cu un antagonist al TNF, inclusiv cu golimumab. Unele cazuri au fost letale.

Înainte de inițierea tratamentului cu golimumab, pacienții trebuie testați dacă au infecție cu virusul hepatitic B (VHB). În cazul pacienților care prezintă test pozitiv la infecția cu VHB, se recomandă consultarea cu un medic cu experiență în tratamentul hepatitei de tip B.

Purtătorii de VHB care necesită tratament cu golimumab trebuie monitorizați atent pentru descoperirea semnelor și simptomelor infecției active cu VHB pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate despre tratamentul pacienților purtători de VHB cu antivirale în asociere cu antagoniști de TNF, pentru prevenția reactivării infecției cu VHB. La pacienții la care se produce reactivarea infecției cu VHB, administrarea golimumab trebuie oprită și trebuie început un tratament antiviral eficient alături de terapie de susținere adecvată.

### Neoplazii și tulburări limfoproliferative

Nu se cunoaște rolul potențial al tratamentului cu blocante ale TNF în apariția unor neoplazii. Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclusă posibilitatea de apariție a limfoamelor, leucemiei sau a altor neoplazii la pacienții tratați cu antagoniști de TNF. Atunci când este luată în considerare administrarea tratamentului cu blocante de TNF la pacienți cu antecedente de neoplazii sau continuarea tratamentului la pacienți la care au apărut neoplazii, sunt necesare precauții speciale.

#### *Neoplazia la copii și adolescenți*

Neoplazii, unele letale, au fost raportate la copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârsta de până la 22 de ani) tratați cu medicamente blocante ale TNF (inițierea tratamentului la o vârstă  $\leq$  de 18 ani), în perioada ulterioară punerii pe piață. Aproximativ jumătate din aceste cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au fost reprezentate de diverse neoplazii, inclusiv unele rare asociate de regulă cu imunosupresia. Riscul apariției patologiei neoplazice la copii și adolescenți tratați cu medicamente blocante ale TNF nu poate fi exclus.

#### *Limfom și leucemie*

În secțiunile controlate ale studiilor clinice efectuate cu toate blocantele TNF, inclusiv golimumab, s-au observat mai multe cazuri de limfoame în rândul pacienților cărora li s-a administrat tratament anti-TNF, față de cei din grupul de control. În timpul studiilor clinice de fază IIb și III cu golimumab în

PR, APs și SA, incidența limfomului în grupul pacienților tratați cu golimumab a fost mai mare decât cea așteptată în populația generală. Au fost raportate cazuri de leucemie la pacienții tratați cu golimumab. Există un risc crescut, cunoscut, de apariție a limfomului și leucemiei la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie veche, intens activă, ceea ce complică estimarea riscului.

După punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT) la pacienții tratați cu alte blocante TNF (vezi pct. 4.8). Acest tip rar de limfom cu celule T are o evoluție foarte agresivă și este de obicei letal. Majoritatea cazurilor au apărut la adolescenți și adulți tineri de sex masculin, aproape toate la tratament concomitent cu azatioprină (AZA) sau 6 mercaptopurină (6-MP) pentru boli inflamatorii intestinale. Riscul potențial al asocierii de AZA sau 6 MP și golimumab trebuie să fie analizat cu atenție. Riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu blocante TNF nu poate fi exclus.

#### *Alte neoplazii în afară de limfom*

În secțiunile controlate ale studiilor clinice de fază IIB și III cu golimumab în PR, APs, SA și CU, incidența neoplaziilor altele în afară de limfom (cu excepția neoplaziei cutanate alta decât melanomul) a fost similară în grupul tratat cu golimumab și în cel de control.

#### *Displazia de colon/carcinom*

Nu se știe dacă tratamentul cu golimumab influențează riscul de apariție a displaziei sau cancerului de colon. Toți pacienții care prezintă colită ulcerativă cu risc crescut de displazie sau carcinom de colon (de exemplu pacienți cu colită ulcerativă de durată sau colangită sclerozantă primară) sau care au antecedente de displazie sau carcinom de colon trebuie investigați pentru evidențierea eventualei displazii la intervale regulate înainte de tratament sau pe durata bolii. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie și biopsie, în funcție de recomandările locale. La pacienții cu displazie nou diagnosticată, tratați cu golimumab, trebuie evaluate cu atenție riscurile și beneficiile tratamentului pentru fiecare pacient în parte și trebuie analizat dacă este necesară continuarea tratamentului.

Într-un studiu clinic explorator, care a evaluat utilizarea golimumab la pacienți cu astm bronșic sever persistent, au fost raportate mai multe neoplazii la pacienții tratați cu golimumab comparativ cu pacienții din grupul de control (vezi pct. 4.8). Semnificația acestei descoperiri este necunoscută.

Într-un studiu clinic explorator care a evaluat utilizarea unui alt medicament anti-TNF, infliximab, la pacienți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) moderată sau severă, au fost raportate mai multe neoplazii, mai ales la nivelul plămânilor sau la nivelul capului și gâtului, la pacienții tratați cu infliximab comparativ cu cei din grupul de control. Toți pacienții fuseseră mari fumători. De aceea, sunt necesare precauții în cazul pacienților cu BPOC tratați cu un antagonist TNF, dar și în cazul celor cu risc crescut de neoplazii datorită fumatului.

#### *Neoplazii cutanate*

Apariția melanomului și a carcinomului cu celule Merkel au fost raportate la pacienții tratați cu medicamente blocante ale TNF, inclusiv golimumab (vezi pct. 4.8). Examinarea periodică a tegumentelor este recomandată în special pentru pacienții cu factori de risc pentru neoplazii cutanate.

#### Insuficiența cardiacă congestivă (ICC)

În cazul utilizării blocanților TNF, inclusiv golimumab, au fost raportate cazuri de agravare a insuficienței cardiace congestive (ICC) și cazuri noi de debut a ICC. Unele cazuri au avut o evoluție letală. Într-un studiu clinic cu un alt antagonist de TNF, au fost observate agravarea insuficienței cardiace congestive și creșterea mortalității datorate ICC. Golimumab nu a fost studiat la pacienți cu ICC. Golimumab trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II clasificarea NYHA). Pacienții trebuie monitorizați atent și tratamentul cu golimumab trebuie întrerupt la aceia care dezvoltă simptome noi sau agravate de insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.3).

#### Reacții neurologice

Utilizarea blocantelor TNF, inclusiv golimumab, s-a asociat cu cazuri noi de debut sau cu exacerbarea simptomelor clinice și/sau a dovezilor radiologice de afecțiuni demielinizante ale sistemului nervos central, inclusiv scleroză multiplă și tulburări de demielinizare periferică. La pacienții cu afecțiuni demielinizante pre-existente sau cu debut recent, beneficiile și riscurile tratamentului anti-TNF trebuie evaluate cu grijă înainte de inițierea tratamentului cu golimumab. Dacă aceste tulburări apar, trebuie luată în considerare întreruperea administrării golimumab (vezi pct. 4.8).

#### Intervenții chirurgicale

Datele privind siguranța obținute în urma tratamentului cu golimumab la pacienți cărora li s-a efectuat anterior o intervenție chirurgicală, inclusiv artroplastie, sunt limitate. Timpul lung de înjumătățire plasmatică trebuie luat în considerare atunci când este planificată o intervenție chirurgicală. Un pacient care trebuie operat în timpul tratamentului cu golimumab trebuie monitorizat atent pentru depistarea infecțiilor și trebuie luate măsurile adecvate.

#### Imunosupresie

Există posibilitatea ca blocantele TNF, inclusiv golimumab, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor și neoplaziilor, deoarece TNF mediază inflamația și modulează răspunsul imun celular.

#### Afecțiuni autoimune

Deficitul relativ de TNF $\alpha$  provocat de tratamentul anti-TNF poate duce la inițierea unui proces autoimun. Dacă un pacient dezvoltă simptome sugestive pentru un sindrom asemănător lupusului după tratamentul cu golimumab și dacă este pozitiv pentru anticorpi anti-ADN dublu catenar, tratamentul cu golimumab trebuie oprit (vezi pct. 4.8).

#### Reacții hematologice

Au existat raportări de pancitopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică și trombocitopenie la pacienții tratați cu blocante ale TNF, inclusiv golimumab. Toți pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat îngrijire medicală dacă dezvoltă semne sau simptome sugestive de discrazii sanguine (de exemplu febră persistentă, echimoze, hemoragii, paloare). Întreruperea tratamentului cu golimumab trebuie luată în considerare la pacienți cu anomalii hematologice semnificative confirmate.

#### Administrarea în asociere a antagoniștilor TNF și anakinra

În studiile clinice în care anakinra a fost utilizată în asociere cu un alt blocant al TNF, etanercept, s-au observat infecții grave și neutropenie fără să se înregistreze un beneficiu clinic suplimentar. Datorită caracterului evenimentelor adverse observate în timpul acestei terapii asociate, toxicități similare se pot înregistra și în urma asocierii altor blocante ale TNF cu anakinra. Asocierea dintre golimumab și anakinra nu este recomandată.

#### Administrarea în asociere a antagoniștilor TNF și abatacept

În studiile clinice, administrarea concomitentă a antagoniștilor de TNF și a abatacept s-a asociat cu un risc crescut de infecții, inclusiv infecții grave, comparativ cu administrarea antagoniștilor TNF în monoterapie, fără creșterea beneficiilor clinice. Asocierea dintre golimumab și abatacept nu este recomandată.

#### Administrarea concomitentă cu alte terapii biologice

Nu există informații suficiente cu privire la utilizarea concomitentă a golimumab cu alte terapii biologice utilizate pentru a trata aceleași afecțiuni precum golimumab. Utilizarea concomitentă a golimumab cu aceste medicamente biologice nu este recomandată datorită posibilității creșterii riscului de infecție, precum și alte interacțiuni farmacologice potențiale.

## Administrarea alternativă a medicamentelor biologice MARMB

Se recomandă prudență, iar pacienții trebuie să fie monitorizați în continuare când se înlocuiește un medicament biologic cu altul (molecule diferite sau mecanisme de acțiune diferite), deoarece suprapunerea activității biologice poate crește și mai mult riscul de evenimente adverse, inclusiv infecție.

### Vaccinuri/agenți infecțioși terapeutici

Pacienților tratați cu golimumab li se pot administra concomitent vaccinuri, cu excepția vaccinurilor vii (vezi pct. 4.5 și 4.6). La pacienții care primesc tratament anti-TNF, datele disponibile sunt limitate privind răspunsul imunologic la vaccinare cu vaccinuri vii, sau transmiterea secundară a infecției prin vaccinurile vii. Utilizarea de vaccinuri vii poate conduce la infecții clinice, inclusiv infecții diseminate.

Utilizarea altor agenți infecțioși terapeutici, cum sunt bacterii vii atenuate (de exemplu instilații BCG a vezicii urinare pentru tratamentul cancerului) pot conduce la infecții clinice, inclusiv infecții diseminate. Se recomandă ca agenții infecțioși terapeutici să nu fie administrați concomitent cu golimumab.

### Reacții alergice

Din experiența de după punerea pe piață, după administrarea de golimumab au fost raportate reacții sistemice grave de hipersensibilizare (inclusiv reacții anafilactice). Unele dintre aceste reacții au apărut după prima administrare golimumab. Dacă se produce o reacție anafilactică sau o altă reacție alergică gravă, administrarea golimumab trebuie oprită imediat și trebuie inițiat tratamentul adecvat.

### *Sensibilitate la latex*

Capacul protector al acului de la seringă preumplută este fabricat din cauciuc natural uscat care conține latex și poate provoca reacții alergice la persoanele sensibile la latex.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Persoane vârstnice ( $\geq 65$ ani)*

În studiile de fază III privind PR, APs, SA și CU, nu au fost observate diferențe globale între pacienții cu vârsta de minim 65 ani tratați cu golimumab și cei mai tineri, din punct de vedere al evenimentelor adverse (EA), al evenimentelor adverse grave și al infecțiilor grave. Totuși, sunt necesare precauții în timpul tratamentului persoanelor vârstnice și trebuie acordată atenție specială apariției infecțiilor. În studiul SpAax-nr nu au fost incluși pacienți cu vârsta de 45 ani și peste.

#### *Insuficiență renală și hepatică*

Nu s-au desfășurat studii specifice cu golimumab la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică. Golimumab trebuie utilizat cu precauție în cazul persoanelor cu afectare a funcției hepatice (vezi pct. 4.2).

### Excipienți

Acest medicament conține polisorbat 80 0,2 mg în fiecare seringă preumplută, care este echivalent cu 0,2 mg/ml. Polisorbații pot cauza reacții alergice.

### Potențial privind erori de medicație

Gotenfia este înregistrat în concentrații de 50 mg și 100 mg pentru administrare subcutanată. Pentru administrarea dozei corecte este important să fie utilizată concentrația corectă așa cum este indicat în modul de administrare (vezi pct. 4.2). Se recomandă prudență la administrarea concentrației corecte pentru a se asigura că pacienții nu suferă subdozare sau supradozare.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

### Utilizarea în asociere cu alte terapii biologice

Utilizarea golimumab în asociere cu alte terapii biologice utilizate pentru a trata aceleași afecțiuni ca golimumab, cum ar fi anakinra și abacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

### Vaccinuri vii/agenți infecțioși terapeutici

Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu golimumab (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Agenții infecțioși terapeutici nu trebuie administrați concomitent cu golimumab (vezi pct. 4.4).

### Metotrexat

Deși utilizarea concomitentă a MTX duce la obținerea unor concentrații minime la starea de echilibru mai mari de golimumab la pacienții cu PR, APs sau SA, datele disponibile nu indică necesitatea ajustării dozelor de golimumab sau MTX (vezi pct. 5.2).

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode anticoncepționale adecvate pentru a preveni sarcina, și pe care să le continue timp de 6 luni de la ultimul tratament cu golimumab.

### Sarcina

Există un număr moderat (aproximativ 400) de sarcini expuse la golimumab colectate prospectiv, care au avut ca rezultat nașcuți vii cu rezultate cunoscute, care a inclus 220 sarcini expuse în timpul primului trimestru. În cadrul unui studiu populațional desfășurat în Europa de Nord, care a inclus 131 sarcini (și 134 sugari), au existat 6/134 (4,5%) evenimente de anomalii congenitale majore în urma expunerii *in utero* la golimumab față de 599/10823 (5,5%) evenimente pentru terapia sistemică non-biologică comparativ cu 4,6% în cadrul populației generale a studiului. Riscul relativ RR ajustat în funcție de factorii de confuzie au fost 0,79 (ÎI 95% 0,35-1,81) pentru golimumab față de terapia sistemică non-biologică și respectiv 0,95 (ÎI 95% 0,42-2,16) pentru golimumab față de populația generală.

Datorită acțiunii sale de inhibare a TNF, golimumab administrat în timpul sarcinii ar putea afecta răspunsurile imune normale la nou-născut. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Experiența clinică disponibilă este limitată. Golimumab trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar.

Golimumab traversează placenta. În urma tratamentului cu anticorpi monoclonali blocați de TNF în timpul sarcinii, anticorpii au fost detectați până la 6 luni în serul sugarilor femeilor la care s-a administrat tratamentul. Prin urmare, acești sugari pot prezenta un risc crescut pentru apariția infecțiilor. Administrarea vaccinurilor vii la copiii expuși la golimumab pe perioada *in utero* nu este recomandată timp de 6 luni de zile după ultima injecție de golimumab administrată mamei în timpul sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.5).

### Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă golimumab se excretă în lapte sau dacă se absoarbe sistemic după ingestie. S-a demonstrat că golimumab trece în lapte la maimuțe și deoarece imunoglobulinele umane sunt

excretate în lapte, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu golimumab și timp de cel puțin 6 luni după încheierea acestuia.

### Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii cu golimumab privind fertilitatea la animale. Un studiu privind fertilitatea a fost efectuat la șoareci, utilizând un anticorp analog care inhibă selectiv activitatea funcțională a TNF $\alpha$ , nu a evidențiat vreun efect relevant asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Golimumab are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, după administrarea Golimumab poate apărea amețeala (vezi pct. 4.8).

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR, APs, SA, SpAax-nr și CU, cea mai frecventă reacție adversă (RA) a fost infecția căilor respiratorii superioare, raportată la 12,6% dintre pacienții tratați cu golimumab comparativ cu 11,0% la pacienții din lotul de control. Cele mai grave RA care au fost raportate pentru golimumab includ infecții grave (inclusiv sepsis, pneumonie, TBC, infecții fungice invazive și oportuniste), afecțiuni demielinizante, reactivare VHB, ICC, boli autoimune (sindrom asemănător lupusului), reacții hematologice, hipersensibilitate sistemică gravă (inclusiv reacție anafilactică), vasculită, limfom și leucemie (vezi pct. 4.4).

#### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

RA pentru golimumab observate în studiile clinice și din raportările de după punerea pe piață, sunt prezentate în Tabelul 1. În cadrul clasificării pe organe, aparate și sisteme, RA sunt prezentate conform frecvenței de apariție, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1**  
**Listare tabelară a RA**

| <b>Aparate, Sisteme și Organe</b> | <b>Frecvență</b>     | <b>Reacții adverse</b>                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecții și infestări             | Foarte frecvente:    | Infecții ale căilor respiratorii superioare (rinofaringite, faringite, laringite și rinite)                                                                                                                            |
|                                   | Frecvente:           | Infecții bacteriene (cum ar fi celulita), infecții ale căilor respiratorii inferioare (de exemplu pneumonie), infecții virale (cum ar fi gripa și herpesul), bronșită, sinuzită, infecții fungice superficiale, abces. |
|                                   | Mai puțin frecvente: | Sepsis inclusiv șoc septic, pielonefrită.                                                                                                                                                                              |

| <b>Aparate, Sisteme și Organe</b>                                       | <b>Frecvență</b>          | <b>Reacții adverse</b>                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         | Rare:                     | Tuberculoză,<br>infecții oportuniste (cum sunt infecții fungice invazive [histoplasmoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză], infecții bacteriene, cu micobacterii atipice și cu protozoare)<br>reactivarea hepatitei B,<br>artrită bacteriană,<br>bursită infecțioasă. |
| Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) | Mai puțin frecvente:      | Neoplasme (de exemplu neoplazii cutanate, carcinom spinocelular și nev melanocitic)                                                                                                                                                                                   |
|                                                                         | Rare:                     | Limfom,<br>leucemie,<br>melanom,<br>carcinom cu celule Merkel.                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                         | Cu frecvență necunoscută: | Limfom hepatosplenic cu celule T*,<br>Sarcom Kaposi.                                                                                                                                                                                                                  |
| Tulburări hematologice și limfatice                                     | Frecvente:                | Leucopenie (inclusiv neutropenie),<br>anemie.                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                         | Mai puțin frecvente:      | Trombocitopenie,<br>pancitopenie.                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                         | Rare:                     | Anaemie aplastică,<br>agranulocitoză.                                                                                                                                                                                                                                 |
| Tulburări ale sistemului imunitar                                       | Frecvente:                | Reacții alergice (bronhospasm, hipersensibilitate, urticare),<br>reacție pozitivă la autoanticorpi.                                                                                                                                                                   |
|                                                                         | Rare:                     | Reacții sistemice severe de hipersensibilizare (inclusiv reacție anafilactică),<br>vasculită (sistemică),<br>sarcoidoză.                                                                                                                                              |
| Tulburări endocrine                                                     | Mai puțin frecvente:      | Tulburări tiroidiene (de exemplu hipotiroidism, hipertiroidism și gușă).                                                                                                                                                                                              |
| Tulburări metabolice și de nutriție                                     | Mai puțin frecvente:      | Creșterea valorilor glucozei sanguine,<br>creșterea valorilor lipidelor.                                                                                                                                                                                              |
| Tulburări psihice                                                       | Frecvente:                | Depresie,<br>insomnie.                                                                                                                                                                                                                                                |
| Tulburări ale sistemului nervos                                         | Frecvente:                | Amețeli,<br>cefalee,<br>parestezii.                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                         | Mai puțin frecvente:      | Tulburări de echilibru.                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                         | Rare:                     | Afecțiuni demielinizante (centrale și periferice),<br>disgeuzie.                                                                                                                                                                                                      |
| Tulburări oculare                                                       | Mai puțin frecvente:      | Tulburări vizuale (de exemplu vedere încețoșată și scăderea acuității vizuale),<br>conjunctivită,<br>alergii oculare (de exemplu prurit și iritație).                                                                                                                 |
| Tulburări cardiace                                                      | Mai puțin frecvente:      | Aritmie,<br>tulburări ischemice ale arterelor coronare.                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                         | Rare:                     | Insuficiență cardiacă congestivă (debut nou sau înrăutățire).                                                                                                                                                                                                         |
| Tulburări vasculare                                                     | Frecvente:                | Hipertensiune arterială.                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                         | Mai puțin frecvente:      | Tromboză (de exemplu tromboză venoasă profundă și aortică),<br>bufeuri.                                                                                                                                                                                               |

| Aparate, Sisteme și Organe                                          | Frecvență                 | Reacții adverse                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | Rare:                     | Fenomen Raynaud.                                                                                                                                                                                  |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale                    | Frecvente:                | Astm bronșic și simptome asociate (de exemplu wheezing și hiperactivitate bronșică).                                                                                                              |
|                                                                     | Mai puțin frecvente:      | Boală pulmonară interstițială.                                                                                                                                                                    |
| Tulburări gastro-intestinale                                        | Frecvente:                | Dispepsie, dureri gastro-intestinale și abdominale, greață, tulburări inflamatorii gastro-intestinale (cum sunt gastrită și colită), stomatită.                                                   |
|                                                                     | Mai puțin frecvente:      | Constipație, boală de reflux gastroesofagian.                                                                                                                                                     |
| Tulburări hepatobiliare                                             | Frecvente:                | Valori crescute ale alanin-aminotransferazei, valori crescute ale aspartat-aminotransferazei.                                                                                                     |
|                                                                     | Mai puțin frecvente:      | Colelitiază, tulburări hepatice.                                                                                                                                                                  |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat                      | Frecvente:                | Prurit, erupții cutanate tranzitorii, alopecie, dermatită.                                                                                                                                        |
|                                                                     | Mai puțin frecvente:      | Reacții cutanate buloase, psoriazis (debut nou sau agravarea psoriazisului preexistent palmar/plantar și pustulos), urticarie.                                                                    |
|                                                                     | Rare:                     | Reacții lichenoide, exfolierea pielii, vasculită (cutanată).                                                                                                                                      |
|                                                                     | Cu frecvență necunoscută: | Agravarea simptomelor de dermatomiozită.                                                                                                                                                          |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv            | Rare:                     | Sindrom asemănător lupusului.                                                                                                                                                                     |
| Tulburări renale și ale căilor urinare                              | Rare:                     | Tulburări ale vezicii biliare, tulburări renale.                                                                                                                                                  |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului                         | Mai puțin frecvente:      | Afecțiuni ale sânului, tulburări menstruale.                                                                                                                                                      |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare            | Frecvente:                | Febră, astenie, reacții la locul de injectare (de exemplu eritem la locul de injectare, urticarie, indurație, durere, echimoze, prurit, iritație și parestezii), disconfort la nivelul toracelui. |
|                                                                     | Rare:                     | Afectarea procesului de vindecare.                                                                                                                                                                |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | Frecvente:                | Fracturi osoase.                                                                                                                                                                                  |

\* Observată în cazul altor blocante ale TNF.

Pe parcursul acestei secțiuni, valoarea mediană a perioadei de urmărire (aproximativ 4 ani) este prezentată, în general, pentru toate utilizările golimumab. Atunci când administrarea golimumab este descrisă în funcție de doză, valoarea mediană a perioadei de urmărire variază (aproximativ 2 ani pentru doza de 50 mg, aproximativ 3 ani pentru doza de 100 mg) deoarece este posibil ca pacienții să fi înlocuit o doză cu cealaltă.

#### Descrierea anumitor reacții adverse

##### *Infecții*

În perioada controlată a studiilor pivot, infecția căilor respiratorii superioare a fost cea mai frecventă reacție adversă raportată la 12,6% dintre pacienții tratați cu golimumab (incidență la 100 de pacienți-ani: 60,8; Î 95%: 55,0, 67,1), comparativ cu 11,0% dintre pacienții din grupul de control (incidență la 100 de pacienți-ani: 54,5; Î 95%: 46,1, 64,0). În secțiunile controlate și necontrolate ale studiilor cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 4 ani, incidența la 100 de pacienți-ani a infecțiilor căilor respiratorii superioare a fost de 34,9 evenimente; Î 95%: 33,8, 36,0 la pacienții tratați cu golimumab.

În perioada controlată a studiilor pivot s-au înregistrat infecții la 23,0% dintre pacienții tratați cu golimumab (incidență la 100 pacienți-ani: 132,0; Î 95%: 123,3, 141,1), comparativ cu 20,2% dintre pacienții din grupul de control (incidență la 100 pacienți-ani: 122,3; Î 95%: 109,5, 136,2). În secțiunile controlate și necontrolate ale studiilor cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 4 ani, incidența la 100 de pacienți-ani a infecțiilor a fost de 81,1 evenimente; Î 95%: 79,5, 82,8 la pacienții tratați cu golimumab.

În perioada controlată a studiilor pentru PR, APs, SA și SpAax-nr s-au înregistrat infecții grave la 1,2% dintre pacienții tratați cu golimumab și la 1,2% dintre pacienții din grupul de control. Incidența infecțiilor grave la 100 pacienți-ani de urmărit în perioada controlată a studiilor pentru PR, APs, SA și SpAax-nr a fost de 7,3; Î 95%: 4,6, 11,1 la grupul tratat cu golimumab 100 mg, 2,9; Î 95%: 1,2, 6,0 la grupul tratat cu golimumab 50 mg și 3,6; Î 95%: 1,5, 7,0 la grupul la care s-a administrat placebo. În perioada controlată a studiilor de inducție cu golimumab pentru CU, s-au înregistrat infecții grave la 0,8% dintre pacienții tratați cu golimumab comparativ cu 1,5% dintre pacienții din grupul de control. Infecțiile grave observate la pacienții tratați cu golimumab au inclus tuberculoza, infecții bacteriene inclusiv sepsis și pneumonie, infecții fungice invazive și alte infecții oportuniste. Unele dintre aceste infecții au fost letale. În secțiunile controlate și necontrolate din cadrul studiilor pivot, cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, s-a observat o incidență mai mare a infecțiilor grave, incluzând infecțiile oportuniste și TBC la pacienții la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienții la care s-a administrat golimumab 50 mg. Incidența la 100 pacienți-ani a tuturor infecțiilor grave a fost de 4,1; Î 95%: 3,6, 4,5, la pacienții la care s-a administrat golimumab 100 mg și 2,5; Î 95%: 2,0, 3,1 la pacienții la care s-a administrat golimumab 50 mg.

## *Neoplazii*

### *Limfomul*

Incidența limfomului la pacienții tratați cu golimumab în timpul studiilor pivot a fost mai mare decât cea așteptată în populația generală. În secțiunile controlate și necontrolate din cadrul acestor studii clinice, cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, s-a observat o incidență mai mare a limfoamelor la pacienții la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienții la care s-a administrat golimumab 50 mg. Limfomul a fost diagnosticat la 11 pacienți (1 în grupul de tratament cu golimumab 50 mg și 10 în grupul de tratament cu golimumab 100 mg) cu o incidență (Î 95%) la 100 pacienți-ani de urmărire de 0,03 (0,00, 0,15) și 0,13 (0,06, 0,24) evenimente pentru golimumab 50 mg și respectiv 100 mg și 0,00 (0,00, 0,57) evenimente pentru placebo. Majoritatea limfoamelor au apărut în studiul GO-AFTER, în care au fost înrolați pacienți care au avut expunere anterioară la agenți anti-TNF, care au avut durată mai mare a bolii și care au avut boală mai refractară. (vezi pct. 4.4).

### *Alte neoplazii în afară de limfom*

În perioadele controlate ale studiilor pivot, precum și în aproximativ 4 ani de urmărire, incidența neoplaziilor altele în afară de limfom (cu excepția neoplaziilor cutanate altele în afară de melanom) a fost similară în grupul tratat cu golimumab și în grupul de control. Pe parcursul a aproximativ 4 ani de urmărire, incidența afecțiunilor maligne non-limfom (cu excepția neoplaziei cutanate alta în afară de melanom) a fost similară cu a populației generale.

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, neoplazia cutanată alta în afară de melanom a fost diagnosticată la 5 pacienți tratați cu placebo, 10 pacienți tratați cu golimumab 50 mg și 31 pacienți tratați cu golimumab 100 mg cu o incidență (Î 95%) per 100 pacient-ani de urmărire de 0,36 (0,26, 0,49) pentru grupul combinat cu golimumab și de 0,87 (0,28, 2,04) pentru placebo.

În perioada controlată și necontrolată ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, neoplaziile în afară de melanom, cancer cutanat de tip non-melanom și limfom au fost diagnosticate la 5 pacienți tratați cu placebo, 21 pacienți tratați cu golimumab 50 mg și 34 pacienți tratați cu golimumab 100 mg, cu o incidență (ÎÎ 95%) la 100 pacient-ani de urmărire de 0,48 (0,36, 0,62) pentru grupul combinat cu golimumab și 0,87 (0,28, 2,04) pentru placebo (vezi pct. 4.4).

#### Cazuri raportate în studiile clinice pentru astm bronșic

Într-un studiu clinic explorator, pacienților cu astm sever persistent li s-a administrat o doză de încărcare de golimumab (150% din doza desemnată pentru tratament) subcutanat în săptămâna 0, urmată de golimumab 200 mg, golimumab 100 mg sau golimumab 50 mg la intervale de 4 săptămâni, subcutanat, până în săptămâna 52. S-au raportat 8 neoplazii în grupul de tratament asociat cu golimumab (n = 230) și nu s-a raportat niciuna în grupul de tratament cu placebo (n = 79). Limfomul a fost raportat în cazul unui pacient, neoplasm cutanat altul în afară de melanom la 2 pacienți și alte neoplazii la 5 pacienți. Nu a existat o agregare specifică a unui anumit tip de malignitate.

În timpul secțiunii controlate cu placebo a studiului, incidența (ÎÎ 95%) tuturor neoplaziilor per 100 pacient-ani de urmărire a fost de 3,19 (1,38, 6,28) în grupul tratat cu golimumab. În acest studiu, incidența (ÎÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire la subiecții tratați cu golimumab a fost 0,40 (0,01, 2,20) pentru limfom, 0,79 (0,10, 2,86) pentru neoplazii cutanate altele în afară de melanom și 1,99 (0,64, 4,63) pentru alte neoplazii. În cazul subiecților tratați cu placebo, incidența (ÎÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire a acestor neoplazii a fost de 0,00 (0,00, 2,94). Semnificația acestor date este necunoscută.

#### *Reacții adverse neurologice*

S-a observat o incidență mai mare a demielinizării la pacienții la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienții la care s-a administrat golimumab 50 mg, în perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani (vezi pct. 4.4).

#### *Creșterile valorilor enzimelor hepatice*

În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR și APs, creșteri moderate ale valorilor ALT ( $> 1$  și  $< 3$  x limita superioară a valorilor normale (LSVN)) au apărut în proporții similare la pacienții tratați cu golimumab și cei din grupurile de control din studiile cu PR și APs (între 22,1% și 27,4% dintre pacienți); în studiile cu SA și SpAax-nr, creșteri ușoare ale valorilor ALT s-au înregistrat în proporție mai mare la pacienții tratați cu golimumab (26,9%) față de cei din grupul de control (10,6%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru PR și APs cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 5 ani, incidența creșterilor ușoare ale ALT a fost similară la pacienții tratați cu golimumab și la cei din grupul de control, din studiile cu PR și APs. În perioada controlată a studiilor pivot de inducție cu golimumab pentru CU, au apărut creșteri moderate ale ALT ( $> 1$  și  $< 3$  x LSVN) în proporții similare la pacienții tratați cu golimumab și cei din grupurile de control (respectiv între 8,0% și 6,9%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru CU cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 2 ani, proporția pacienților cu creșteri ușoare ale valorilor ALT a fost de 24,7% la pacienții cărora li s-a administrat golimumab pe parcursul perioadei de întreținere a studiului CU.

În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR și SA, creșterile valorilor ALT  $\geq 5$  x LSVN au fost mai puțin frecvente și s-au înregistrat la mai mulți pacienți tratați cu golimumab (între 0,4% și 0,9%) față de pacienții din grupul de control (0,0%). Această tendință nu s-a observat și în populația cu APs. În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru PR, APs și SA, cu perioada mediană de urmărire de aproximativ 5 ani, incidența creșterilor valorilor ALT  $\geq 5$  x LSVN a fost similară în grupul tratat cu golimumab și pacienții din grupul de control. În general, aceste creșteri au fost asimptomatice, iar anomaliile s-au diminuat sau au dispărut prin continuarea sau întreruperea golimumabului sau prin modificarea medicamentelor administrate concomitent. Nu au fost raportate cazuri în perioadele controlate și necontrolate (de până la 1 an) ale studiului SpAax-nr. În perioadele controlate ale studiilor pivot pentru CU de inducție cu golimumab, creșterile valorilor ALT  $\geq 5$  x LSVN au apărut în proporții similare la pacienții tratați cu golimumab comparativ cu cei tratați cu placebo (respectiv între 0,3% și 1,0%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru CU cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 2 ani, proporția de pacienți cu creșteri

ale valorilor ALT  $\geq 5 \times$  LSVN a fost de 0,8% la pacienții cărora li s-a administrat golimumab pe parcursul perioadei de întreținere a studiului CU.

În timpul studiilor pivot pentru PR, APs, SA și SpAax-nr, un pacient dintr-un studiu pentru PR cu anomalii hepatice preexistente și căruia i se administrau medicamente ce ar fi putut afecta funcția ficatului, pe perioada tratamentului cu golimumab a dezvoltat o hepatită icterică neinfecțioasă letală. Rolul golimumabului ca factor agravant sau contributiv nu poate fi exclus.

#### *Reacții la locul de injectare*

În perioadele controlate ale studiilor pivot, 5,4% dintre pacienții tratați cu golimumab au prezentat reacții la locul de injectare, comparativ cu 2,0% dintre pacienții din grupul de control. Prezența anticorpilor pentru golimumab poate crește riscul de a avea reacții la locul injectării. Majoritatea reacțiilor la locul de injectare au fost ușoare și moderate, iar cea mai frecventă manifestare a fost eritemul la locul injectării. În general, reacțiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea tratamentului cu acest medicament.

În studiile controlate de fază IIb și/sau III pentru PR, APs, SA, SpAax-nr, astm bronșic sever persistent și studiile de fază II/III pentru CU, niciun pacient tratat cu golimumab nu a dezvoltat reacții anafilactice.

#### *Anticorpi autoimuni*

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot, în primul an de urmărire, 3,5% dintre pacienții tratați cu golimumab și 2,3% dintre pacienții din grupul de control au fost nou diagnosticați ca fiind AAN-pozitivi (cu titruri de 1:160 sau mai mari). La pacienții care inițial fuseseră anti-ADNdc negativi, apariția anticorpilor anti-ADN dublu catenar la 1 an de urmărire a fost de 1,1%.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Într-un studiu clinic au fost administrate intravenos doze unice de până la 10 mg/kg fără să se înregistreze toxicitate care să determine scăderea dozei. În cazul unui supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat urmărindu-se orice semne sau simptome ale reacțiilor adverse, iar tratamentul simptomatic adecvat trebuie inițiat cât mai curând.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupă farmacoterapeutică: Imonosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ), codul ATC: L04AB06

Gotenfia este un medicament biosimilar. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

#### Mecanism de acțiune

Golimumab este un anticorp monoclonal uman care formează complexe stabile cu mare afinitate atât cu forma solubilă cât și cu cea transmembranară bioactivă a TNF- $\alpha$  uman, împiedicând legarea TNF- $\alpha$  de receptorii săi.

## Efecte farmacodinamice

S-a demonstrat că legarea TNF uman de către golimumab neutralizează expresia moleculei de adeziune E-selectină la suprafața celulară, efect indus de către TNF- $\alpha$ . De asemenea, neutralizează expresia moleculei de adeziune pentru celula vasculară (VCAM)-1 și a moleculei intercelulare de adeziune (ICAM)-1 de către celulele endoteliale umane. *In vitro*, golimumab a inhibat și secreția indusă de TNF a interleukinelor (IL)-6, IL-8 și a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF) la nivelul celulelor endoteliale umane.

S-a constatat ameliorarea nivelului de proteină C reactivă (PCR) comparativ cu grupurile cu placebo, iar tratamentul cu golimumab a dus la o scădere semnificativă față de valorile inițiale a valorilor serice de IL-6, ICAM-1, matrix-metaloproteinază (MMP)-3 și a factorului de creștere vascular endothelial (VEGF), comparativ cu tratamentul de control. În plus, valorile de TNF- $\alpha$  au fost scăzute la pacienții cu PR și SA, iar valorile de IL-8 au fost scăzute la pacienții cu APs. Aceste modificări s-au observat la prima evaluare (săptămâna 4) după prima administrare a golimumab și s-au menținut, în general, până în săptămâna 24.

## Eficacitate clinică

### *Poliartrita reumatoidă*

Eficacitatea golimumab a fost demonstrată în trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, care au inclus peste 1500 pacienți cu vârste  $\geq 18$  ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticată conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie (American College of Rheumatology - ACR), cu cel puțin 3 luni înainte de screening. Pacienții au avut cel puțin 4 articulații tumefiate și 4 articulații sensibile. Golimumab sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni.

GO-FORWARD a evaluat 444 pacienți cu PR activă în pofida administrării unei doze stabile de metotrexat de cel puțin 15 mg/săptămână și care nu fuseseră tratați anterior cu un medicament anti-TNF. Pacienții au fost randomizați pentru a urma tratament cu placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX sau golimumab 100 mg + placebo. Pacienții care au urmat tratament cu placebo + MTX, după săptămâna 24 de tratament, au fost schimbați pe tratament cu golimumab 50 mg + MTX. La săptămâna 52, pacienții au fost înrolați într-o extensie de studiu deschisă pe termen lung.

GO-AFTER a evaluat 445 pacienți care fuseseră tratați anterior cu unul sau mai multe dintre medicamentele anti-TNF adalimumab, etanercept sau infliximab. Pacienții au fost randomizați pentru a urma tratament cu placebo, golimumab 50 mg sau golimumab 100 mg. Pacienților li s-a permis să continue terapia concomitentă cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), cu MTX, sulfasalazină (SSZ) și/sau hidroxiclorochină (HCC) pe parcursul studiului. Motivele declarate de întrerupere a terapiei anterioare anti-TNF au fost lipsa de eficacitate (58%), intoleranța (13%) și/sau alte motive fără legătură cu siguranța sau eficacitatea (29%, majoritatea din motive financiare).

GO-BEFORE a evaluat 637 pacienți cu PR activă cărora nu li s-a administrat anterior MTX și care nu au fost tratați anterior cu vreun medicament anti-TNF. Pacienții au fost randomizați pentru a urma tratament cu placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX sau golimumab 100 mg + placebo. La săptămâna 52, pacienții au intrat într-o extensie deschisă pe termen lung a studiului, în care pacienții cărora li s-a administrat placebo + MTX și care au prezentat cel puțin 1 articulație sensibilă sau tumefiată, au fost redistribuiți pentru a li se administra golimumab 50 mg + MTX.

Criteriile finale principale (combinat) în GO-FORWARD au fost reprezentate de procentul de pacienți la care s-a obținut răspunsul ACR 20 în săptămâna 14 și îmbunătățirea față de starea inițială a Chestionarului de Evaluare a Sănătății (HAQ) în săptămâna 24. În GO-AFTER, criteriul final principal a fost procentul de pacienți la care s-a obținut răspunsul ACR 20 la săptămâna 14. În GO-BEFORE, criteriile asociate finale principale au fost procentul de pacienți la care s-a obținut răspunsul ACR 50 la săptămâna 24 și modificarea față de starea inițială a scorului van der Heijde modificat

Sharp (vdH-S) la săptămâna 52. Pe lângă obiectivul(ele) principal(e), s-au efectuat evaluări suplimentare ale impactului pe care l-a avut tratamentul cu golimumab asupra semnelor și simptomelor artritei, răspunsului radiologic, funcției fizice și asupra calității vieții legate de starea de sănătate.

În general, nu s-au observat diferențe semnificative în măsurătorile de eficacitate între schemele terapeutice cu golimumab 50 mg și cele cu 100 mg, administrate în asociere cu metotrexat, în cursul săptămânii 104 în studiile GO-FORWARD și GO-BEFORE și în cursul săptămânii 24 în studiul GO-AFTER. Conform design-ului în fiecare studiu de PR, este posibil ca pacienții înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de golimumab 50 mg cu cele de 100 mg la discreția medicului studiului.

#### *Semne și simptome*

Rezultatele cheie ale ACR pentru doza de golimumab 50 mg la săptămânile 14, 24 și 52 pentru GO-FORWARD, GO-AFTER și GO-BEFORE, sunt reprezentate în Tabelul 2 și sunt descrise mai jos. Răspunsurile au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea inițială a golimumab.

În GO-FORWARD, dintre 89 de subiecți randomizați să utilizeze tratament cu golimumab 50 mg + MTX, 48 au continuat să utilizeze acest tratament la săptămâna 104. Dintre aceștia, 40, 33 și 24 de pacienți au avut răspunsuri ACR 20, 50, respectiv 70 la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20, 50, 70 din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

În GO-AFTER, procentul de pacienți la care s-a obținut un răspuns ACR 20 a fost mai mare în grupul tratat cu golimumab față de cel la care s-a administrat placebo, indiferent de motivul raportat de întrerupere a terapiei anterioare cu medicamente anti-TNF.

**Tabelul 2**  
**Rezultatele cheie de eficacitate din secțiunile controlate ale GO-FORWARD, GO-AFTER și GO-BEFORE.**

|                                                                 | GO-FORWARD<br>PR activă în pofida<br>administrării MTX |                                | GO-AFTER<br>PR activă, tratată anterior<br>cu unul sau mai multe<br>medicamente anti-TNF |                    | GO-BEFORE<br>PR activă, cărora nu li s-a<br>administrat anterior MTX |                                |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                 | Placebo<br>+<br>MTX                                    | Golimumab<br>50 mg<br>+<br>MTX | Placebo                                                                                  | Golimumab<br>50 mg | Placebo<br>+<br>MTX                                                  | Golimumab<br>50 mg<br>+<br>MTX |
| n <sup>a</sup>                                                  | 133                                                    | 89                             | 150                                                                                      | 147                | 160                                                                  | 159                            |
| <b>Pacienți care au răspuns la tratament, % dintre pacienți</b> |                                                        |                                |                                                                                          |                    |                                                                      |                                |
| <b>ACR 20</b>                                                   |                                                        |                                |                                                                                          |                    |                                                                      |                                |
| Săptămâna 14                                                    | 33%                                                    | 55%*                           | 18%                                                                                      | 35%*               | NA                                                                   | NA                             |
| Săptămâna 24                                                    | 28%                                                    | 60%*                           | 16%                                                                                      | 31%<br>p = 0,002   | 49%                                                                  | 62%                            |
| Săptămâna 52                                                    | NA                                                     | NA                             | NA                                                                                       | NA                 | 52%                                                                  | 60%                            |
| <b>ACR 50</b>                                                   |                                                        |                                |                                                                                          |                    |                                                                      |                                |
| Săptămâna 14                                                    | 10%                                                    | 35%*                           | 7%                                                                                       | 15%<br>p = 0,021   | NA                                                                   | NA                             |
| Săptămâna 24                                                    | 14%                                                    | 37%*                           | 4%                                                                                       | 16%*               | 29%                                                                  | 40%                            |
| Săptămâna 52                                                    | NA                                                     | NA                             | NA                                                                                       | NA                 | 36%                                                                  | 42%                            |
| <b>ACR 70</b>                                                   |                                                        |                                |                                                                                          |                    |                                                                      |                                |
| Săptămâna 14                                                    | 4%                                                     | 14%                            | 2%                                                                                       | 10%                | NA                                                                   | NA                             |

|              |    |           |    |                 |     |     |
|--------------|----|-----------|----|-----------------|-----|-----|
|              |    | p = 0,008 |    | p = 0,005       |     |     |
| Săptămâna 24 | 5% | 20%*      | 2% | 9%<br>p = 0,009 | 16% | 24% |
| Săptămâna 52 | NA | NA        | NA | NA              | 22% | 28% |

<sup>a</sup> n reflectă pacienții randomizați; numărul real de pacienți care au putut fi evaluați pentru fiecare criteriu final poate varia în funcție de momentul evaluării.

\* p ≤ 0,001

NA: Nu este cazul („Not Applicable”)

În GO-BEFORE, analiza principală a pacienților cu poliartrită reumatoidă grad de severitate moderat spre sever (pentru ACR 50 la grupurile cu asociere golimumab 50 și 100 mg + MTX vs. MTX în monoterapie) nu a evidențiat diferențe semnificativ statistic la săptămâna 24 (p = 0,053). La săptămâna 52 în cadrul întregii populații studiate, procentul de pacienți din grupul golimumab 50 mg + MTX care a obținut răspuns ACR a fost per total mai mare, dar nu cu diferență semnificativă în comparație cu cei la care s-a administrat MTX în monoterapie (vezi Tabelul 2). Analize suplimentare au fost efectuate la subgrupe reprezentative pentru populația selecționată de pacienți cu PR severă, activă și progresivă. La nivel global, a fost demonstrat un efect mai însemnat la golimumab 50 mg + MTX versus MTX în monoterapie la populația indicată, comparativ cu toată populația studiată.

În studiile GO-FORWARD și GO-AFTER, au fost observate răspunsuri semnificative statistic și cu relevanță clinică pe Scala Activității Bolii (SAB)28, la fiecare moment pre-specificat, în săptămâna 14 și săptămâna 24 (p ≤ 0,001). Dintre pacienții care au rămas cu tratamentul cu golimumab la care au fost randomizați la începutul studiului, răspunsurile SAB28 s-au menținut până la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab, răspunsurile SAB28 au fost similare din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

În GO-BEFORE, a fost urmărit răspunsul clinic major, definit ca menținerea unui răspuns ACR 70 pentru o perioadă continuă de peste 6 luni. La săptămâna 52, 15% dintre pacienții din grupul tratat cu golimumab 50 mg + MTX au obținut un răspuns clinic major comparativ cu 7% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo + MTX (p = 0,018). Dintre 159 de pacienți randomizați pentru golimumab 50 mg + MTX, 96 au continuat tratamentul la săptămâna 104. Dintre aceștia, 85, 66, și 53 de pacienți au avut răspuns ACR 20/50/70 la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20/50/70 din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

#### Evaluarea răspunsului prin examinarea radiografică

În GO-BEFORE modificarea de la starea inițială a scorului vdH-S, un scor compozit al leziunilor care măsoară prin examinare radiografică numărul și mărimea eroziunilor articulare și gradul de îngustare a spațiului articular de la nivelul mâinilor/încheieturilor și picioarelor, a fost utilizată pentru evaluarea gradului de distrugere structurală. În Tabelul 3 sunt prezentate rezultatele cheie ale dozei golimumab 50 mg la săptămâna 52.

Numărul pacienților care nu au prezentat eroziuni noi sau la care modificarea față de starea inițială a scorului vdH-S total ≤ 0, a fost semnificativ mai mare la grupul de tratament cu golimumab față de cel din grupul de control (p = 0,003). Rezultatele radiografice observate la săptămâna 52 s-au menținut până la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab, efectele radiologice au fost similare din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

**Tabelul 3**  
**Modificările medii (DS) radiografice față de starea inițială a scorului vdH-S total la săptămâna 52 la întreaga populație studiată în GO-BEFORE**

|                   | Placebo + MTX | Golimumab 50 mg + MTX |
|-------------------|---------------|-----------------------|
| n <sup>a</sup>    | 160           | 159                   |
| <b>Scor total</b> |               |                       |
| Starea inițială   | 19,7 (35,4)   | 18,7 (32,4)           |

|                                    |             |             |
|------------------------------------|-------------|-------------|
| Modificare față de starea inițială | 1,4 (4,6)   | 0,7 (5,2)*  |
| <b>Scor de eroziune</b>            |             |             |
| Starea inițială                    | 11,3 (18,6) | 10,8 (17,4) |
| Modificare față de starea inițială | 0,7 (2,8)   | 0,5 (2,1)   |
| <b>Scor JSN</b>                    |             |             |
| Starea inițială                    | 8,4 (17,8)  | 7,9 (16,1)  |
| Modificare față de starea inițială | 0,6 (2,3)   | 0,2 (2,0)** |

<sup>a</sup> n reflectă pacienții randomizați

\* p = 0,015

\*\* p = 0,044

### Funcția fizică și calitatea vieții legată de starea de sănătate

Funcția fizică și incapacitatea au fost evaluate ca fiind criterii finale separate în GO-FORWARD și GO-AFTER cu ajutorul indicelui de incapacitate din HAQ DI. În aceste studii, golimumab a demonstrat o ameliorare semnificativă din punct de vedere clinic și statistic în HAQ DI față de starea inițială, comparativ cu grupul de control, la săptămâna 24. Dintre pacienții care au menținut tratamentul cu golimumab la care au fost randomizați la începutul studiului, ameliorarea în HAQ DI s-a menținut până la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab, ameliorarea în HAQ DI a fost similară din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

În GO-FORWARD, s-au demonstrat ameliorări semnificative clinic și statistic în calitatea vieții legate de starea de sănătate, măsurată prin componenta fizică a scorului SF-36 al pacienților tratați cu golimumab, comparativ cu placebo, la săptămâna 24. Dintre pacienții care au rămas cu tratamentul cu golimumab la care au fost randomizați la începutul studiului, ameliorarea componentei fizice a scorului SF-36 s-a menținut până la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab, ameliorarea componentei fizice a scorului SF-36 a fost similară din săptămâna 104 până în săptămâna 256. În GO-FORWARD și GO-AFTER, s-au observat ameliorări semnificative statistic ale oboselii, măsurată prin evaluarea funcțională de pe scala de terapie a oboselii în bolile cronice (FACIT-F).

### Artrita psoriazică

Siguranța și eficacitatea golimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (GO-REVEAL) la 405 pacienți adulți cu APs activă ( $\geq 3$  articulații tumefiate și  $\geq 3$  articulații sensibile) în pofida terapiei cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau cu MARMB. Pacienții din acest studiu erau diagnosticați cu APs de cel puțin 6 luni și aveau cel puțin boală psoriazică ușoară. Au fost înrolați pacienți aparținând fiecărui subtip de artrită psoriazică, inclusiv cu artrită poliarticulară fără noduli reumatoizi (43%), artrită periferică asimetrică (30%), artrită distală a articulațiilor interfalangiene (15%), spondilită cu artrită periferică (11%) și artrită mutilantă (1%). Nu au fost permise tratamente anterioare cu un anti-TNF. Golimumab sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni. Pacienții au fost randomizați și li s-a administrat placebo, golimumab 50 mg sau golimumab 100 mg. La pacienții cărora li s-a administrat placebo, s-a modificat tratamentul administrându-se golimumab 50 mg după săptămâna 24. Pacienții au intrat într-o extensie de tip deschis pe termen lung la săptămâna 52. Aproximativ 48% dintre pacienți au continuat tratamentul cu doze stabile de metotrexat ( $\leq 25$  mg pe săptămână). Criteriile finale principale asociate au fost reprezentate de procentul de pacienți la care s-a obținut un răspuns ACR 20 la săptămâna 14 și modificarea față de valoarea inițială a scorului vdH-S total modificat pentru APs în săptămâna 24.

În general, nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în măsurătorile de eficacitate între grupurile cu golimumab în doză de 50 mg și 100 mg în cursul săptămânii 104. Conform design-ului studiului, este posibil ca pacienții înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de golimumab de 50 mg cu cele de 100 mg conform deciziei medicului studiului.

### *Semne și simptome*

Rezultatele cheie pentru doza de 50 mg la săptămânile 14 și 24 sunt prezentate în Tabelul 4 și sunt descrise mai jos.

**Tabelul 4**  
**Rezultatele cheie de eficacitate din GO-REVEAL**

|                                                                 | Placebo | Golimumab 50 mg* |
|-----------------------------------------------------------------|---------|------------------|
| n <sup>a</sup>                                                  | 113     | 146              |
| <b>Pacienți care au răspuns la tratament, % dintre pacienți</b> |         |                  |
| <b>ACR 20</b>                                                   |         |                  |
| Săptămâna 14                                                    | 9%      | 51%              |
| Săptămâna 24                                                    | 12%     | 52%              |
| <b>ACR 50</b>                                                   |         |                  |
| Săptămâna 14                                                    | 2%      | 30%              |
| Săptămâna 24                                                    | 4%      | 32%              |
| <b>ACR 70</b>                                                   |         |                  |
| Săptămâna 14                                                    | 1%      | 12%              |
| Săptămâna 24                                                    | 1%      | 19%              |
| <b>PASI<sup>b</sup> 75<sup>c</sup></b>                          |         |                  |
| Săptămâna 14                                                    | 3%      | 40%              |
| Săptămâna 24                                                    | 1%      | 56%              |

\* p < 0,05 pentru toate comparațiile;

<sup>a</sup> n reflectă pacienții randomizați; numărul real de pacienți care au putut fi evaluați pentru fiecare criteriu final poate varia în funcție de momentul evaluării

<sup>b</sup> Indicele de suprafață și severitate ale psoriazisului

<sup>c</sup> Bazat pe subgrupul de pacienți cu ≥ 3% afectare inițială a BSA, 79 pacienți (69,9%) în grupul cu placebo și 109 (74,3%) în grupul cu golimumab 50 mg.

Răspunsurile au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea inițială a golimumab. Răspunsuri ACR 20 similare în săptămâna 14 s-au observat la pacienții subtipuri ale APs cu artrită poliarticulară fără noduli reumatoizi și la cei cu artrită periferică asimetrică. Numărul de pacienți cu alte subtipuri de artrită psoriazică a fost prea mic pentru a permite evaluări ale semnificației. Răspunsurile observate în grupurile tratate cu golimumab au fost similare indiferent dacă pacienților li s-a administrat sau nu metotrexat concomitent. Dintre cei 146 pacienți randomizați la golimumab 50 mg, 70 au mai rămas pe acest tratament la săptămâna 104. Dintre acești 70 pacienți, 64, 46 și respectiv 31 pacienți au avut un răspuns ACR 20/50/70. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20/50/70 din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

De asemenea, s-au observat răspunsuri semnificative statistic în DAS28 la săptămânile 14 și 24 (p < 0,05).

La săptămâna 24, în cazul pacienților tratați cu golimumab, s-au constatat îmbunătățiri ale parametrilor de activitate periferică tipice pentru artrita psoriazică (de exemplu numărul articulațiilor tumefiate, numărul articulațiilor dureroase/sensibile, dactilita și entezita). Tratamentul cu golimumab a determinat o îmbunătățire semnificativă a funcției fizice evaluate prin HAQ DI, precum și la îmbunătățiri semnificative ale calității vieții legate de starea de sănătate, determinată prin componentele fizice și mentale ale scorurilor SF-36. Dintre pacienții care au rămas pe tratamentul cu golimumab, tratament la care au fost randomizați la începutul studiului, răspunsurile DAS28 și HAQ DI s-au menținut până la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab, răspunsurile DAS28 și HAQ DI au fost similare din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

### Evaluarea răspunsului prin examinarea radiografică

Afectarea structurală atât la nivelul mâinilor cât și la nivelul picioarelor a fost evaluată radiografic prin modificarea față de valoarea inițială în scorul vdH-S, modificat pentru APs prin adăugarea articulațiilor interfalangiene distale ale mâinii (AIFD).

Tratamentul cu golimumab 50 mg a scăzut rata de progresie a afectării articulației distale comparativ cu tratamentul cu placebo la săptămâna 24 fiind măsurată ca modificarea față de valoarea inițială în Scorul total vdH-S modificat (media  $\pm$  scorul DS a fost  $0,27 \pm 1,3$  la grupul placebo comparativ cu  $-0,16 \pm 1,3$  la grupul golimumab;  $p = 0,011$ ). Dintre cei 146 pacienți care au fost randomizați la golimumab 50 mg, la 126 pacienți au fost disponibile imagini radiografice la săptămâna 52, dintre care 77% nu au prezentat nicio progresie comparativ cu imaginile inițiale. La săptămâna 104, au fost disponibile imagini radiografice pentru 114 pacienți, și 77% nu au prezentat nicio progresie față de imaginile inițiale. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab, au fost observate rate similare ale pacienților care nu au prezentat niciun progres de la valoarea inițială din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

#### Spondiloartrita axială

##### *Spondilita anchilozantă*

Siguranța și eficacitatea golimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (GO-RAISE) la 356 pacienți adulți cu spondilită anchilozantă activă (definită printr-un Indice Bath de Activitate a Spondilitei Anchilozante (BASDAI)  $\geq 4$  și un VAS pentru dorsalgia totală  $\geq 4$ , pe o scală între 0 și 10 cm). Pacienții înrolați în acest studiu au prezentat boală activă în pofida tratamentului anterior sau actual cu AINS sau MARMB și nu li s-a administrat anterior tratament anti-TNF. Golimumab sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni. Pacienții au fost randomizați și li s-a administrat placebo, golimumab 50 mg și golimumab 100 mg și li s-a permis să continue tratamentul concomitent cu MARMB (MTX, SSZ și/sau HCC). Criteriul final principal a fost reprezentat de procentul de pacienți care au obținut un răspuns ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) 20 la săptămâna 14. Datele de eficacitate controlate cu placebo au fost recoltate și analizate până în săptămâna 24.

Rezultatele cheie pentru doza de 50 mg sunt prezentate în Tabelul 5 și sunt descrise mai jos. În general, nu s-au observat diferențe semnificative clinic între măsurătorile de eficacitate din grupurile tratate cu golimumab în doză de 50 mg și 100 mg până în săptămâna 24. Conform design-ului studiului, este posibil ca pacienții înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de golimumab de 50 mg cu cele de 100 mg conform deciziei medicului studiului.

**Tabelul 5**  
**Rezultatele cheie de eficacitate din GO-RAISE.**

|                                                                 | Placebo    | Golimumab 50 mg* |
|-----------------------------------------------------------------|------------|------------------|
| n <sup>a</sup>                                                  | 78         | 138              |
| <b>Pacienți care au răspuns la tratament, % dintre pacienți</b> |            |                  |
| <b>ASAS 20</b>                                                  |            |                  |
| Săptămâna 14                                                    | <b>22%</b> | <b>59%</b>       |
| Săptămâna 24                                                    | 23%        | 56%              |
| <b>ASAS 40</b>                                                  |            |                  |
| Săptămâna 14                                                    | 15%        | 45%              |
| Săptămâna 24                                                    | 15%        | 44%              |
| <b>ASAS 5/6</b>                                                 |            |                  |
| Săptămâna 14                                                    | 8%         | 50%              |
| Săptămâna 24                                                    | 13%        | 49%              |

\*  $p \leq 0,001$  pentru toate comparațiile

<sup>a</sup> n reflectă pacienții randomizați; numărul real de pacienți care au putut fi evaluați pentru fiecare criteriu final poate varia în funcție de momentul de evaluare

În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab, proporția pacienților care au obținut un răspuns ASAS 20 și ASAS 40 a fost similară din săptămâna 24 până în săptămâna 256.

De asemenea, s-au observat răspunsuri semnificative statistice în BASDAI 50, 70 și 90 ( $p \leq 0,017$ ), la săptămânile 14 și 24. Ameliorări ale măsurătorilor cheie ale activității bolii au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea inițială a golimumab și s-au menținut până în săptămâna 24. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab au fost observate rate similare ale modificărilor față de valoarea de bază în BASDAI din săptămâna 24 până în săptămâna 256. S-au înregistrat rezultate consecvente de eficacitate indiferent de utilizarea medicamentelor antireumatice modificatoare ale bolii (MTX, sulfasalazină și/sau hidroxiclorochină), de statusul antigenului HLA-B27 sau de valorile inițiale ale PCR, conform răspunsurilor ASAS 20 la săptămâna 14.

Tratamentul cu golimumab a determinat îmbunătățiri semnificative ale funcției fizice așa cum a rezultat din modificările față de valorile de bază ale Indicelui Bath Funcțional al Spondilitei Anchilozante [BASFI] la săptămânile 14 și 24. Calitatea vieții legată de starea de sănătate, conform componentei fizice a scorului SF-36 a fost, de asemenea, ameliorată semnificativ la săptămânile 14 și 24. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu golimumab îmbunătățirea stării fizice și calității vieții legată de starea de sănătate au fost similare din săptămâna 24 până în săptămâna 256.

#### *Spondiloartrita axială non-radiografică*

#### GO-AHEAD

Siguranța și eficacitatea golimumab au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (GO-AHEAD) la 197 pacienți adulți cu SpAax-nr activă severă (definiți ca acei pacienți care au întrunit criteriile de clasificare ale spondiloartritei axiale ASAS, dar nu au întrunit criteriile modificate New York pentru SA). Pacienții înrolați în acest studiu au avut boală activă (definită printr-un indice BASDAI  $\geq 4$  și printr-o Scală Vizuală Analogă (SVA) pentru dorsi-dorsalgia totală  $\geq 4$ , fiecare pe o scală de la 0-10 cm), în pofida tratamentului actual sau anterior cu AINS și nu au fost tratați anterior cu niciun medicament biologic, inclusiv tratament anti-TNF. Pacienții au fost randomizați aleatoriu să li se administreze placebo sau golimumab 50 mg subcutanat la intervale de 4 săptămâni. La săptămâna 16, pacienții au fost incluși într-o extensie deschisă în care tuturor pacienților li s-a administrat golimumab 50 mg subcutanat, la fiecare 4 săptămâni, până la săptămâna 48, cu evaluări ale eficacității efectuate până la săptămâna 52 și monitorizare a siguranței până la săptămâna 60. Aproximativ 93% dintre pacienții cărora li s-a administrat golimumab la începutul extensiei deschise (săptămâna 16) au continuat tratamentul până la finalizarea studiului (săptămâna 52). Analizele au fost efectuate atât la grupul cu toți pacienții tratați (TT, N = 197), cât și la grupul de pacienți cu semne obiective ale inflamației (SOI, N = 158, definite prin valori crescute ale PCR și/sau dovezi inițiale de sacroilită la RMN). Datele privind eficacitatea din studiul placebo controlat au fost colectate și analizate până la săptămâna 16. Criteriul final principal a fost proporția de pacienți care au realizat un răspuns ASAS 20 la săptămâna 16. Rezultatele cheie sunt prezentate în Tabelul 6 și sunt descrise mai jos.

**Tabelul 6**  
**Rezultatele cheie privind eficacitatea din GO-AHEAD la săptămâna 16**

| <b>Ameliorări ale semnelor și simptomelor</b>                   |                                       |                 |                                                             |                 |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                                                 | Grupul cu toți pacienții tratați (TT) |                 | Grupul de pacienți cu semne obiective ale inflamației (SOI) |                 |
|                                                                 | Placebo                               | Golimumab 50 mg | Placebo                                                     | Golimumab 50 mg |
| n <sup>a</sup>                                                  | 100                                   | 97              | 80                                                          | 78              |
| <b>Pacienți care au răspuns la tratament, % dintre pacienți</b> |                                       |                 |                                                             |                 |
| ASAS 20                                                         | 40%                                   | 71%**           | 38%                                                         | 77%**           |

|                                                                                                   |         |                 |         |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------|---------|-----------------|
| ASAS 40                                                                                           | 23%     | 57%**           | 23%     | 60%**           |
| ASAS 5/6                                                                                          | 23%     | 54%**           | 23%     | 63%**           |
| ASAS Remisie parțială                                                                             | 18%     | 33%*            | 19%     | 35%*            |
| ASDAS-C <sup>b</sup> < 1,3                                                                        | 13%     | 33%*            | 16%     | 35%*            |
| BASDAI 50                                                                                         | 30%     | 58%**           | 29%     | 59%**           |
| <b>Inhibarea inflamației articulațiilor sacroiliace (SI) măsurată prin RMN</b>                    |         |                 |         |                 |
|                                                                                                   | Placebo | Golimumab 50 mg | Placebo | Golimumab 50 mg |
| n <sup>c</sup>                                                                                    | 87      | 74              | 69      | 61              |
| Modificarea medie a scorului SPARCC <sup>d</sup> pentru articulația sacroiliacă, măsurat prin RMN | -0,9    | -5,3**          | -1,2    | -6,4**          |

a n reflectă pacienții randomizați și tratați

b Scorul de activitate în spondilita anchilozantă pe baza valorilor Proteinei C reactive (TT-Placebo, N = 90; TT-golimumab 50 mg, N = 88; SOI-Placebo, N = 71; SOI- golimumab 50 mg, N = 71)

c n reflectă numărul de pacienți cu date RMN inițiale și la săptămâna 16

d SPARCC (Consortiul pentru cercetarea spondiloartritei din Canada)

\*\* p < 0,0001 pentru comparații golimumab vs placebo

\* p < 0,05 pentru comparații golimumab vs placebo

La săptămâna 16 au fost demonstrate ameliorări semnificative statistic ale semnelor și simptomelor SpAax-nr active severe la pacienții tratați cu golimumab 50 mg comparativ cu placebo (Tabelul 6). Ameliorările au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea inițială a golimumab. Scorul SPARCC măsurat prin RMN a indicat reduceri semnificative statistic ale inflamației articulației SI la săptămâna 16 la pacienții tratați cu golimumab 50 mg comparativ cu placebo (Tabelul 6). Durerea evaluată prin SVA pentru Dorsalgia Totală și Dorsalgia Nocturnă și activitatea afecțiunii măsurată prin ASDAS-C au indicat, de asemenea, o ameliorare semnificativă statistic de la momentul initial până la săptămâna 16 la pacienții tratați cu golimumab 50 mg comparativ cu placebo ( $p < 0,0001$ ).

Ameliorări semnificative statistic ale mobilității coloanei vertebrale evaluate prin indicele BASMI (Indicele Bath de Activitate a Bolii pentru Spondilita Anchilozantă) și ale funcției fizice evaluate prin indicele BASFI au fost demonstrate la pacienții tratați cu golimumab 50 mg în comparație cu pacienții tratați cu placebo ( $p < 0,0001$ ). Pacienții tratați cu golimumab au prezentat semnificativ mai multe îmbunătățiri ale calității vieții în funcție de starea de sănătate, evaluată prin ASQoL, EQ-5D și componentele fizice și mentale din SF-36 și au prezentat semnificativ mai multe îmbunătățiri ale productivității, evaluată prin reduceri mai mari ale afectării generale a capacității de muncă și ale deprecierei activității, evaluată prin chestionarul WPAI, decât pacienții cărora li s-a administrat placebo.

La săptămâna 16, pentru toate criteriile finale descrise mai sus au fost demonstrate, de asemenea, rezultate semnificative statistic pentru pacienții cu SOI.

În ambele grupuri de pacienți, TT și SOI, ameliorarea semnelor și simptomelor, mobilitatea coloanei vertebrale, funcția fizică, calitatea vieții și productivitatea, observate la săptămâna 16 în rândul pacienților tratați cu golimumab 50 mg, s-au menținut în rândul celor rămași în studiu la săptămâna 52.

## GO-BACK

Eficacitatea și siguranța continuării tratamentului cu golimumab (frecvența de administrare completă sau redusă) comparativ cu întreruperea tratamentului au fost evaluate la pacienți adulți (cu vârsta de 18-45 ani) cu SpAax-nr activă, care au demonstrat remisie susținută pe parcursul a 10 luni de

tratament lunar deschis cu golimumab (GO-BACK). Pacienții eligibili (care au obținut un răspuns clinic până în luna 4 și un status inactiv al afecțiunii (ASDAS < 1,3) atât în luna 7 cât și în luna 10), care au intrat în faza de întrerupere în regim dublu-orb, au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu administrare lunară a golimumab (schemă de tratament completă, N = 63), cu administrare la interval de 2 luni a golimumab (schemă de tratament redusă, N = 63) sau administrare lunară de placebo (întreruperea tratamentului, N = 62) timp de până la aproximativ 12 luni.

Criteriul final principal de eficacitate a fost proporția pacienților fără un episod acut al activității afecțiunii. Pacienții care au suferit un episod acut, adică, au avut ASDAS colectat în cadrul a 2 evaluări consecutive, care ambele au evidențiat fie un scor absolut  $\geq 2,1$  fie o creștere după întrerupere de  $\geq 1,1$  comparativ cu luna 10 (sfârșitul perioadei deschise), au reinițiat administrarea lunară de golimumab în cadrul unei faze deschise de reîncepere a tratamentului pentru a caracteriza răspunsul clinic.

#### *Răspunsul clinic după întreruperea tratamentului dublu-orb*

Dintre cei 188 pacienți cu afecțiune inactivă cărora li s-a administrat cel puțin o doză de tratament dublu-orb, o proporție semnificativ ( $p < 0,001$ ) mai mare de pacienți nu au prezentat un episod acut al afecțiunii atunci când au continuat tratamentul cu golimumab fie cu schema completă (84,1%), fie cu schema redusă (68,3%), comparativ cu cei care au întrerupt tratamentul (33,9%) (Tabelul 7).

**Tabelul 7**  
**Analiza proporției participanților fără un episod acut<sup>a</sup>**  
**Populația din cadrul setului complet de analiză (perioada 2 – dublu-orb)**

| Tratament     | n/N   | %    | Diferența în % vs placebo     |                         |
|---------------|-------|------|-------------------------------|-------------------------|
|               |       |      | Estimat (IÎ 95%) <sup>b</sup> | Valoarea p <sup>b</sup> |
| GLM s.c. QMT  | 53/63 | 84,1 | 50,2 (34,1, 63,6)             | < 0,001                 |
| GLM s.c. Q2MT | 43/63 | 68,3 | 34,4 (17,0, 49,7)             | < 0,001                 |
| Placebo       | 21/62 | 33,9 |                               |                         |

Setul complet de analiză include toți participanții randomizați care au obținut status inactiv al afecțiunii în cadrul perioadei 1 și cărora li s-a administrat cel puțin o doză de tratament orb de studiu.

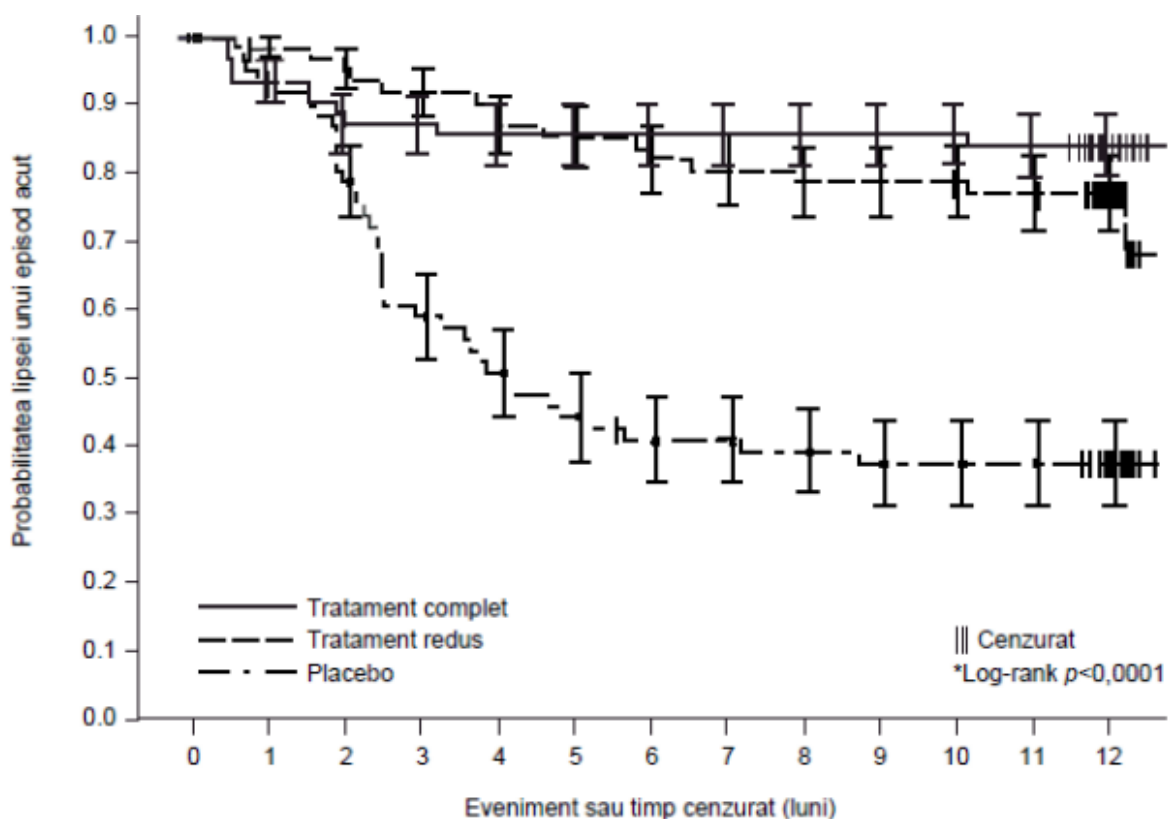
a Definit ca ASDAS în cadrul a 2 vizite consecutive care ambele indică fie un scor absolut  $\geq 2,1$ , fie o creștere după întrerupere de  $\geq 1,1$  comparativ cu luna 10 (vizita 23).

b Rata de eroare de tip I pentru comparațiile multiple de tratament (GLM s.c. QMT vs placebo și GLM s.c. Q2MT vs placebo) a fost controlată utilizând o procedură de testare secvențială (descendentă). Derivat pe baza metodei stratificate Miettinen și Nurminen cu nivelul PCR ( $> 6$  mg/l sau  $\leq 6$  mg/l) ca factor de stratificare.

Participanții care au întrerupt prematur perioada 2 și înaintea unui „episod acut” vor fi considerați ca având un „episod acut”. N = Număr total de participanți; n = număr de participanți fără un episod acut; GLM = golimumab; s.c. = subcutanat, QMT = administrare lunară; Q2MT = administrare la interval de două luni.

Diferența de timp până la primul episod acut între grupul care a întrerupt tratamentul și oricare dintre grupurile de tratament cu golimumab este prezentată în Figura 1 (log-rank  $p < 0,0001$  pentru fiecare comparație). În grupul placebo, episoadele acute au început la aproximativ 2 luni după ce administrarea golimumab a fost întreruptă, majoritatea episoadelor acute apărând în decurs de 4 luni de la întreruperea tratamentului (Figura 1).

**Figura 1: Analiza Kaplan-Meier a timpului până la primul episod acut**



#### Participanți cu risc

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

\*Criteriul final neajustat pentru multiplicitate. Stratificare după nivelul PCR ( $> 6$  mg/l sau  $\leq 6$  mg/l). Episodul acut a fost definit ca ASDAS în cadrul a 2 vizite consecutive, care ambele au indicat fie un scor absolut  $\geq 2,1$ , fie o creștere după întrerupere de  $\geq 1,1$  comparativ cu luna 10 (vizita 23). Participanții care nu au manifestat un episod acut au fost cenzurați în momentul întreruperii tratamentului sau în luna 13 din perioada 2 a tratamentului dublu-orb. Începutul perioadei 2 reprezintă ziua 1 a analizei Kaplan-Meier pentru setul complet de analiză.

#### Răspunsul clinic la reînceperea tratamentului pentru un episod acut al afecțiunii

Răspunsul clinic a fost definit ca o îmbunătățire a BASDAI de  $\geq 2$  sau  $\geq 50\%$  comparativ cu media celor 2 scoruri BASDAI consecutive, atribuite episodului acut al afecțiunii. Dintre cei 53 participanți din cadrul schemelor de administrare redusă sau de întrerupere a tratamentului care au avut un episod acut al afecțiunii confirmat, 51 (96,2%) au obținut un răspuns clinic la golimumab în primele 3 luni de la reînceperea tratamentului, cu toate că mai puțini pacienți (71,7%) au reușit să îl susțină pe întreaga perioadă a celor 3 luni.

#### Colita ulcerativă

Eficacitatea golimumab a fost evaluată în două studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo controlate la pacienții adulți.

Studiul de inducție (studiul de Inducție PURSUIT) a evaluat pacienții care prezentau colită ulcerativă activă moderată până la severă (scor Mayo 6 până la 12; subscor Endoscopic  $\geq 2$ ), care au avut un răspuns inadecvat sau au eșuat în a tolera terapiile conventionale, sau au fost dependenți de corticosteroizi. În partea de studiu care confirmă doza, 761 pacienți au fost randomizați să li se administreze fie 400 mg golimumab sc. în săptămâna 0 și 200 mg în săptămâna 2, 200 mg golimumab s.c. în săptămâna 0 și 100 mg în săptămâna 2 sau placebo s.c. în săptămânile 0 și 2. Au fost permise doze stabile concomitente de aminosalicilați oral, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare. Eficacitatea golimumab până la săptămâna 6 a fost evaluată în acest studiu.

Rezultatele studiului de întreținere (studiul de Întreținere PURSUIT) s-au bazat pe evaluarea a 456 pacienți care au obținut răspuns clinic anterior de inducție cu golimumab. Pacienții au fost randomizați

să li se administreze golimumab 50 mg, golimumab 100 mg sau placebo subcutanat la intervale de 4 săptămâni. Au fost permise doze stabile concomitente de aminosalicilați oral și/sau imunomodulatoare. Corticosteroizii urmau să fie întreruși progresiv la începutul studiului de întreținere. Eficacitatea golimumab până la săptămâna 54 a fost evaluată în acest studiu. Pacienții care au finalizat studiul de întreținere până la săptămâna 54 au continuat tratamentul într-o extensie de studiu, cu evaluarea eficacității până la săptămâna 216. Evaluarea eficacității în extensia de studiu s-a bazat pe modificările în utilizarea corticosteroidului, evaluarea medicală globală a activității bolii (EMG) și îmbunătățirea calității vieții măsurată prin chestionarul pentru boala inflamatorie intestinală (CBII).

**Tabelul 8**  
**Rezultatele cheie privind eficacitatea din studiul de Inducție PURSUIT și studiul de Întreținere PURSUIT**

| Studiul de Inducție PURSUIT                                                                              |                                 |                                    |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                          | Placebo<br>N = 251              | Golimumab<br>200/100 mg<br>N = 253 |                                |
| Procentul de pacienți                                                                                    |                                 |                                    |                                |
| Pacienți care prezintă răspuns clinic la săptămâna 6 <sup>a</sup>                                        | 30%                             | 51%**                              |                                |
| Pacienți în remisiune clinică la săptămâna 6 <sup>b</sup>                                                | 6%                              | 18%**                              |                                |
| Pacienți cu vindecarea mucoasei la săptămâna 6 <sup>c</sup>                                              | 29%                             | 42%*                               |                                |
| Studiul de Întreținere PURSUIT                                                                           |                                 |                                    |                                |
|                                                                                                          | Placebo <sup>d</sup><br>N = 154 | Golimumab<br>50 mg<br>N = 151      | Golimumab<br>100 mg<br>N = 151 |
| Procentul de pacienți                                                                                    |                                 |                                    |                                |
| Întreținere de răspuns (Pacienții care prezintă răspuns clinic până la săptămâna 54) <sup>e</sup>        | 31%                             | 47%*                               | 50%**                          |
| Remisie susținută (Pacienți cu remisie clinică atât la săptămâna 30 cât și la săptămâna 54) <sup>f</sup> | 16%                             | 23% <sup>g</sup>                   | 28%*                           |

N = numărul de pacienți

\*\* p ≤ 0,001

\* p ≤ 0,01

a definit ca o scădere față de valoarea inițială a scorului Mayo cu ≥ 30% și ≥ 3 puncte, însoțită de o scădere a subscorului de sângerare rectală de ≥ 1 sau un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.

b Definit ca un scor Mayo ≤ 2 puncte, cu niciun subscor individual > 1

c Definit ca 0 sau 1 pe subscorul de endoscopie de scor Mayo.

d Doar inducție golimumab.

e Pacienții au fost evaluați pentru activitatea bolii CU în funcție de scorul Mayo parțial la fiecare 4 săptămâni (pierderea răspunsului a fost confirmată prin endoscopie). Prin urmare, un pacient care a menținut răspunsul a fost într-o stare de răspuns clinic continuu la fiecare evaluare până în săptămâna 54.

f Un pacient a trebuit să fie în remisie la ambele săptămâni 30 și 54 (fără a demonstra o pierdere a răspunsului în orice moment până în săptămâna 54) pentru a obține remisia durabilă.

g La pacienții cu greutate corporală mai mică de 80 kg, un procent mai mare din pacienții care au primit terapie de întreținere de 50 mg au obținut remisie clinică susținută, comparativ cu cei care au primit placebo.

Mai mulți pacienți tratați cu golimumab au demonstrat vindecarea susținută a mucoasei (pacienți care prezintă vindecarea mucoasei atât la săptămâna 30 și săptămâna 54) în grupul de 50 mg (42%, p nominal < 0,05) și grupul de 100 mg (42%, p < 0,005) comparativ cu pacienții din grupul placebo (27%).

În rândul a 54% dintre pacienții (247/456) cărora li s-a administrat concomitent corticosteroizi la începutul PURSUIT-Întreținere, proporția de pacienți care au menținut răspunsul clinic până în săptămâna 54 și nu li s-a administrat concomitent corticosteroizi la săptămâna 54 a fost mai mare la

grupul de 50 mg (38%, 30/78) și grupul de 100 mg (30%, 25/82), comparativ cu grupul placebo (21%, 18/87). Proporția de pacienți care au eliminat corticosteroizi până în săptămâna 54 a fost mai mare în grupul de 50 mg (41%, 32/78) și grupul de 100 mg (33%, 27/82), comparativ cu grupul placebo (22%, 19/87). În rândul pacienților care au fost incluși în extensia de studiu, proporția subiecților cărora nu li s-a administrat corticosteroid s-a menținut, în general, până la săptămâna 216.

Pacienților care nu au obținut un răspuns clinic la săptămâna 6 în studiile de Inducție PURSUIT, li s-a administrat golimumab 100 mg la fiecare 4 săptămâni în studiul de Întreținere PURSUIT. La săptămâna 14, 28% dintre acești pacienți au obținut un răspuns definit prin scorul Mayo parțial (a scăzut cu  $\geq 3$  puncte comparativ cu valoarea de la începutul inducției). La săptămâna 54, rezultatele clinice observate la acești pacienți au fost similare cu rezultatele clinice raportate pentru pacienții care au obținut un răspuns clinic la săptămâna 6.

La săptămâna 6 golimumab a îmbunătățit semnificativ calitatea vieții, măsurată prin modificarea de la valoarea inițială într-o măsură specifică bolii, CBII (chestionar pentru boala inflamatorie a intestinului). La pacienții cărora li s-a administrat tratament de întreținere cu golimumab, îmbunătățirea calității vieții măsurată prin CBII a fost menținută până la săptămâna 54.

Aproximativ 63% dintre pacienții cărora li s-a administrat golimumab la începutul extensiei de studiu (săptămâna 56) au continuat tratamentul până la finalizarea studiului (ultima administrare de golimumab la săptămâna 212).

#### *Imunogenitate*

În timpul tratamentului cu golimumab se pot dezvolta anticorpi anti-golimumab. Formarea anticorpilor anti-golimumab poate fi asociată cu o expunere sistemică redusă la golimumab, dar nu a fost observată o corelație evidentă între dezvoltarea anticorpilor și eficacitate. Prezența anticorpilor anti-golimumab poate crește riscul de a avea reacții la locul injectării (vezi pct. 4.8).

#### *Copii și adolescenți*

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține golimumab la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți în colita ulcerativă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După o singură administrare subcutanată a golimumab la subiecți sănătoși sau la pacienți cu PR, intervalul mediu până la atingerea concentrațiilor serice maxime ( $T_{max}$ ) a fost cuprins între 2 și 6 zile. O injecție subcutanată cu 50 mg golimumab la subiecți sănătoși a atins o valoare medie a concentrației plasmatic maxime  $\pm$  deviația standard ( $C_{max}$ ) de  $3,1 \pm 1,4$   $\mu\text{g/ml}$ .

După o singură administrare subcutanată a unei injecții cu 100 mg, absorbția de golimumab a fost similară la nivelul părții superioare a brațului, abdomenului și coapsei cu o biodisponibilitate absolută medie de 51%. Este de așteptat ca biodisponibilitatea absolută pentru golimumab în doză de 50 mg sau 200 mg să fie similară, deoarece golimumab prezintă o farmacocinetică aproximativ proporțională cu doza după administrare subcutanată.

### Distribuție

După o singură administrare i.v., volumul mediu de distribuție a fost  $115 \pm 19$  ml/kg.

### Eliminare

Clearance-ul sistemic al golimumabului a fost estimat a fi  $6,9 \pm 2,0$  ml/zi/kg. Valoarea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost estimată la aproximativ  $12 \pm 3$  zile la subiecții sănătoși, iar la pacienții cu PR, APs, SA sau CU s-au observat valori similare.

Atunci când golimumab 50 mg a fost administrat subcutanat pacienților cu PR, Aps sau SA la intervale de 4 săptămâni, concentrațiile serice au atins valorile de echilibru până în săptămâna 12. Când s-a folosit concomitent MTX, tratamentul cu 50 mg golimumab subcutanat la intervale de 4 săptămâni a dus la atingerea unei valori medii a concentrației serice minime la starea de echilibru ( $\pm$  deviația standard) de aproximativ  $0,6 \pm 0,4$   $\mu$ g/ml la pacienții cu PR activă în pofida terapiei cu MTX, de aproximativ  $0,5 \pm 0,4$   $\mu$ g/ml la pacienții cu APs activă și de aproximativ  $0,8 \pm 0,4$   $\mu$ g/ml la pacienții cu SA. Valorile medii ale concentrațiilor serice ale golimumab la starea de echilibru, la pacienții cu SpAax-nr au fost similare cu cele observate la pacienții cu SA după administrarea subcutanată de golimumab 50 mg la intervale de 4 săptămâni.

Pacienții cu PR, Aps sau SA cărora nu li s-a administrat concomitent MTX au avut concentrații minime la starea de echilibru ale golimumabului cu aproximativ 30% mai mici decât cei care au fost tratați cu golimumab și MTX. La un număr limitat de pacienți cu PR tratați pentru o perioadă de peste 6 luni cu golimumab subcutanat, asocierea tratamentului cu MTX a scăzut clearance-ul aparent al golimumabului cu aproximativ 36%. Totuși, analiza farmacocineticii populaționale a arătat că utilizarea în asociere a AINS, corticosteroizilor orali sau a sulfasalazinei, nu a influențat clearance-ul aparent al golimumabului.

După doze de inducție de 200 mg și 100 mg golimumab la săptămâna 0 și 2, respectiv, și doze de întreținere de 50 mg sau 100 mg golimumab subcutanat la fiecare 4 săptămâni după aceea la pacienții cu CU, concentrațiile plasmatice de golimumab au atins starea de echilibru la aproximativ 14 săptămâni după începerea terapiei. Tratamentul cu golimumab 50 mg sau 100 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni pe parcursul întreținerii a dus la starea de echilibru la concentrații plasmatice medii de aproximativ  $0,9 \pm 0,5$   $\mu$ g/ml și respectiv  $1,8 \pm 1,1$   $\mu$ g/ml.

La pacienții cu CU tratați cu golimumab 50 mg sau 100 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni, utilizarea concomitentă de imunomodulatori nu a avut un efect substanțial asupra stării de echilibru ale concentrațiilor de golimumab.

Pacienții care au dezvoltat anticorpi la golimumab au avut, în general, valori mici ale concentrațiilor minime de golimumab la starea de echilibru (vezi pct. 5.1).

#### Linearitate

După administrarea unei singure doze intravenoase, golimumab a prezentat o farmacocinetică aproximativ proporțională cu doza la pacienții cu PR într-un interval de doze de 0,1 până la 10,0 mg/kg. După o singură doză s.c. la subiecții sănătoși a fost observată de asemenea o farmacocinetică aproximativ proporțională cu doza, pentru un interval de doze de la 50 mg la 400 mg.

#### Efectele greutății corporale asupra farmacocineticii

A existat o tendință către un clearance aparent mai mare în cazul pacienților cu greutate corporală crescută (vezi pct. 4.2).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Nu s-au efectuat studii de mutagenitate, fertilitate la animale și nici studii de carcinogenitate pe termen lung cu golimumab.

Într-un studiu privind fertilitatea și funcția de reproducere în general la șoarece, care a utilizat un anticorp analog care inhibă selectiv activitatea TNF $\alpha$  la șoarece, numărul de femele gestante s-a redus. Nu este cunoscut dacă această dovadă s-a datorat efectelor la masculii/sau femele.

Într-un studiu de toxicitate asupra funcției de dezvoltare efectuat la șoarece după administrarea aceluiși anticorp analog și la maimuțe cynomolgus, cu golimumab, nu s-a demonstrat toxicitate maternă, embriotoxicitate sau teratogenitate.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

L-histidină  
monoclorhidrat de L-histidină monohidrat  
trehaloză  
polisorbat 80 (E 433)  
apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În lipsa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină. Gotenfia poate fi păstrat la temperaturi de până la maxim 25°C pentru o singură perioadă de până la 15 zile, dar fără a depăși data de expirare originală tipărită pe cutie. Data de expirare nouă trebuie notată pe cutie (nu mai mult de 15 zile după scoaterea medicamentului din frigider).

Odată ce Gotenfia a fost păstrat la temperatura camerei, nu mai trebuie pus iarăși în frigider. Gotenfia trebuie aruncat dacă nu este utilizat în timp de 15 zile ținut la temperatura camerei.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### Gotenfia 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

1 ml soluție într-o seringă preumplută (din sticlă de tip 1) cu un ac fixat (din oțel inoxidabil) și un capac protector pentru ac (cauciuc care conține latex). Gotenfia este disponibil în cutii care conțin 1 seringă preumplută și în cutii care conțin 3 seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Gotenfia este disponibil într-o seringă preumplută numai pentru o singură utilizare. Fiecare ambalaj include instrucțiuni de utilizare care descriu complet modul de utilizare a seringii. După ce seringă preumplută este scoasă din frigider, aceasta trebuie lăsată timp de 30 de minute să ajungă la temperatura camerei, înainte de injectarea Gotenfia.

Seringa nu trebuie agitată.

Soluția este limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben deschis. Gotenfia nu trebuie utilizat dacă soluția prezintă modificări de culoare, este tulbure sau conține particule străine vizibile.

În prospectul medicamentului sunt incluse instrucțiuni detaliate privind prepararea și administrarea Gotenfia în seringă preumplută.  
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/25/2009/003 [1 seringă preumplută]  
EU/1/25/2009/004 [3 seringi preumplute]

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări:

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI  
FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA  
SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII SAU CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Programul educațional constă într-un Card al Pacientului care trebuie păstrat de către pacient. Cardul are scopul de a servi atât pentru a reaminti să fie înregistrate datele și rezultatele testelor specifice, cât și pentru a facilita schimbul de informații speciale ale pacientului cu profesionistul(profesioniștii) din domeniul sănătății care tratează pacientul, cu privire la tratamentul în curs cu medicamentul.

**Cardul Pacientului** trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- O reamintire adresată pacienților de a arăta Cardul Pacientului tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății (PDS) care tratează pacientul, inclusiv în situații de urgență, și un mesaj pentru PDS despre faptul că pacientul utilizează Gotenfia.
- O mențiune conform căreia denumirea comercială și seria trebuie înregistrate.
- Prevederea de a înregistra tipul, data și rezultatele evaluărilor pentru TBC.
- Faptul că tratamentul cu Gotenfia poate crește riscurile de infecție gravă, infecții oportuniste, tuberculoză, reactivarea hepatitei B și exacerbarea infecției după administrarea de vaccinuri cu germeni vii inactivați la copii expuși in utero la golimumab; și când trebuie solicitată asistență din partea unui PDS.
- Detalii de contact ale medicului curant.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Gotenfia 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
golimumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută de 0,5 ml conține golimumab 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, trehaloză, polisorbit 80 (E433), apă pentru  
preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută

3 seringi preumplute

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A nu se agita

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare subcutanată

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Capacul protector al acului conține cauciuc din latex. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

EXP, dacă este păstrat la temperatura camerei \_\_\_\_\_

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă de până la 15 zile, dar fără a depăși data de expirare originală.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Germania

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/25/2009/001 [1 seringă preumplută]

EU/1/25/2009/002 [3 seringi preumplute]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Gotenfia 50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Gotenfia 50 mg injecție  
golimumab  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

50 mg/0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Gotenfia 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
golimumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută de 1 ml conține golimumab 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, trehaloză, polisorbat 80 (E433), apă pentru  
preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută

3 seringi preumplute

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A nu se agita

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare subcutanată

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Capacul protector al acului conține cauciuc din latex. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

EXP, dacă este păstrat la temperatura camerei \_\_\_\_\_

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă de până la 15 zile, dar fără a depăși data de expirare originală.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Germania

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/25/2009/003 [1 seringă preumplută]

EU/1/25/2009/004 [3 seringi preumplute]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Gotenfia 100 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Gotenfia 100 mg injecție  
golimumab  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

100 mg/1 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## CARD AL PACIENTULUI

### Card al pacientului Gotenfia golimumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi prospectul pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Acest Card al Pacientului conține informații importante privind siguranța despre care trebuie să fiți avertizat înainte și în timpul tratamentului cu Gotenfia.

Arătați acest card oricărui medic implicat în tratamentul dumneavoastră.

#### 1. Infecții

În timpul tratamentului cu Gotenfia, puteți contacta infecții cu mai mare ușurință. Acestea pot evolua mai rapid și pot fi mai grave. În plus, pot să reapară unele infecții anterioare.

##### 1.1 Înainte de tratamentul cu Gotenfia:

- Anunțați-vă medicul dacă prezentați o infecție. Nu trebuie să vi se administreze Gotenfia dacă aveți tuberculoză (TBC) sau orice altă infecție gravă.
- Trebuie să fiți testat pentru depistarea TBC. Este foarte important să înștiințați medicul dacă ați avut vreodată TBC, sau dacă ați avut contacte apropiate cu o persoană cunoscută cu TBC. Cereți medicului dumneavoastră să înregistreze mai jos tipul și data ultimului(elor) examen(e) pentru depistarea TBC:  
Test \_\_\_\_\_ Test \_\_\_\_\_  
Dată \_\_\_\_\_ Dată \_\_\_\_\_  
Rezultat \_\_\_\_\_ Rezultat \_\_\_\_\_
- Anunțați-vă medicul dacă știți cu siguranță sau bănuiți că sunteți purtător al virusului hepatitic B.

##### 1.2 În timpul și după tratamentul cu Gotenfia:

- Adresați-vă imediat medicului dacă prezentați simptomele unei infecții, cum ar fi febră, oboseală, tuse (persistentă), respirație dificilă sau stare gripală, scădere în greutate, transpirații nocturne, diaree, răni, probleme dentare sau usturimi la urinare.

#### 2. Sarcină și vaccinări

În cazul în care vi s-a administrat Gotenfia în timpul sarcinii, este important să îl informați pe medicul copilului dumneavoastră despre aceasta, înainte ca acestuia să îi fie administrat orice vaccin. Copilului dumneavoastră nu trebuie să-i fie administrat un „vaccin cu germeni vii”, cum este vaccinul BCG (utilizat pentru a preveni tuberculoza), în decurs de 6 luni de la ultima injecție cu Gotenfia care v-a fost administrată în timpul sarcinii.

#### 3. Datele tratamentului cu Gotenfia

Prima administrare: \_\_\_\_\_

Administrări ulterioare: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Este important ca dumneavoastră și medicul dumneavoastră să înregistrați denumirea comercială și seria medicamentului dumneavoastră.

#### 4. Alte informații

Numele pacientului: \_\_\_\_\_

Numele medicului: \_\_\_\_\_

Numărul de telefon al medicului: \_\_\_\_\_

- Vă rugăm să vă asigurați că, în timpul fiecărei vizite la medic, aveți cu dumneavoastră o listă cu toate celelalte medicamente pe care le folosiți.
- Păstrați acest card cu dumneavoastră încă 6 luni după ultima doză de Gotenfia, deoarece reacțiile adverse pot apărea la mult timp după ultima administrare a medicamentului.
- Citiți cu atenție prospectul medicamentului Gotenfia înainte de a începe tratamentul.

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Gotenfia 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută golimumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, Cardul Pacientului, care conține informații importante privind siguranța utilizării medicamentului, despre care trebuie să fiți avertizat înaintea și în timpul tratamentului cu Gotenfia.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Gotenfia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Gotenfia
3. Cum să utilizați Gotenfia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Gotenfia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Gotenfia și pentru ce se utilizează

Gotenfia conține substanța activă numită golimumab.

Gotenfia aparține unui grup de medicamente numite „blocante ale factorului de necroză tumorală (TNF)”. Acesta se utilizează la adulți pentru tratamentul următoarelor boli inflamatorii:

- Poliartrita reumatoidă
- Artrita psoriazică
- Spondiloartrita axială, inclusiv spondilita anchilozantă și spondiloartrita axială non-radiografică
- Colita ulcerativă.

**La copii** cu vârsta de 2 ani și peste, Gotenfia este utilizat pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice poliarticulare.

Gotenfia acționează prin blocarea acțiunii unei proteine numite „factor de necroză tumorală alfa” (TNF- $\alpha$ ). Această proteină este implicată în procesele inflamatorii din organism, iar blocarea ei poate reduce inflamația din corpul dumneavoastră.

#### Poliartrita reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o afecțiune inflamatorie a articulațiilor. Dacă suferiți de poliartrită reumatoidă activă, veți fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeți satisfăcător la aceste medicamente, veți putea fi tratat cu Gotenfia, pe care îl veți lua în asociere cu un alt medicament, numit metotrexat pentru:

- a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră.
- a încetini distrugerile de la nivelul oaselor și articulațiilor dumneavoastră.
- a vă îmbunătăți condiția fizică.

### **Artrita psoriazică**

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor, însoțită de obicei de psoriazis, o boală inflamatorie a pielii. Dacă suferiți de artrită psoriazică activă, veți fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeți satisfăcător la aceste medicamente, veți putea fi tratat cu Gotenfia pentru:

- a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră.
- a încetini distrugerile de la nivelul oaselor și articulațiilor dumneavoastră.
- a vă îmbunătăți funcția fizică.

### **Spondilita anchilozantă și spondiloartrita axială non-radiografică**

Spondilita anchilozantă și spondiloartrita axială non-radiografică sunt boli inflamatorii ale coloanei vertebrale. Dacă suferiți de spondilită anchilozantă sau spondilartrită axială non-radiografică, veți fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeți satisfăcător la aceste medicamente, veți putea fi tratat cu Gotenfia pentru:

- a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră.
- a vă îmbunătăți funcția fizică.

### **Colita ulcerativă**

Colita ulcerativă este o boală inflamatorie a intestinului. Dacă suferiți de colită ulcerativă veți fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeți satisfăcător la aceste medicamente, vi se va administra Gotenfia pentru tratamentul bolii dumneavoastră.

### **Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară**

Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară este o boală inflamatorie care determină durere articulară și umflare la copii și adolescenți. Dacă aveți artrită juvenilă idiopatică poliarticulară, vi se vor administra în primul rând alte medicamente. În cazul în care nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Gotenfia în combinație cu metotrexat pentru a trata boala.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Gotenfia**

### **Nu utilizați Gotenfia**

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la golimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă aveți tuberculoză (TBC) sau orice altă infecție severă.
- Dacă suferiți de insuficiență cardiacă moderată sau severă.

Dacă nu sunteți sigur că vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza Gotenfia.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Gotenfia, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### **Infecții**

Informați-vă medicul imediat dacă aveți deja sau dezvoltăți simptome ale unei infecții, în timpul sau după tratamentul cu Gotenfia. Simptomele infecțiilor includ febră, tuse, senzație de lipsă de aer, simptome gripale, diaree, răni, probleme dentare sau usturimi la urinare.

- În timp ce utilizați Gotenfia puteți face infecții cu mai mare ușurință.
- Infecțiile pot evolua mai rapid și pot fi mai severe. În plus, unele infecții anterioare pot reapărea.

### *Tuberculoza (TBC)*

Anunțați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă apar simptome de TBC în timpul sau după tratament. Simptomele de TBC includ tuse persistentă, scădere în greutate, oboseală, febră sau transpirații nocturne.

- Au fost raportate cazuri de TBC în rândul pacienților tratați cu golimumab, în cazuri rare chiar și la pacienți care au fost tratați cu medicamente pentru TBC. Medicul dumneavoastră vă va testa pentru a vedea dacă aveți TBC. Medicul dumneavoastră va înregistra aceste teste pe Cardul Pacientului.
- Este foarte important să-l anunțați pe medicul dumneavoastră dacă ați avut vreodată TBC sau dacă ați avut contacte apropiate cu o persoană care a avut sau are TBC.
- Dacă medicul dumneavoastră consideră că aveți un risc crescut de TBC, puteți fi tratat cu medicamente împotriva TBC înainte de a începe tratamentul cu Gotenfia.

### *Virusul hepatitic B (VHB)*

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător sau dacă aveți sau ați avut VHB înainte să vi se administreze Gotenfia.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că aveți un risc de a contacta VHB
- Medicul dumneavoastră trebuie să vă testeze pentru VHB
- Tratamentul cu blocante ale TNF cum ar fi Gotenfia poate duce la reactivarea infecției cu VHB la pacienții purtători ai acestui virus, reactivare care poate pune în pericol viața în unele cazuri.

### *Infecții fungice invazive*

Dacă ați locuit sau ați călătorit într-o zonă în care infecțiile provocate de anumite tipuri de fungi care vă pot afecta plămânii sau alte părți ale corpului (numite histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză) sunt frecvente, adresați-vă imediat medicului. Dacă nu știți dacă aceste infecții sunt frecvente în zona în care ați locuit sau ați călătorit, întrebați-l pe medicul dumneavoastră.

### Cancer și limfom

Informați-l pe medicul dumneavoastră dacă ați fost diagnosticat vreodată cu limfom (un tip de cancer al sângelui) sau cu oricare alt fel de cancer înainte de a utiliza Gotenfia.

- Dacă utilizați Gotenfia sau alte blocante ale TNF, riscul de a dezvolta un limfom sau un alt cancer poate crește.
- Pacienții cu poliartrită reumatoidă severă și alte boli inflamatorii, care au suferit de aceste boli timp de mulți ani, pot avea un risc peste medie de a dezvolta un limfom.
- Au fost cazuri de cancere, care includ tipuri neobișnuite, la copii și adolescenți tratați cu medicamente blocante ale TNF, care uneori au dus la deces.
- În cazuri rare, a fost observat un tip specific și sever de limfom numit limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu alte blocante ale TNF. Cei mai mulți dintre acești pacienți erau adolescenți sau adulți tineri de sex masculin. Acest tip de cancer de obicei duce la deces. Aproape toți acești pacienți au primit de asemenea medicamente cunoscute ca azatioprină sau 6-mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați azatioprină sau 6-mercaptopurină cu Gotenfia.
- Pacienții cu astm bronșic persistent sever, bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) sau mari fumători pot fi la risc crescut de cancer cu tratament cu Gotenfia. Dacă aveți astm bronșic persistent sever, BPOC sau fumați mult, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu un blocant al TNF este adecvat în cazul dumneavoastră.
- Unii pacienți tratați cu golimumab au dezvoltat anumite tipuri de cancer de piele. Dacă apar orice fel de modificări de aspect al pielii sau formațiuni crescute pe piele în timpul tratamentului sau după aceea, spuneți medicului dumneavoastră.

### Insuficiență cardiacă

Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă observați apariția sau agravarea simptomelor de insuficiență cardiacă. Simptomele insuficienței cardiace includ respirație cu dificultate sau umflarea picioarelor.

- În timpul tratamentului cu blocante ale TNF, care includ golimumab, a fost raportată insuficiența cardiacă congestivă agravată sau nou apărută. Unii dintre pacienți au decedat.
- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și vă tratați cu Gotenfia, trebuie să fiți monitorizat atent de către medicul dumneavoastră.

### Boală a sistemului nervos

Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă ați fost diagnosticat vreodată cu o boală demielinizantă sau dezvoltăți simptome sugestive de boală demielinizantă precum scleroza multiplă. Simptomele pot include modificări de vedere, slăbiciunea mâinilor sau picioarelor, amorțeală și înțepături în orice parte a corpului. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să utilizați Gotenfia.

### Operații sau intervenții stomatologice

- Discutați cu medicul dumneavoastră dacă urmează să fiți supus unei operații sau intervenții stomatologice.
- Anunțați chirurgia sau stomatologul care efectuează intervenția că urmați un tratament cu Gotenfia și arătați-le Cardul Pacientului.

### Boală autoimună

Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră la apariția simptomelor unei boli numită lupus. Simptomele includ erupție persistentă pe piele, febră, dureri articulare și oboseală.

- În cazuri rare, pacienții tratați cu blocante ale TNF au dezvoltat lupus.

### Boli ale sângelui

La unii pacienți corpul nu mai poate să producă suficiente celule ale sângelui care să ajute corpul să lupte cu infecțiile sau să oprească sângerarea. Dacă aveți o febră care nu mai trece, vânătăi sau sângerări mult mai ușor sau arătați foarte palid, adresați-vă imediat medicului. Medicul poate decide să oprească tratamentul.

Dacă nu sunteți sigur că vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Gotenfia.

### Vaccinări

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă ați fost vaccinat sau urmează să fiți vaccinat.

- Nu trebuie să vi se administreze anumite vaccinuri (cu virusuri vii atenuate) când utilizați Gotenfia.
- Anumite vaccinări pot determina infecții. Dacă vi s-a administrat Gotenfia pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare pentru a face astfel de infecții timp de aproximativ 6 luni de la data ultimei doze care vi s-a administrat cât ați fost gravidă. Este important să le spuneți medicilor copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre faptul că utilizați Gotenfia, astfel încât ei să poată stabili când vă pot vaccina copilul, indiferent de vaccin.

Discutați cu medicul copilului dumneavoastră cu privire la vaccinările acestuia. Dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să fie vaccinat cu toate vaccinurile din schema de vaccinare obligatorie înainte de tratamentul cu Gotenfia.

### Agenți infecțioși terapeutici

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vi s-a administrat recent sau sunteți programat pentru administrarea tratamentului cu agenți infecțioși terapeutici (de exemplu instilații cu BCG pentru tratamentul cancerului).

### Reacții alergice

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome de reacție alergică după tratament cu Gotenfia. Simptomele de reacție alergică pot include umflarea feței, buzelor, gurii sau gâtului care poate cauza dificultăți la înghițire sau respirație, erupție trecătoare pe piele, urticarie, umflarea mâinilor, picioarelor sau gleznelor.

- Unele din aceste reacții pot fi grave sau, mai rar vă pot pune viața în pericol.
- Unele din aceste reacții apar după prima administrare de Gotenfia.

### **Copii**

Golimumab nu este recomandat la copii cu vârsta mai mică de 2 ani cu artrită juvenilă idiopatică poliarticulară deoarece medicamentul nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

### **Gotenfia împreună cu alte medicamente**

- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente, inclusiv oricare alte medicamente pentru tratamentul poliartritei reumatoide, artritei juvenile idiopatice poliarticulare, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondilartritei axiale non-radiografice sau colitei ulcerative.
- Nu trebuie să utilizați Gotenfia împreună cu medicamente care conțin substanța activă anakinra sau abatacept. Aceste medicamente sunt folosite pentru tratamentul bolilor reumatice.
- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați orice alt medicament care vă afectează sistemul imunitar.
- Nu trebuie să vi se administreze anumite vaccinuri (cu virusuri vii inactivate) când utilizați Gotenfia.

Dacă nu sunteți sigur că vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Gotenfia.

### **Sarcina și alăptarea**

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Gotenfia dacă:

- Sunteți gravidă sau planificați să rămâneți gravidă în timp ce utilizați Gotenfia. Există informații limitate despre efectele acestui medicament la femeile gravide. Dacă sunteți tratată cu Gotenfia, trebuie să evitați să rămâneți gravidă, folosind metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului și cel puțin încă 6 luni după ultima injecție cu Gotenfia. Gotenfia trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar pentru dumneavoastră.
- Înainte de a începe alăptarea, ultima administrare de Gotenfia trebuie să fie cu cel puțin 6 luni în urmă. Dacă utilizați Gotenfia trebuie să opriți alăptarea.
- Dacă ați utilizat Gotenfia pe durata sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc mai mare de a face infecție. Înainte de administrarea oricărui vaccin copilului dumneavoastră, este important să le spuneți medicilor copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății că utilizați Gotenfia (pentru mai multe informații vezi secțiunea legată de vaccinare).

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau iplanificați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Golimumab are influență minoră asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi unelte și utilaje. Cu toate acestea, după ce utilizați Gotenfia, pot apărea amețeală. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte și utilaje.

### **Gotenfia conține latex și polisorbat 80**

#### Sensibilitatea la latex

O parte a seringii preumplute, capacul protector al acului, conține latex. Deoarece latexul poate determina reacții alergice severe, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Gotenfia, dacă dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește aveți alergie la latex.

### Gotenfia conține polisorbate 80

Acest medicament conține 0,1 mg de polisorbate 80 în fiecare doză de 50 mg (0,5 ml). Polisorbateii pot cauza reacții alergice. Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți alergii cunoscute.

### **3. Cum să utilizați Gotenfia**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### **Cât Gotenfia se administrează**

Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondiloartrita axială, inclusiv spondilita anchilozantă și spondiloartrita axială non-radiografică:

- Doza recomandată este de 50 mg (conținutul unei seringi preumplute) administrată o dată pe lună, în aceeași zi în fiecare lună.
- Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua a patra doză. Medicul va stabili dacă trebuie să continuați tratamentul cu Gotenfia.
  - Dacă aveți peste 100 kg, doza ar putea fi crescută la 100 mg (conținutul a două seringi preumplute) administrată o dată pe lună, pe aceeași dată în fiecare lună.

Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară:

- Pentru pacienți cu greutatea de cel puțin 40 kg, doza recomandată este de 50 mg administrată o dată pe lună, pe aceeași dată în fiecare lună. Medicul dumneavoastră vă va spune doza corectă care trebuie utilizată.
- Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să administrați a patra doză. Medicul dumneavoastră va stabili dacă trebuie să continuați tratamentul cu Gotenfia.

Colita ulcerativă

- Tabelul de mai jos prezintă modul în care veți folosi, de obicei, acest medicament.

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tratament inițial        | O doză inițială de 200 mg (conținutul a 4 seringi preumplute) urmată de 100 mg (conținutul a 2 seringi preumplute) 2 săptămâni mai târziu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Tratament de întreținere | <ul style="list-style-type: none"><li>• La pacienții cu greutate corporală mai mică de 80 kg, 50 mg (conținutul a 1 seringi preumplute) la 4 săptămâni după ultimul dumneavoastră tratament, apoi după fiecare 4 săptămâni. Medicul dumneavoastră poate decide să prescrie 100 mg (conținutul a 2 seringi preumplute), în funcție de cât de bun este efectul Gotenfia pentru dumneavoastră.</li><li>• La pacienții cu greutate corporală de 80 kg sau mai mare, 100 mg (conținutul a 2 seringi preumplute) la 4 săptămâni după ultimul dumneavoastră tratament, apoi după fiecare 4 săptămâni.</li></ul> |

#### **Cum se administrează Gotenfia**

- Gotenfia se administrează prin injecție sub piele (subcutanat).
- La început, medicul dumneavoastră sau asistenta dumneavoastră vă pot injecta Gotenfia. Totuși, puteți decide împreună cu medicul dumneavoastră dacă vă puteți injecta singur Gotenfia. În acest caz, vi se va arăta cum să vă injectați singur Gotenfia.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți orice întrebare despre autoadministrarea injecției. Veți găsi „Instrucțiuni pentru utilizare” detaliate la sfârșitul acestui prospect.

#### **Dacă utilizați mai mult Gotenfia decât trebuie**

Dacă v-ați administrat sau v-a fost administrat mai mult Gotenfia decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală și acest prospect.

### **Dacă uitați să utilizați Gotenfia**

Dacă uitați să utilizați o doză de Gotenfia în ziua planificată, trebuie să injectați doza de îndată ce vă aduceți aminte.

Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Când să vă injectați doza următoare:

- Dacă ați întârziat mai puțin de 2 săptămâni, injectați doza uitată imediat ce vă aduceți aminte și rămâneți la programul inițial.
- Dacă ați întârziat mai mult de 2 săptămâni, injectați doza uitată imediat ce vă aduceți aminte și discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul pentru a afla când trebuie să vă administrați doza următoare.

Dacă nu știți ce ar trebui să faceți, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

### **Dacă încetați să utilizați Gotenfia**

Dacă vă gândiți să întrerupeți utilizarea Gotenfia, discutați înainte cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unii pacienți pot prezenta reacții adverse grave și pot necesita tratament. Riscul pentru anumite reacții adverse este mai mare la doza de 100 mg comparativ cu cea de 50 mg. Reacțiile adverse pot apărea la mai multe luni după ultima injecție.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse ale medicamentului Gotenfia care includ:

- **reacții alergice care pot fi grave sau rareori, pot pune viața în pericol (frecvență rară).** Simptome ale unei reacții alergice pot include umflarea feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate provoca dificultăți la înghițire sau respirație, erupții pe piele, urticarie, umflarea mâinilor, picioarelor sau gleznelor. Unele dintre aceste reacții apar după prima administrare de golimumab.
- **infecții grave (incluzând TBC, infecții bacteriene incluzând infecții grave ale sîngelui și pneumonie, infecții fungice severe și alte infecții oportuniste) (frecvente).** Simptome ale unei infecții pot include febră, oboseală, tuse (persistentă), respirație dificilă, simptome asemănătoare gripei, scădere în greutate, transpirații nocturne, diaree, răni, probleme dentare și usturimi la urinare.
- **reactivarea hepatitei cu virus hepatitic B dacă sunteți purtător sau ați avut înainte hepatită virală B (rară).** Simptomele pot include îngălbenirea pielii și a ochilor, urină de culoare maro închis, durere abdominală în partea dreaptă, febră, greață, vărsături și oboseală marcată.
- **boală a sistemului nervos cum este scleroza multiplă (frecvență rară).** Simptomele bolii sistemului nervos pot include modificări ale vederii, slăbiciune la nivelul brațelor și a picioarelor, amorțeală și furnicături în orice parte a corpului dumneavoastră.
- **cancer la nivelul ganglionilor limfatici (limfom) (frecvență rară).** Simptomele limfomului pot include umflarea ganglionilor limfatici, scădere în greutate sau febră.
- **insuficiență cardiacă (frecvență rară).** Simptomele insuficienței cardiace pot include dificultăți de respirație sau umflarea picioarelor.
- **semne ale bolilor sistemului imunitar denumite**
  - **lupus (frecvență rară).** Simptomele pot include durere articulară sau erupție trecătoare pe piele la nivelul obrazilor sau brațelor care sunt sensibile la soare.

- **sarcoidoză (frecvență rară).** Simptomele pot include tuse persistentă, dificultăți de respirație, durere în piept, febră, umflarea nodulilor limfatici, scădere în greutate, erupție trecătoare pe piele și vedere încețoșată.
- **inflamația vaselor de sânge mici (vasculită) (rare).** Simptomele pot include febră, dureri de cap, scădere în greutate, transpirații nocturne, erupție trecătoare pe piele și probleme ale nervilor, cum sunt amorțeală și furnicături.
- **cancer de piele (mai puțin frecvent).** Simptomele cancerului de piele pot include modificări ale aspectului pielii sau formațiuni crescute pe piele.
- **boală de sânge (frecventă).** Simptomele unei boli de sânge pot include febră care nu dispare, vânătăi sau sângerări care apar foarte ușor sau aspect foarte palid.
- **cancer al sângelui (leucemie) (frecvență rară).** Simptomele de leucemie pot include febră, senzație de oboseală, infecții frecvente, apariția de vânătăi cu mare ușurință și transpirații nocturne.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre simptomele de mai sus.

#### **Următoarele reacții adverse suplimentare au fost observate în timpul tratamentului cu golimumab:**

**Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Infecții ale căilor respiratorii superioare, răgușeală și durere în gât, secreții nazale apoase

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Valori anormale ale testelor ficatului (enzime hepatice crescute) găsite la teste de sânge efectuate de medicul dumneavoastră
- Amețeală
- Durere de cap
- Amorțeală sau furnicături
- Infecții fungice superficiale
- Abcese
- Infecții bacteriene (precum celulită)
- Număr scăzut de celule roșii în sânge
- Număr scăzut de celule albe în sânge
- Test de sânge pozitiv pentru lupus
- Reacții alergice
- Indigestie
- Durere de stomac
- Greață (stare de rău)
- Gripă
- Bronșită
- Infecția sinusurilor
- Afte
- Tensiune arterială crescută
- Febră
- Astm bronșic, respirație cu dificultate, respirație șuierătoare
- Tulburări la nivelul stomacului și intestinului care includ inflamația mucoasei stomacului și a colonului, care poate determina febră
- Durere și ulceratii la nivelul gurii
- Reacții la locul de injectare (include roșeață, indurație, durere, echimoză, mâncărime, furnicături, iritații)
- Căderea părului
- Erupții și mâncărime la nivelul pielii
- Tulburări de somn
- Depresie
- Senzație de slăbiciune
- Fracturi osoase
- Senzație de disconfort în piept

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Infecții ale rinichilor
- Cancer, include cancer de piele și tumori necanceroase sau formațiuni crescute pe piele, inclusiv negi
- Vezicule pe piele
- Infecție severă în tot corpul (sepsis), incluzând uneori scăderea tensiunii arteriale (șoc septic)
- Psoriazis (inclusiv pe palmă și/sau pe talpă, și/sau sub formă de vezicule pe piele)
- Număr redus de trombocite în sânge
- Număr total redus de celule albe, roșii și trombocite în sânge
- Afecțiuni ale tiroidei
- Creșterea zahărului în sânge
- Creșterea colesterolului în sânge
- Tulburări de echilibru
- Tulburări de vedere
- Inflamație a ochiului (conjunctivită)
- Alergie la nivelul ochiului
- Senzație de bătaii neregulate ale inimii
- Îngustarea vaselor de sânge din inimă
- Cheaguri de sânge
- Înroșire a feței
- Constipație
- Boli inflamatorii cronice ale plămânilor
- Reflux gastroesofagian
- Calculi în vezica biliară
- Tulburări ale ficatului
- Afecțiuni ale sânelui
- Tulburări menstruale

**Reacții adverse rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Incapacitatea măduvei osoase de a produce celule ale sângelui
- Scădere severă a numărului de celule albe în sânge
- Infecții ale articulațiilor și ale țesuturilor înconjurătoare
- Afectarea vindecării
- Inflamarea vaselor de sânge de la nivelul organelor interne
- Leucemie
- Melanom (un tip de cancer de piele)
- Carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- Reacții lichenoidale (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărimi și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase)
- Descuamare a pielii, cu aspect de solzi
- Boli imune care pot afecta plămânii, pielea și nodulii limfatici (cel mai frecvent prezente ca sarcoidoză)
- Durere și modificarea culorii degetelor de la mâini sau de la picioare
- Tulburări ale gustului
- Tulburări la nivelul vezicii urinare
- Infecții la nivelul rinichilor
- Inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii dumneavoastră, rezultând o erupție trecătoare pe piele

**Reacții adverse cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele obținute până acum):

- Un tip rar de cancer de sânge care afectează mai ales tinerii (limfom hepatosplenic cu celule T)

- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni violacee pe piele.
- Agravarea unei afecțiuni numite dermatomiozită (care se manifestă ca o erupție pe piele, însoțită de slăbiciune musculară)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Gotenfia**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Acest medicament poate fi păstrat, de asemenea, în afara frigiderului, la temperaturi de până la maxim 25°C pentru o singură perioadă de până la 15 zile, dar nu după data de expirare originală inscripționată pe cutie. Scrieți noua dată de expirare pe cutie, incluzând ziua/luna/anul (nu mai mult de 15 zile după ce medicamentul este scos din frigider). Nu reintroduceți acest medicament în frigider dacă acesta a ajuns la temperatura camerei. Aruncați acest medicament dacă nu a fost utilizat până la noua dată de expirare sau până la data de expirare inscripționată pe cutie, oricare dintre acestea este prima.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că lichidul nu este clar până la culoare galben deschis, dacă este tulbure sau conține particule străine.

### **MEDICAMENTELE EXPIRATE ȘI/SAU NEUTILIZATE TREBUIE RETURNATE LA SPITALE PUBLICE SAU PRIVATE.**

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Gotenfia**

- Substanța activă este golimumab. O seringă preumplută de 0,5 ml conține 50 mg golimumab.
- Celelalte componente sunt L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, trehaloză, polisorbit 80 (E 433) și apă pentru preparate injectabile. Pentru mai multe informații referitoare la polisorbit 80, vezi pct. 2.

### **Cum arată Gotenfia și conținutul ambalajului**

Gotenfia este furnizat sub formă de soluție injectabilă în seringă preumplută pentru unică administrare. Gotenfia este disponibil în ambalaje care conțin 1 seringă preumplută sau 3 seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Soluția este limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben deschis. Nu folosiți Gotenfia dacă soluția prezintă modificări de culoare, este tulbure sau puteți vedea particule străine în ea.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +372 53072153

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Ελλάδα**

STADA Arzneimittel AG  
Tel: +30 2106664667

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**España**

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

**Polska**

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

**France**

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics  
Tél: +33 146948686

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**Hrvatska**

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

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**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

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## INSTRUCȚIUNI PENTRU UTILIZARE

**Dacă doriți să vă auto-administrați Gotenfia, trebuie să fiți instruit de către un personal medical cum să pregătiți injectia și cum să v-o administrați. Dacă nu ați fost instruit, vă rugăm să vă contactați medicul, asistenta medicală sau farmacistul pentru a programa o ședință de instruire.**

În aceste instrucțiuni:

1. Pregătirea pentru utilizare a seringii preumplute
2. Alegerea și pregătirea locului de injectare
3. Injectarea medicamentului
4. După injectare

Diagrama de mai jos (vezi Figura 1) vă prezintă cum arată seringă preumplută.

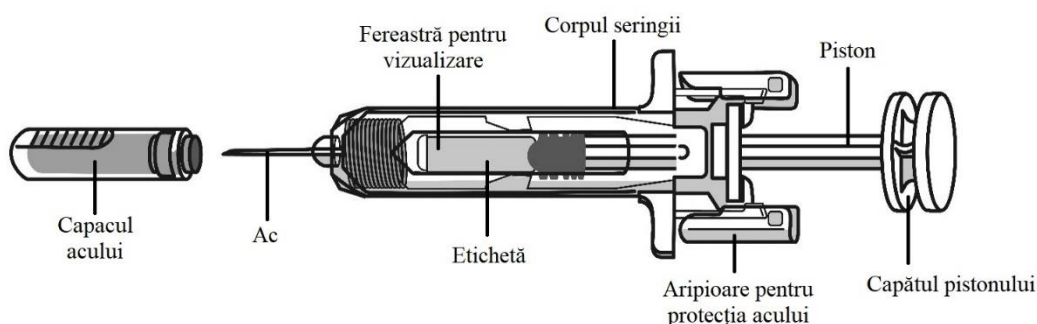


Figura 1

### 1. Pregătirea pentru utilizarea seringii preumplute

**Țineți seringă preumplută de corpul acesteia.**

- Nu țineți seringă preumplută de capătul pistonului, de piston, de aripioarele pentru protecția acului sau de capacul acului.
- Nu trageți niciodată înapoi de piston.
- Nu agitați niciodată seringă preumplută.
- Nu îndepărtați capacul acului din seringă preumplută până când nu vi se spune să faceți acest lucru.

### Verificați numărul seringilor preumplute

Verificați seringile preumplute pentru a vă asigura că:

- numărul seringilor preumplute și concentrația acestora sunt corecte
  - Dacă doza dumneavoastră este de 50 mg, veți primi o seringă preumplută de 50 mg.
  - Dacă doza dumneavoastră este de 100 mg, veți primi două seringi preumplute de 50 mg și va fi necesar să vă administrați două injecții. Alegeți două regiuni diferite pentru aceste injecții (de exemplu o injecție în coapsa dreaptă și cealaltă injecție în coapsa stângă) și administrați-vă injecțiile imediat una după cealaltă
  - Dacă doza dumneavoastră este de 200 mg, veți primi patru seringi preumplute de 50 mg și va fi necesar să vă administrați patru injecții. Alegeți regiuni diferite pentru aceste injecții și administrați-vă injecțiile imediat una după cealaltă.

### Verificați data de expirare (vezi Figura 2)

- Verificați data de expirare inscripționată sau scrisă pe cutie.
- Verificați data de expirare (indicată prin "EXP") de pe etichetă, uitându-vă prin fereastră pentru vizualizare localizată pe corpul seringii preumplute.
- Dacă nu puteți vedea data de expirare prin fereastră, țineți seringă preumplută de corp și rotiți protecția acului pentru a alinia data de expirare cu fereastră pentru vizualizare.

Nu utilizați seringă preumplută dacă data de expirare este depășită. Data de expirare inscripționată se referă la ultima zi a lunii respective. Vă rugăm să vă contactați medicul sau farmacistul pentru asistență.

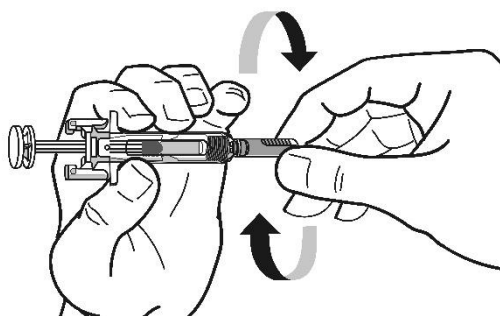


Figura 2

**Așteptați 30 de minute pentru a permite seringii preumplute să ajungă la temperatura camerei**

- Pentru a asigura o injectare corectă, lăsați seringă preumplută să stea la temperatura camerei, scoasă din cutie, timp de 30 de minute, dar nu la îndemâna copiilor.

Nu încălziți seringă preumplută în niciun alt mod (de exemplu, nu o încălziți în cuptorul cu microunde sau în apă fierbinte).

Nu îndepărtați capacul acului în timp ce lăsați seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei.

**Pregătiți restul echipamentului**

În timp ce așteptați, puteți să pregătiți restul echipamentului, inclusiv un tampon cu alcool, vată sau pansament și un container pentru ace.

**Verificați lichidul din seringă preumplută**

- Țineți seringă preumplută de corpul acesteia cu acul acoperit îndreptat în jos.
- Priviți prin fereastra pentru vizualizare, pentru a vă asigura că lichidul din seringă preumplută este limpede sau ușor opalescent și incolor până la galben deschis.
- Dacă nu puteți vedea lichidul prin fereastra pentru vizualizare, țineți seringă preumplută de corp și rotiți protecția acului pentru a alinia lichidul cu fereastra pentru vizualizare (vezi Figura 2).

Nu folosiți seringă preumplută dacă lichidul are o altă culoare, este tulbure sau conține particule mai mari. Dacă acest lucru se întâmplă, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

**2. Alegerea și pregătirea locului de injectare (vezi Figura 3)**

- De obicei, puteți injecta medicamentul pe fața anterioară a coapselor, în mijloc.
- De asemenea, puteți injecta în burtă (abdomen) sub buric, cu excepția celor aproximativ 5 cm aflați chiar dedesubtul acestuia.
- Nu injectați medicamentul în zone în care pielea este sensibilă, rănită, roșie, indurată, prezintă cruste sau are cicatrici sau vergeturi.
- Dacă sunt necesare mai multe injectări la o singură administrare, acestea trebuie realizate în regiuni diferite ale corpului.

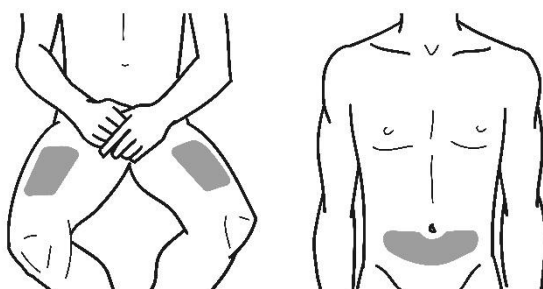


Figura 3

### **Alegerea locului de injectare de către persoanele care vă îngrijesc (vezi Figura 4)**

- Dacă o altă persoană vă face injecția, aceasta poate folosi și zona exterioară de la nivelul brațelor superioare.
- Toate regiunile menționate pot fi folosite în același mod, indiferent de tipul dumneavoastră constituțional sau de dimensiunile corpului dumneavoastră.

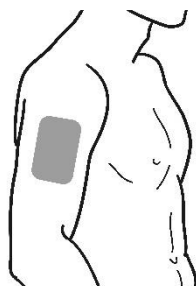


Figura 4

### **Pregătirea locului de injectare**

- Spălați-vă atent pe mâini cu apă caldă și săpun.
  - Ștergeți locul de injectare cu un tampon cu alcool.
  - Înainte de injectare, lăsați pielea să se usuce. Nu suflați și nu faceți vânt deasupra zonei curate.
- Nu atingeți această zonă înainte de administrarea injecției.

## **3. Injectarea medicamentului**

Capacul acului nu trebuie îndepărtat decât în momentul în care sunteți pregătit să injectați medicamentul. Medicamentul trebuie injectat într-un interval de 5 minute după îndepărtarea capacului.

Nu atingeți pistonul în timp ce îndepărtați capacul acului.

### **Îndepărtați capacul acului (vezi Figura 5)**

- Când sunteți gata să administrați injecția, țineți corpul seringii preumplute cu o mână.
- Scoateți drept capacul acului și aruncați-l după injectare. Nu atingeți pistonul în timpul acestei operațiuni.
- Puteți observa o bulă de aer în seringă preumplută sau o picătură de lichid la vârful acului. Acestea sunt normale și nu este necesar să fie îndepărtate.
- Injectați doza imediat după îndepărtarea capacului acului.

Nu atingeți acul sau permiteți să vină în contact cu orice suprafață.

Nu utilizați seringă preumplută dacă a căzut fără să aibă capacul acului pus. Dacă se întâmplă acest lucru, contactați-vă medicul sau farmacistul.

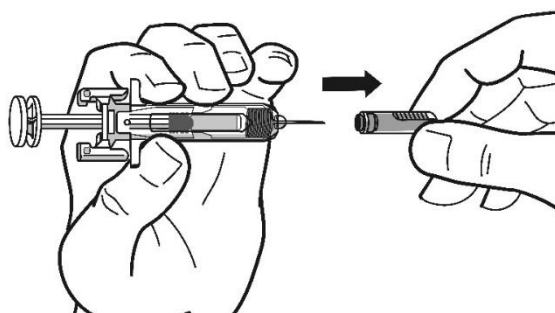


Figura 5

### Poziționați seringă preumplută pentru injectare

- Țineți corpul seringii preumplute într-o mână, între degetul mijlociu și index, plasați degetul mare pe suprafața capătului pistonului și folosiți cealaltă mână pentru a ridica un pli de piele din zona pe care ați curățat-o anterior. Țineți strâns. Nu trageți înapoi de piston.

### Injectați medicamentul

- Plasați acul într-un unghi de aproximativ 45 de grade față de pliul de piele. Printr-o singură mișcare rapidă introduceți acul până la capăt prin piele până când nu mai poate înainta (vezi Figura 6).

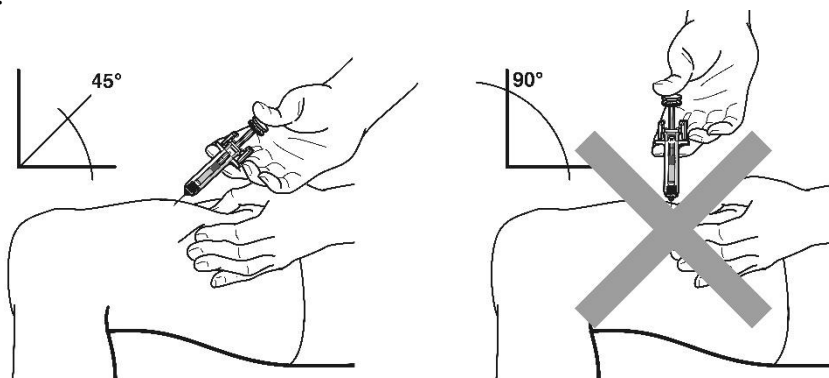


Figura 6

- Injectați tot medicamentul împingând pistonul până când capătul pistonului ajunge complet între arpioarele pentru protecția acului (vezi Figura 7).

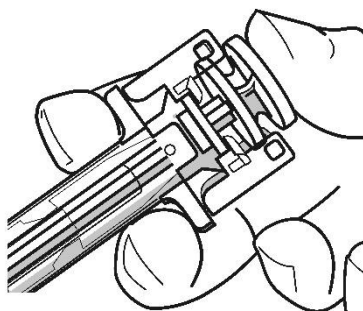


Figura 7

- Când pistonul a ajuns la capăt, continuați să mențineți presiunea pe capătul pistonului, scoateți acul și dați drumul pielii (vezi Figura 8).

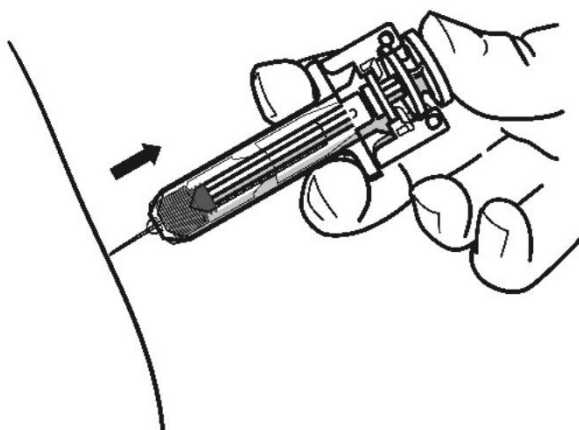


Figura 8

- Retrageți ușor degetul mare de pe capătul pistonului pentru a permite seringii preumplute goale să se deplaseze în sus până când întregul ac este acoperit de către protecția acului, așa cum este prezentat în Figura 9:

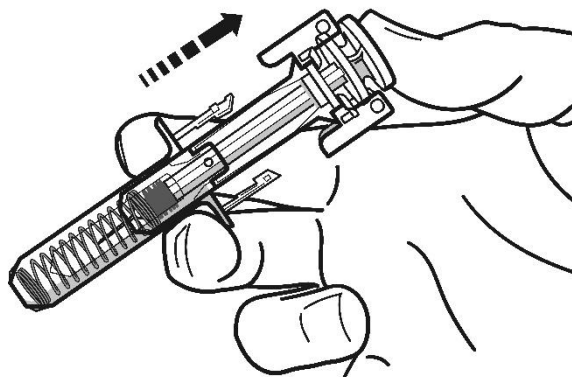


Figura 9

#### 4. După injectare

##### Folosiți un tampon de vată sau tifon

- La locul injectării poate apărea o cantitate mică de sânge sau lichid. Acest lucru este normal.
- Puteți ține apăsat un tampon de vată sau pansament pe locul injectării timp de 10 secunde.
- Dacă este nevoie, puteți acoperi locul injectării cu un mic bandaj adeziv.

Nu frecați pielea.

##### Aruncați seringă preumplută (vezi Figura 10)

- Puneți imediat seringă preumplută într-un container pentru ace. Asigurați-vă că îndepărtați containerul conform instrucțiunilor primite de la medicul dumneavoastră sau de la asistenta medicală.

Nu încercați să reacoperiți acul.

Pentru siguranța și sănătatea dumneavoastră și a altor persoane nu reutilizați niciodată seringă preumplută.

În cazul în care considerați că ceva nu a funcționat corespunzător în timpul injectării sau dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.



Figura 10

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Gotenfia 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută golimumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, Cardul Pacientului, care conține informații importante privind siguranța utilizării medicamentului, despre care trebuie să fiți avertizat înaintea și în timpul tratamentului cu Gotenfia.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Gotenfia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Gotenfia
3. Cum să utilizați Gotenfia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Gotenfia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Gotenfia și pentru ce se utilizează**

Gotenfia conține substanța activă numită golimumab.

Gotenfia aparține unui grup de medicamente numite „blocante ale TNF”. Acesta se utilizează la adulți pentru tratamentul următoarelor boli inflamatorii:

- Poliartrita reumatoidă
- Artrita psoriazică
- Spondiloartrita axială, inclusiv spondilita anchilozantă și spondiloartrita axială non-radiografică
- Colita ulcerativă.

Gotenfia acționează prin blocarea acțiunii unei proteine numite „factor de necroză tumorală alfa” (TNF- $\alpha$ ). Această proteină este implicată în procesele inflamatorii din organism, iar blocarea ei poate reduce inflamația din corpul dumneavoastră.

#### **Poliartrita reumatoidă**

Poliartrita reumatoidă este o afecțiune inflamatorie a articulațiilor. Dacă suferiți de poliartrită reumatoidă activă, veți fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeți satisfăcător la aceste medicamente, veți putea fi tratat cu Gotenfia, pe care îl veți lua în asociere cu un alt medicament, numit metotrexat pentru:

- a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră.
- a încetini distrugerile de la nivelul oaselor și articulațiilor dumneavoastră.

- a vă îmbunătăți condiția fizică.

### **Artrita psoriazică**

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor, însoțită de obicei de psoriazis, o boală inflamatorie a pielii. Dacă suferiți de artrită psoriazică activă, veți fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeți satisfăcător la aceste medicamente, veți putea fi tratat cu Gotenfia pentru:

- a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră.
- a încetini distrugerile de la nivelul oaselor și articulațiilor dumneavoastră.
- a vă îmbunătăți funcția fizică.

### **Spondilita anchilozantă și spondiloartrita axială non-radiografică**

Spondilita anchilozantă și spondiloartrita axială non-radiografică sunt boli inflamatorii ale coloanei vertebrale. Dacă suferiți de spondilită anchilozantă sau spondilartrită axială non-radiografică, veți fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeți satisfăcător la aceste medicamente, veți putea fi tratat cu Gotenfia pentru:

- a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră.
- a vă îmbunătăți funcția fizică.

### **Colita ulcerativă**

Colita ulcerativă este o boală inflamatorie a intestinului. Dacă suferiți de colită ulcerativă veți fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeți satisfăcător la aceste medicamente, vi se va administra Gotenfia pentru tratamentul bolii dumneavoastră.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Gotenfia**

### **Nu utilizați Gotenfia**

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la golimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă aveți tuberculoză (TBC) sau orice altă infecție severă.
- Dacă suferiți de insuficiență cardiacă moderată sau severă.

Dacă nu sunteți sigur că vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza Gotenfia.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Gotenfia, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### **Infecții**

Informați-vă medicul imediat dacă aveți deja sau dezvoltăți simptome ale unei infecții, în timpul sau după tratamentul cu Gotenfia. Simptomele infecțiilor includ febră, tuse, senzație de lipsă de aer, simptome gripale, diaree, răni, probleme dentare sau usturimi la urinare.

- În timp ce utilizați Gotenfia puteți contacta infecții cu mai mare ușurință.
- Infecțiile pot evolua mai rapid și pot fi mai severe. În plus, unele infecții anterioare pot reapărea.

#### ***Tuberculoza (TBC)***

Anunțați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă apar simptome de TBC în timpul sau după tratament. Simptomele de TBC includ tuse persistentă, scădere în greutate, oboseală, febră sau transpirații nocturne.

- Au fost raportate cazuri de TBC în rândul pacienților tratați cu golimumab, în cazuri rare chiar și la pacienți care au fost tratați cu medicamente pentru tratamentul TBC. Medicul dumneavoastră vă va testa pentru a determina dacă aveți TBC. Medicul dumneavoastră va înregistra aceste teste pe Cardul Pacientului.

- Este foarte important să-l anunțați pe medicul dumneavoastră dacă ați avut vreodată TBC sau dacă ați avut contacte apropiate cu o persoană care a avut sau are TBC.
- Dacă medicul dumneavoastră consideră că aveți un risc crescut de TBC, ați putea fi tratat cu medicamente împotriva TBC înainte de a începe tratamentul cu Gotenfia.

#### *Virusul hepatitic B (VHB)*

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător sau dacă aveți sau ați avut VHB înainte să vi se administreze Gotenfia.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că aveți un risc de a contacta VHB
- Medicul dumneavoastră trebuie să vă testeze pentru VHB
- Tratamentul cu blocante ale TNF cum ar fi Gotenfia poate duce la reactivarea infecției cu VHB la pacienții purtători ai acestui virus, reactivare care poate pune în pericol viața în unele cazuri.

#### *Infecții fungice invazive*

Dacă ați locuit sau ați călătorit într-o zonă în care infecțiile provocate de anumite tipuri de fungi care vă pot afecta plămânii sau alte părți ale corpului (numite histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză) sunt frecvente, informați-vă medicul imediat. Dacă nu știți dacă aceste infecții sunt frecvente în zona în care ați locuit sau călătorit, întrebați-l pe medicul dumneavoastră.

#### Cancer și limfom

Informați-l pe medicul dumneavoastră dacă ați fost diagnosticat vreodată cu limfom (un tip de cancer sanguin) sau cu orice alt fel de cancer înainte de a utiliza Gotenfia.

- Dacă folosiți Gotenfia sau alte blocante ale TNF, riscul de a dezvolta un limfom sau un alt cancer poate crește.
- Pacienții cu poliartrită reumatoidă severă și alte boli inflamatorii, care au suferit de aceste boli timp de mulți ani, pot avea un risc peste medie de a dezvolta un limfom.
- Au fost cazuri de cancere, inclusiv forme neobișnuite, la copii și adolescenți care au fost tratați cu medicamente blocante ale TNF, care uneori s-au soldat cu deces.
- Rareori, a fost observat un tip specific și sever de limfom numit limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu alte blocante ale TNF. Cei mai mulți dintre acești pacienți erau adolescenți sau adulți tineri de sex masculin. Acest tip de cancer are ca rezultat, de obicei, decesul. Aproape toți acești pacienți au primit de asemenea medicamente cunoscute sub numele azatioprină sau 6-mercaptopurină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați azatioprină sau 6-mercaptopurină cu Gotenfia.
- Pacienții cu astm bronșic sever persistent, pneumopatie obstructivă cronică (BPOC) sau care sunt mari fumători, pot avea un risc crescut de cancer în cazul în care sunt tratați cu Gotenfia. Dacă aveți astm bronșic persistent, BPOC sau fumați mult, ar trebui să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu un blocant al TNF este potrivit pentru dumneavoastră.
- La unii pacienți tratați cu golimumab au apărut anumite tipuri de cancer de piele. În cazul în care apar orice modificări ale aspectului pielii sau excrescențe pe piele în timpul tratamentului sau după acesta, spuneți medicului dumneavoastră.

#### Insuficiență cardiacă

Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă observați apariția sau agravarea simptomelor de insuficiență cardiacă. Simptomele insuficienței cardiace includ respirație dificilă sau umflarea picioarelor.

- În timpul tratamentului cu blocante ale TNF, inclusiv golimumab, au fost raportate apariția sau agravarea insuficienței cardiace congestive. Unii dintre acești pacienți au decedat.
- Dacă suferiți de insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu Gotenfia, trebuie să fiți monitorizat atent de către medicul dumneavoastră.

#### Boli ale sistemului nervos

Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă ați fost diagnosticat vreodată cu o boală demielinizantă sau la apariția unor simptome sugestive pentru o boală demielinizantă, cum ar fi

scleroza multiplă. Simptomele pot include modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune în mâini sau picioare sau amorțeli și furnicături în orice parte a corpului. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se va administra Gotenfia.

#### Operații sau intervenții stomatologice

- Discutați cu medicul dumneavoastră dacă urmează să fiți supus unei operații sau intervenții stomatologice.
- Anunțați chirurgul sau stomatologul care efectuează intervenția că urmați un tratament cu Gotenfia și arătați-le Cardul Pacientului.

#### Boală autoimună

Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră la apariția simptomelor unei boli numită lupus. Simptomele includ erupție persistentă pe piele, febră, dureri articulare și oboseală.

- În cazuri rare, persoane tratate cu blocante ale TNF au dezvoltat lupus.

#### Boli ale sângelui

La anumiți pacienți, corpul poate avea dificultăți în producerea celulelor sanguine în număr suficient pentru a ajuta în lupta cu infecțiile sau pentru oprirea sângerărilor. Dacă aveți febră care nu dispare, vânătăi sau sângerări foarte ușor sau sunteți foarte palid, adresați-vă imediat medicului. Medicul poate decide întreruperea tratamentului.

Dacă nu sunteți sigur că vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza Gotenfia.

#### Vaccinări

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă ați fost vaccinat sau urmează să fiți vaccinat.

- Nu trebuie să vi se administreze anumite vaccinuri (vii atenuate) în timp ce utilizați Gotenfia.
- Anumite vaccinări pot determina infecții. Dacă vi s-a administrat Gotenfia pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare pentru a face astfel de infecții timp de aproximativ 6 luni de la data ultimei doze care vi s-a administrat cât ați fost gravidă. Este important să le spuneți medicilor copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre faptul că vi se administrează Gotenfia, astfel încât ei să poată decide asupra momentelor când anumite vaccinuri i se pot administra copilului dumneavoastră.

#### Agenți infecțioși terapeutici

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vi s-a administrat recent sau sunteți programat să vi se administreze tratament cu agenți infecțioși terapeutici (de exemplu instilații BCG pentru tratamentul cancerului).

#### Reacții alergice

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptomele unei reacții alergice după tratamentul cu Gotenfia. Simptomele reacției alergice pot include umflarea feței, buzelor, gurii sau a gâtului care poate determina dificultăți la înghițire sau în respirație, erupție trecătoare pe piele, urticarie, umflarea mâinilor, picioarelor sau gleznelor.

- Unele dintre aceste reacții pot fi grave sau, rareori, amenințătoare de viață.
- Unele dintre aceste reacții apar după prima administrare de Gotenfia.

#### **Copii și adolescenți**

Gotenfia 100 mg nu este recomandat la copii și adolescenți (sub 18 ani).

#### **Gotenfia împreună cu alte medicamente**

- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, care includ oricare alte medicamente pentru tratamentul poliartritei reumatoide, artritei juvenile idiopatice poliarticulare, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondiloartritei axiale non-radiografice sau colitei ulcerative.
- Nu trebuie să utilizați Gotenfia împreună cu medicamente care conțin substanța activă anakinra sau abatacept. Aceste medicamente sunt folosite pentru tratamentul bolilor reumatice.

- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați orice alt medicament care vă afectează sistemul imunitar.
- Nu trebuie să vi se administreze anumite vaccinuri (cu virus viu inactivat) în timp ce utilizați Gotenfia.

Dacă nu sunteți sigur că vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Gotenfia.

### **Sarcina și alăptarea**

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Gotenfia dacă:

- Sunteți gravidă sau planificați să rămâneți gravidă în timp ce utilizați Gotenfia. Există informații limitate despre efectele acestui medicament la femeile gravide. Dacă sunteți tratată cu Gotenfia, trebuie să evitați să rămâneți gravidă, folosind mijloace adecvate de contracepție în timpul tratamentului și încă cel puțin 6 luni după ultima injecție cu Gotenfia. Gotenfia trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar pentru dumneavoastră.
- Înainte de a începe alăptarea, trebuie să fi trecut cel puțin 6 luni de la ultima administrare a Gotenfia. Dacă vi se administrează Gotenfia, trebuie să întrerupeți alăptarea.
- Dacă vi s-a administrat Gotenfia în timp ce ați fost gravidă, copilul dumneavoastră poate avea un risc mai mare de a dezvolta infecții. Înainte de administrarea oricărui vaccin copilului dumneavoastră, este important să le spuneți medicilor copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății că utilizați Gotenfia (pentru mai multe informații vezi secțiunea legată de vaccinare).

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Golimumab are influență minoră asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi unelte și utilaje. Cu toate acestea, după ce utilizați Gotenfia, poate apărea amețeală. Dacă vi se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte și utilaje.

### **Gotenfia conține latex și polisorbato 80**

#### Sensibilitatea la latex

O parte a seringii preumplute, capacul protector al acului, conține latex. Deoarece latexul poate determina reacții alergice severe, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Gotenfia, dacă dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește sunteți alergici la latex.

#### Gotenfia conține polisorbato 80

Acest medicament conține 0,2 mg de polisorbato 80 în fiecare doză de 100 mg (1 ml). Polisorbati pot cauza reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

## **3. Cum să utilizați Gotenfia**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Cât Gotenfia se administrează**

Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondiloartrita axială, inclusiv spondilita anchilozantă și spondiloartrita axială non-radiografică:

- Doza recomandată este de 50 mg administrată o dată pe lună, pe aceeași dată în fiecare lună.
- Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua a patra doză. Medicul va stabili dacă trebuie să continuați tratamentul cu Gotenfia.
  - Dacă aveți mai mult de 100 kg, doza ar putea fi crescută la 100 mg (conținutul dintr-o seringă preumplută) administrată o dată pe lună, la aceeași dată în fiecare lună.

## Colita ulcerativă

- Tabelul de mai jos prezintă modul în care veți folosi, de obicei, acest medicament.

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tratament inițial        | O doză inițială de 200 mg (conținutul a 2 seringi preumplute) urmată de 100 mg (conținutul a o seringă preumplută) 2 săptămâni mai târziu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Tratament de întreținere | <ul style="list-style-type: none"><li>• La pacienții cu greutate corporală mai mică de 80 kg, 50 mg (această doză se va administra folosind seringă preumplută de 50 mg) la 4 săptămâni după ultimul dumneavoastră tratament, apoi după fiecare 4 săptămâni. Medicul dumneavoastră poate decide să prescrie 100 mg (conținutul a o seringă preumplută), în funcție de cât de bun este efectul Gotenfia pentru dumneavoastră.</li><li>• La pacienții cu greutate corporală de 80 kg sau mai mare, 100 mg (conținutul a o seringă preumplută) la 4 săptămâni după ultimul dumneavoastră tratament, apoi după fiecare 4 săptămâni.</li></ul> |

## Cum se administrează Gotenfia

- Gotenfia se administrează prin injecție sub piele (subcutanat).
- La început, medicul dumneavoastră sau asistenta dumneavoastră vă pot injecta Gotenfia. Totuși, puteți decide împreună cu medicul dumneavoastră dacă vă puteți injecta singur Gotenfia. În acest caz, vi se va arăta cum să vă injectați singur Gotenfia.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți orice întrebare despre autoadministrarea injecției. Veți găsi „Instrucțiuni pentru utilizare” detaliate la sfârșitul acestui prospect.

## Dacă utilizați mai mult Gotenfia decât trebuie

Dacă v-ați administrat sau v-a fost administrat mai mult Gotenfia decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală și acest prospect.

## Dacă uitați să utilizați Gotenfia

Dacă uitați să utilizați o doză de Gotenfia în ziua planificată, trebuie să injectați doza de îndată ce vă aduceți aminte.

Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Când să vă injectați doza următoare:

- Dacă ați întârziat mai puțin de 2 săptămâni, injectați doza uitată imediat ce vă aduceți aminte și rămâneți la programul inițial.
- Dacă ați întârziat mai mult de 2 săptămâni, injectați doza uitată imediat ce vă aduceți aminte și discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul pentru a afla când trebuie să vă administrați doza următoare.

Dacă nu știți ce trebuie să faceți, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## Dacă încetați să utilizați Gotenfia

Dacă vă gândiți să întrerupeți utilizarea Gotenfia, discutați înainte cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unii pacienți pot prezenta reacții adverse grave și pot necesita tratament. Riscul pentru anumite reacții adverse este mai mare la doza de 100 mg comparativ cu cea de 50 mg. Reacțiile adverse pot apărea la mai multe luni după ultima injecție.

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse ale medicamentului Gotenfia care includ:**

- **reacții alergice care pot fi grave sau rareori, pot pune viața în pericol (rare).** Simptome ale unei reacții alergice pot include umflarea feței, a buzelor, a gurii sau gâtului, care poate provoca dificultăți la înghițire sau respirație, erupții pe piele, urticarie, umflarea mâinilor, picioarelor sau gleznelor. Unele dintre aceste reacții apar după prima administrare de golimumab.
- **infecții grave (include TBC, infecții bacteriene care includ septicemie și pneumonie, infecții fungice severe și alte infecții oportuniste) (frecvente).** Simptomele unei infecții pot include febră, oboseală, tuse (persistentă), respirație dificilă, simptome asemănătoare gripei, scădere în greutate, transpirații nocturne, diaree, răni, probleme dentare și usturimi la urinare.
- **reactivarea hepatitei cu virus hepatitic B dacă sunteți purtător sau ați avut înainte hepatită virală B (rară).** Simptomele pot include îngălbenirea pielii și a ochilor, urină de culoare maro închis, durere abdominală în partea dreaptă, febră, greață, vărsături și oboseală marcată.
- **boală a sistemului nervos cum este scleroza multiplă (rară).** Simptomele afectării sistemului nervos pot include modificări de vedere, slăbiciune a brațelor și picioarelor, amorțeală și furnicături în orice parte a corpului dumneavoastră.
- **cancer la nivelul ganglionilor limfatici (limfom) (rar).** Simptomele limfomului pot include umflarea ganglionilor limfatici, scădere în greutate sau febră.
- **insuficiență cardiacă (rară).** Simptomele insuficienței cardiace pot include senzația de lipsă de aer sau umflarea picioarelor.
- **semne ale bolilor sistemului imunitar denumite**
  - **lupus (rar).** Simptomele pot include durere articulară sau erupție trecătoare pe piele pe obraji sau brațe, care sunt zone sensibile la soare.
  - **sarcoidoză (rară).** Simptomele pot include tuse persistentă, dificultăți în respirație, durere în piept, febră, umflare a ganglionilor limfatici, scădere în greutate, erupție trecătoare pe piele și vedere încețoșată.
- **inflamație a vaselor de sânge mici (vasculită) (rare).** Simptomele pot include febră, dureri de cap, scădere în greutate, transpirații nocturne, erupție trecătoare pe piele și probleme ale nervilor, cum sunt amorțeală și furnicături.
- **cancer de piele (mai puțin frecvent).** Simptomele cancerului de piele pot include modificări ale aspectului pielii sau excrescențe pe piele.
- **boală de sânge (frecventă).** Simptomele unei boli de sânge pot include febră care nu dispare, vânătăi sau sângerări care apar foarte ușor sau aspect foarte palid.
- **cancer al sângelui (leucemie) (rar).** Simptomele de leucemie pot include febră, senzație de oboseală, infecții frecvente, învinețire ușoară și transpirații nocturne.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre simptomele de mai sus.

**Următoarele reacții adverse suplimentare au fost observate în timpul tratamentului cu golimumab:**

**Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):**

- Infecții ale căilor respiratorii superioare, răgușeală și dureri în gât, secreții nazale

**Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):**

- Valori anormale ale testelor hepatice (enzime hepatice crescute) descoperite în timpul analizelor de sânge efectuate de medicul dumneavoastră
- Amețeală
- Durere de cap

- Amorțeli sau furnicături
- Infecții fungice superficiale
- Abcese
- Infecții bacteriene (de exemplu celulită)
- Număr scăzut de celule roșii în sânge
- Număr scăzut de celule albe în sânge
- Test de sânge pozitiv pentru lupus
- Reacții alergice
- Indigestie
- Durere de stomac
- Stare de rău (greață)
- Gripă
- Bronșită
- Infecția sinusurilor
- Afte
- Tensiune arterială crescută
- Febră
- Astm bronșic, respirație dificilă, respirație șuierătoare
- Tulburări la nivelul stomacului și intestinului care includ inflamația mucoasei stomacului și a colonului, care poate determina febră
- Durere și ulcerații la nivelul gurii
- Reacții la locul de injectare (include înroșire, indurație, durere, echimoze, mâncărimi, furnicături, iritații)
- Căderea părului
- Erupții și mâncărime la nivelul pielii
- Dificultăți de somn
- Depresie
- Senzație de slăbiciune
- Fracturi osoase
- Senzație de disconfort în piept

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Infecții ale rinichilor
- Cancer, include cancer de piele și tumori non-canceroase sau noduli, inclusiv negi pe piele
- Vezicule la nivelul pielii
- Infecție severă în tot corpul (sepsis), incluzând uneori scăderea tensiunii arteriale (șoc septic)
- Psoriazis (inclusiv la nivelul palmei mâinii și/sau pe talpa piciorului și/sau sub forma unor vezicule pe piele)
- Număr redus de plachete sanguine
- Număr total redus de celule albe, roșii și plachete sanguine
- Tulburări tiroidiene
- Creșterea nivelului de zahăr în sânge
- Creșterea nivelului de colesterol în sânge
- Tulburări de echilibru
- Tulburări de vedere
- Ochi inflamati (conjunctivită)
- Alergie la nivelul ochiului
- Senzație de bătăi neregulate ale inimii
- Îngustarea vaselor de sânge din inimă
- Cheaguri de sânge
- Înroșirea bruscă a feței
- Constipație
- Boală inflamatorie cronică de plămâni
- Reflux gastroesofagian

- Pietre la vezica biliară
- Tulburări ale ficatului
- Afecțiuni ale sânului
- Tulburări menstruale

**Reacții adverse rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Incapacitatea măduvei osoase de a produce celule ale sângelui
- Scădere severă a numărului de celule albe din sânge
- Infecție în articulații și țesutul din jurul acestora
- Îngreunarea procesului de vindecare
- Inflamarea vaselor de sânge din organele interne
- Leucemie
- Melanom (un tip de cancer de piele)
- Carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- Reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărimi și/sau linii fine de culoare albă-gri pe mucoase)
- Piele descuamată, cu aspect de solzi
- Boli imune care pot afecta plămânii, pielea și nodulii limfatici (cel mai frecvent prezente ca sarcoidoză)
- Durere și modificări de culoare ale degetelor de la mâini sau picioare
- Tulburări ale gustului
- Tulburări la nivelul vezicii urinare
- Infecții la nivelul rinichilor
- Inflamarea vaselor de sânge din piele urmată de erupție trecătoare pe piele

**Reacții adverse cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele obținute):

- Un cancer de sânge rar care afectează în principal oamenii tinerii (limfom hepatosplenic cu celule T)
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni purpurii pe piele.
- Agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (care se manifestă ca o erupție pe piele, însoțită de slăbiciune musculară)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Gotenfia**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Acest medicament poate fi păstrat, de asemenea, în afara frigiderului, la temperaturi de până la maxim 25°C pentru o singură perioadă de până la 15 zile, dar nu după data de expirare originală inscripționată pe cutie. Scrieți noua dată de expirare pe cutie, incluzând ziua/luna/anul (nu mai mult de 15 zile după ce medicamentul este scos din frigider). Nu reintroduceți acest medicament în frigider dacă acesta a

ajuns la temperatura camerei. Aruncați acest medicament dacă nu a fost utilizat până la noua dată de expirare sau până la data de expirare inscripționată pe cutie, oricare dintre acestea este prima.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că lichidul nu este clar până la culoare galben deschis, dacă este tulbure sau conține particule străine.

## **MEDICAMENTELE EXPIRATE ȘI/SAU NEUTILIZATE TREBUIE RETURNATE LA SPITALE PUBLICE SAU PRIVATE.**

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Gotenfia**

- Substanța activă este golimumab. O seringă preumplută de 1 ml conține 100 mg golimumab.
- Celelalte componente sunt L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, trehaloză, polisorbit 80 (E 433) și apă pentru preparate injectabile. Pentru mai multe informații referitoare la polisorbit 80, vezi pct. 2.

### **Cum arată Gotenfia și conținutul ambalajului**

Gotenfia este furnizat sub formă de soluție injectabilă în seringă preumplută pentru unică administrare. Gotenfia este disponibil în ambalaje care conțin 1 seringă preumplută sau 3 seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Soluția este limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben deschis. Nu folosiți Gotenfia dacă soluția prezintă modificări de culoare, este tulbure sau conține particule străine.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

#### **България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

#### **Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

#### **Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**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

**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

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## INSTRUCȚIUNI PENTRU UTILIZARE

**Dacă doriți să vă auto-administrați Gotenfia, trebuie să fiți instruit de către un personal medical cum să pregătiți injectia și cum să v-o administrați. Dacă nu ați fost instruit, vă rugăm să vă contactați medicul, asistenta medicală sau farmacistul pentru a programa o ședință de instruire.**

În aceste instrucțiuni:

1. Pregătirea pentru utilizare a seringii preumplute
2. Alegerea și pregătirea locului de injectare
3. Injectarea medicamentului
4. După injectare

Diagrama de mai jos (vezi Figura 1) vă prezintă cum arată seringă preumplută.

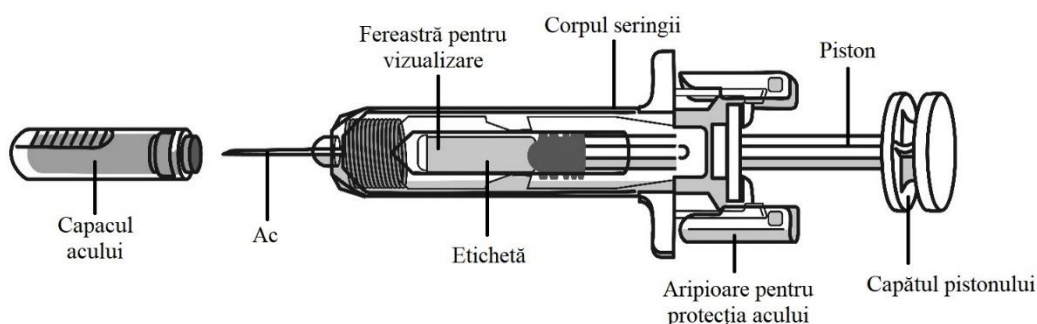


Figura 1

### 1. Pregătirea pentru utilizarea seringii preumplute

#### Țineți seringă preumplută de corpul acesteia

- Nu țineți seringă preumplută de capătul pistonului, de piston, de aripioarele pentru protecția acului sau de capacul acului.
- Nu trageți niciodată înapoi de piston.
- Nu agitați niciodată seringă preumplută.
- Nu îndepărtați capacul acului din seringă preumplută până când nu vi se spune să faceți acest lucru.

#### Verificați numărul seringilor preumplute

Verificați seringile preumplute pentru a vă asigura că:

- numărul seringilor preumplute și concentrația acestora sunt corecte
  - Dacă doza dumneavoastră este de 100 mg, vei primi o seringă preumplută de 100 mg
  - Dacă doza dumneavoastră este de 200 mg, veți primi două seringi preumplute de 100 mg și va fi necesar să vă administrați două injecții. Alegeți regiuni diferite pentru aceste injecții și administrați-vă injecțiile imediat una după cealaltă.

#### Verificați data de expirare (vezi Figura 2)

- Verificați data de expirare inscripționată sau scrisă pe cutie.
- Verificați data de expirare (indicată prin "EXP") de pe etichetă, uitându-vă prin fereastră pentru vizualizare localizată pe corpul seringii preumplute.
- Dacă nu puteți vedea data de expirare prin fereastră, țineți seringă preumplută de corp și rotiți protecția acului pentru a alinia data de expirare cu fereastră pentru vizualizare.

Nu utilizați seringă preumplută dacă data de expirare este depășită. Data de expirare inscripționată se referă la ultima zi a lunii respective. Vă rugăm să vă contactați medicul sau farmacistul pentru asistență.

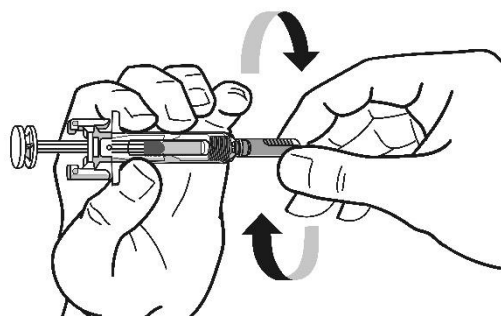


Figura 2

### **Așteptați 30 de minute pentru a permite seringii preumplute să ajungă la temperatura camerei**

- Pentru a asigura o injectare corectă, lăsați seringă preumplută să stea la temperatura camerei, scoasă din cutie, timp de 30 de minute, dar nu la îndemâna copiilor.

Nu încălziți seringă preumplută în niciun alt mod (de exemplu, nu o încălziți în cuptorul cu microunde sau în apă fierbinte).

Nu îndepărtați capacul acului în timp ce lăsați seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei.

### **Pregătiți restul echipamentului**

În timp ce așteptați, puteți să pregătiți restul echipamentului, inclusiv un tampon cu alcool, vată sau pansament și un container pentru ace.

### **Verificați lichidul din seringă preumplută**

- Țineți seringă preumplută de corpul acesteia cu acul acoperit îndreptat în jos.
- Priviți prin fereastra pentru vizualizare, pentru a vă asigura că lichidul din seringă preumplută este limpede sau ușor opalescent și incolor până la galben deschis.
- Dacă nu puteți vedea lichidul prin fereastra pentru vizualizare, țineți seringă preumplută de corp și rotiți protecția acului pentru a alinia lichidul cu fereastra pentru vizualizare (vezi Figura 2).

Nu folosiți seringă preumplută dacă lichidul are o altă culoare, este tulbure sau conține particule mai mari. Dacă acest lucru se întâmplă, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

## **2. Alegerea și pregătirea locului de injectare (vezi Figura 3)**

- De obicei, puteți injecta medicamentul pe fața anterioară a coapselor, în mijloc.
- De asemenea, puteți injecta în burtă (abdomen) sub buric, cu excepția celor aproximativ 5 cm aflați chiar dedesubtul acestuia.
- Nu injectați medicamentul în zone în care pielea este sensibilă, rănită, roșie, indurată, prezintă cruste sau are cicatrici sau vergeturi.
- Dacă sunt necesare mai multe injectări la o singură administrare, acestea trebuie realizate în regiuni diferite ale corpului.

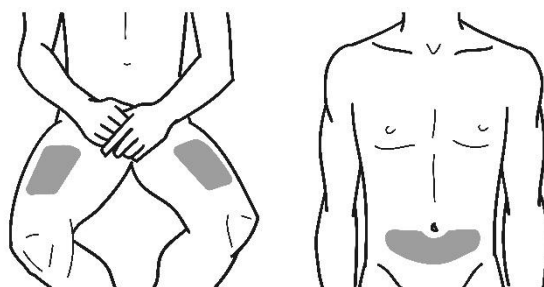


Figura 3

### **Alegerea locului de injectare de către persoanele care vă îngrijesc (vezi Figura 4)**

- Dacă o altă persoană vă face injecția, aceasta poate folosi și zona exterioară de la nivelul brațelor superioare.

- Toate regiunile menționate pot fi folosite în același mod, indiferent de tipul dumneavoastră constituțional sau de dimensiunile corpului dumneavoastră.

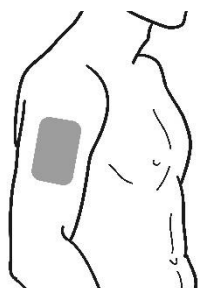


Figura 4

### **Pregătirea locului de injectare**

- Spălați-vă atent pe mâini cu apă caldă și săpun.
  - Ștergeți locul de injectare cu un tampon cu alcool.
  - Înainte de injectare, lăsați pielea să se usuce. Nu suflați și nu ventilați pe zona dezinfectată.
- Nu atingeți această zonă înainte de administrarea injecției.

### **3. Injectarea medicamentului**

Capacul acului nu trebuie îndepărtat decât în momentul în care sunteți pregătit să injectați medicamentul. Medicamentul trebuie injectat într-un interval de 5 minute după îndepărtarea capacului.

Nu atingeți pistonul în timp ce îndepărtați capacul acului.

#### **Îndepărtați capacul acului (vezi Figura 5)**

- Când sunteți gata să administrați injecția, țineți corpul seringii preumplute cu o mână.
- Scoateți drept capacul acului și aruncați-l după injectare. Nu atingeți pistonul în timpul acestei operațiuni.
- Puteți observa o bulă de aer în seringă preumplută sau o picătură de lichid la vârful acului. Acestea sunt normale și nu este necesar să fie îndepărtate.
- Injectați doza imediat după îndepărtarea capacului acului.

Nu atingeți acul sau permiteți să vină în contact cu orice suprafață.

Nu utilizați seringă preumplută dacă a căzut fără să aibă capacul acului pus. Dacă se întâmplă acest lucru, contactați-vă medicul sau farmacistul.

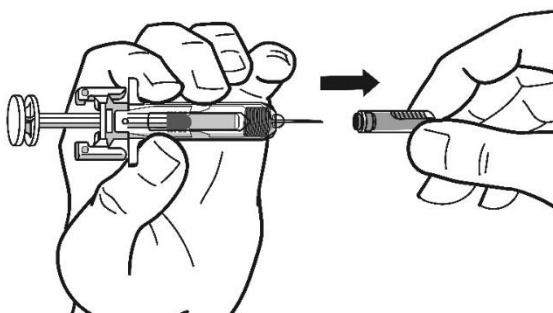


Figura 5

#### **Poziționați seringă preumplută pentru injectare**

- Țineți corpul seringii preumplute într-o mână, între degetul mijlociu și index, plasați degetul mare pe suprafața capătului pistonului și folosiți cealaltă mână pentru a ridica un pliu de piele din zona pe care ați curățat-o anterior. Țineți strâns.

Nu trageți înapoi de piston.

### Injectați medicamentul

- Plasați acul într-un unghi de aproximativ 45 de grade față de pliul de piele. Printr-o singură mișcare rapidă introduceți acul până la capăt prin piele până când nu mai poate înainta (vezi Figura 6).

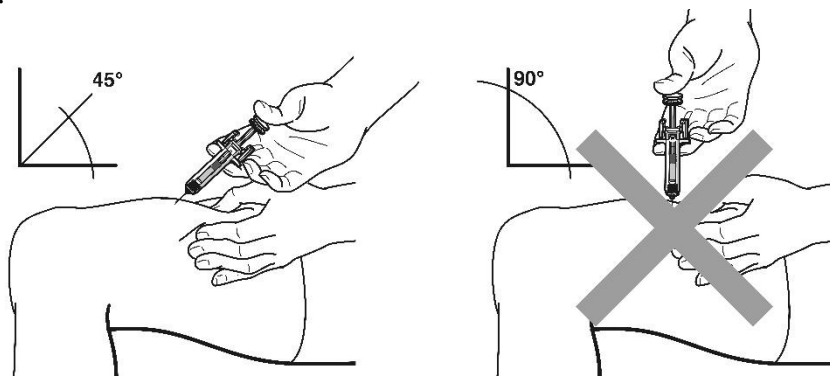


Figura 6

- Injectați tot medicamentul împingând pistonul până când capătul pistonului ajunge complet între aripioarele pentru protecția acului (vezi Figura 7).

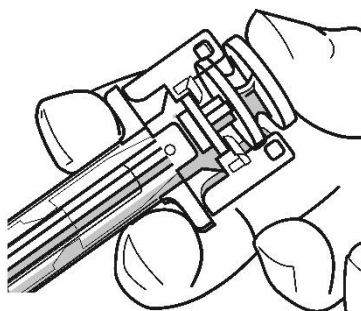


Figura 7

- Când pistonul a ajuns la capăt, continuați să mențineți presiunea pe capătul pistonului, scoateți acul și dați drumul pielii (vezi Figura 8).

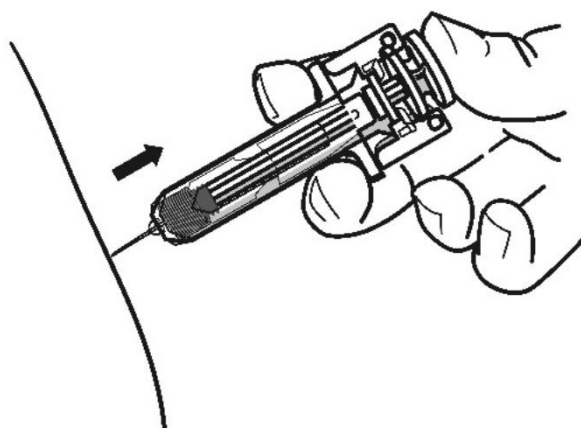


Figura 8

- Retrageți ușor degetul mare de pe capătul pistonului pentru a permite seringii preumplute golite să se deplaseze în sus până când întregul ac este acoperit de către protecția acului, așa cum este prezentat în Figura 9:

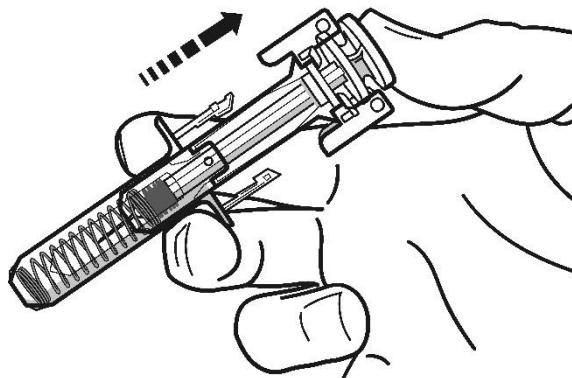


Figura 9

#### 4. După injectare

##### Folosiți un tampon de vată sau tifon

- La locul injectării poate apărea o cantitate mică de sânge sau lichid. Acest lucru este normal.
- Puteți ține apăsat un tampon de vată sau pansament pe locul injectției timp de 10 secunde.
- Dacă este nevoie, puteți acoperi locul injectției cu un plasture adeziv.

Nu frecați pielea.

##### Aruncați seringă preumplută (vezi Figura 10)

- Puneți imediat seringă preumplută într-un container pentru ace. Asigurați-vă că îndepărtați containerul conform instrucțiunilor primite de la medicul dumneavoastră sau de la asistenta medicală.

Nu încercați să puneți la loc capacul acului.

Pentru siguranța și sănătatea dumneavoastră și a altor persoane niciodată nu refolosiți seringă preumplută.

În cazul în care considerați că ceva nu a funcționat corespunzător în timpul injectării sau dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.



Figura 10