

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

GOBIVAZ 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En 0,5 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mg golimumaba*.

* Humano monoklonsko protitelo IgG1 κ , ki ga izdelujejo v celični liniji mišjega hibridoma s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 20,5 mg (E420) sorbitola na 50 mg odmerka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija).

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do svetlo rumena.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis (RA)

Zdravilo GOBIVAZ v kombinaciji z metotreksatom (MTX) je indicirano za:

- i. zdravljenje zmernega do hudega, aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, če je bil odziv na zdravljenje z antirevmatikami, ki vplivajo na potek bolezni (*disease-modifying anti-rheumatic drug* - DMARD), vključno z MTX, nezadosten;
- ii. zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki predhodno niso bili zdravljeni z MTX.

Uporaba golimumaba v kombinaciji z MTX je pokazala zmanjšanje hitrosti napredovanja okvare sklepov, kar so merili z rentgenskim slikanjem, in izboljšanje delovanja sklepov.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Zdravilo GOBIVAZ je v kombinaciji z MTX indicirano za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih, starih 2 leti ali več, ki se na predhodno zdravljenje z MTX niso odzvali zadostno.

Psoriatični artritis (PsA)

Zdravilo GOBIVAZ, samo ali v kombinaciji z MTX, je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, pri katerih je bil odziv na prejšnje zdravljenje z DMARD nezadosten. Pokazalo se je, da zdravilo golimumab zmanjša hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov, kar so merili z rentgenskim slikanjem pri bolnikih s poliartikularnimi simetričnimi podtipi bolezni (glejte poglavje 5.1), in izboljša telesno funkcijo.

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Zdravilo GOBIVAZ je indicirano za zdravljenje hudega, aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, ki so se nezadovoljivo odzvali na običajno terapijo.

Neradiografski aksialni spondiloartritis (nr-aksialni SpA)

Zdravilo GOBIVAZ je indicirano za zdravljenje odraslih s hudim aktivnim neradiografskim aksialnim spondiloartritisom z objektivnimi znaki vnetja, na katera kažeta zvišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali magnetnoresonančno slikanje (MRI), ki se na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) niso ustrezno odzvali ali jih ne prenašajo.

Ulcerozni kolitis (UK)

Zdravilo GOBIVAZ je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi in 6-merkaptopurinom (6-MP) ali azatioprinom (AZA), in tistih, ki takšnega zdravljenja ne prenesejo ali imajo zanj medicinske kontraindikacije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati usposobljeni zdravniki, ki imajo izkušnje s področja diagnostike in zdravljenja revmatoidnega artritisa, poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, neradiografskega aksialnega spondiloartritisa ali ulceroznega kolitisa. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom GOBIVAZ, morajo dobiti kartico za bolnika.

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

Zdravilo GOBIVAZ 50 mg dajemo enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum. Zdravilo GOBIVAZ uporabljamo skupaj z MTX.

Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloartritis

Zdravilo GOBIVAZ 50 mg dajemo enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.

Za vse zgoraj navedene indikacije podatki, ki so na voljo, kažejo, da je klinični odziv običajno dosežen v 12 do 14 tednih zdravljenja (po 3 do 4 odmerkih). Pri bolnikih, pri katerih ni nobenih znakov koristnega učinka zdravljenja v tem času, pa je treba premisliti, ali je nadaljevanje terapije smiselno.

Bolniki s telesno maso več kot 100 kg

Za vse zgoraj navedene indikacije pri bolnikih z RA, PsA, AS ali nr-aksialnim SpA s telesno maso več kot 100 kg, ki niso dosegli zadovoljivega kliničnega odziva na zdravljenje po 3 do 4 odmerkih, je potrebno premisliti, ali bi bilo umestno povečanje odmerka golimumaba na 100 mg enkrat na mesec. Upoštevati je potrebno povečano tveganje za pojav določenih resnih neželenih učinkov pri odmerku 100 mg v primerjavi z odmerkom 50 mg (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih ni nobenih znakov koristnega učinka zdravljenja niti po prejemu 3 do 4 dodatnih 100 mg odmerkov, pa je treba premisliti, ali je nadaljevanje zdravljenja sploh smiselno.

Ulcerozni kolitis pri odraslih

Bolniki s telesno maso manj kot 80 kg

Začetni odmerek zdravila GOBIVAZ je 200 mg, ki mu sledi 100 mg v 2. tednu. Bolniki z ustreznim odzivom morajo v 6. tednu ter nato vsake 4 tedne prejeti odmerek 50 mg. Za bolnike z nezadostnim odzivom je morda bolj koristno, da nadaljujejo s prejemanjem odmerka 100 mg v 6. tednu in nato vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Bolniki s telesno maso 80 kg ali več

Začetni odmerek zdravila GOBIVAZ je 200 mg, ki mu sledi 100 mg v 2. tednu, nato 100 mg vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Med vzdrževalnim zdravljenjem je mogoče odmerke kortikosteroidov postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 do 14 tednih zdravljenja (po 4 odmerkih). O nadaljevanju zdravljenja je treba premisliti pri bolnikih, pri katerih v tem obdobju ni opaznih terapevtskih koristi.

Izpuščeni odmerek

Če si bolnik pozabi injicirati zdravilo GOBIVAZ na načrtovani datum, si mora pozabljeni odmerek injicirati takoj, ko se spomni. Bolnikom je treba naročiti, naj si ne injicirajo dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Pri naslednjem odmerku je treba upoštevati naslednja navodila:

- če je bolnik zamudil z odmerkom manj kot 2 tedna, si mora injicirati pozabljeni odmerek in ohraniti prvotni režim odmerjanja.
- če je bolnik zamudil z odmerkom več kot 2 tedna, si mora injicirati pozabljeni odmerek in od datuma te injekcije naprej uvesti nov režim odmerjanja.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

Pri starejših ni potrebna prilagoditev odmerka.

Okvara ledvic in jeter

Učinkovina golimumab pri teh populacijah bolnikov ni bilo raziskan. Priporočil za odmerjanje ni mogoče podati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila GOBIVAZ pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili ugotovljeni za nobeno indikacijo razen za pJIA. Pri otrocih, mlajših od 2 let, s pJIA ali pUC ni ustrezne uporabe zdravila GOBIVAZ. Zdravilo GOBIVAZ 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku pri pUC ni bilo preučeno in njegova uporaba pri tej pediatrični populaciji ni priporočljiva. Za odmerjanje in način uporabe pri bolnikih s pUC (starih 2 leti ali več in s telesno maso najmanj 15 kg) glejte poglavje 4.2 v SMPC-ju za 50 mg ali 100 mg v napolnjeni injekcijski brizgi.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Zdravilo GOBIVAZ 50 mg se uporablja enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum, pri otrocih s telesno maso vsaj 40 kg.

Za zdravilo GOBIVAZ ni na voljo farmacevtske oblike, ki bi omogočala odmerjanje na podlagi telesne mase pri otrocih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki tehtajo manj kot 40 kg. Zato zdravila GOBIVAZ ni mogoče uporabljati pri bolnikih, ki potrebujejo odmerek, manjši od 50 mg. Če je potreben drug odmerek, je treba uporabiti drugo zdravilo, ki vsebuje učinkovino golimumab.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 do 14 tednih zdravljenja (po 3 do 4 odmerkih). Pri otrocih, pri katerih v tem času ni dokazov o terapevtski koristi zdravljenja, je treba premisliti o smiselnosti nadaljevanja zdravljenja.

Način uporabe

Zdravilo GOBIVAZ je namenjeno za subkutano uporabo. Po ustreznem usposabljanju o tehniki subkutanega injiciranja, si lahko bolniki zdravilo injicirajo sami, če njihov zdravnik presodi, da je to primerno, po potrebi tudi pod zdravniškim nadzorom. Bolnikom je treba naročiti, naj si injicirajo celotno količino zdravila GOBIVAZ v skladu z obsežnimi navodili za uporabo, ki so na voljo v navodilu za uporabo. Če je potrebnih več injekcij, jih je treba dati na različna mesta na telesu. Vsak napolnjen injekcijski peresnik je namenjen za enkratno uporabo pri enem bolniku in ga je treba takoj po uporabi zavreči.

Za navodila glede injiciranja glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza (TB) ali druge hude okužbe, kot je sepsa, ter oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno ali hudo srčno popuščanje (razredov III/IV po klasifikaciji NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Bolnike je treba pred, med in po zdravljenju z golimumabom natančno spremljati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko izločanje golimumaba iz telesa traja do 5 mesecev, je treba v tem času bolnika še naprej spremljati. Če se pri bolniku pojavi resna okužba ali sepsa, bolnik golimumaba ne sme več prejemati (glejte poglavje 4.3).

Golimumaba se ne sme dajati bolnikom s klinično pomembno aktivno okužbo. Pri odločanju glede uporabe golimumaba pri bolnikih s kronično okužbo ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi je potrebna previdnost. Bolnike je treba ustrezno poučiti o potencialnih dejavnikih tveganja za okužbe ter o izogibanju izpostavljenosti le-tim.

Bolniki, ki jemljejo zaviralce TNF, so bolj občutljivi za resne okužbe.

Pri bolnikih, ki so prejeli golimumab, so poročali o bakterijskih okužbah (vključno s sepsa in pljučnico), mikobakterijskih okužbah (vključno s TB), invazivnih glivnih okužbah in oportunističnih okužbah, vključno s smrtnimi primeri. Nekatere od teh resnih okužb so se pojavile pri bolnikih na sočasni imunosupresivni terapiji, ki poleg osnovne bolezni prav tako lahko prispeva k povečani občutljivosti za okužbe. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z golimumabom pojavi nova okužba, je treba natančno spremljati in pri njih opraviti vse diagnostične preiskave. Če se pri bolniku pojavita nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo golimumaba prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protiglivno terapijo, dokler okužba ni obvladana.

Pri bolnikih, ki so bivali v krajih ali potovali v kraje, kjer so invazivne glivne okužbe, kot so histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza, endemske, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja s tem zdravilom. Pri bolnikih s tveganjem, ki so zdravljeni z golimumabom, je treba v primeru pojava resne sistemske bolezni posumiti na invazivno glivno okužbo. Če je mogoče, se je pri teh bolnikih treba o diagnozi in empiričnem protiglivnem zdravljenju posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z invazivnimi glivnimi okužbami.

Tuberkuloza

Pri bolnikih, ki so prejeli golimumab, so poročali o pojavu tuberkuloze. Poudariti je treba, da je bila v večini teh poročil tuberkuloza izven pljuč in je nastopila bodisi v obliki lokalne ali diseminirane bolezni.

Pred začetkom zdravljenja z golimumabom je treba pri vseh bolnikih oceniti, ali imajo morda aktivno oziroma neaktivno ("latentno") tuberkulozo. Ta ocena mora vključevati podrobno zdravstveno anamnezo z osebno anamnezo glede tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov s tuberkulozo in predhodnim in/ali sedanjim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, npr. tuberkulinski kožni test ali krvno preiskavo ter slikanje prsnega koša (v

skladu z lokalnimi priporočili). Priporočljivo je, da se izvedba teh preiskav vpiše na kartico za bolnika. Zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, opozarjamo na tveganje za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imajo oslabljen imunski sistem.

V primeru diagnoze aktivne tuberkuloze se zdravljenja z golimumabom ne sme uvesti (glejte poglavje 4.3).

V primeru suma na latentno tuberkulozo se je treba posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze. V vseh spodaj opisanih primerih je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja z golimumabom.

V primeru diagnoze neaktivne ("latentne") tuberkuloze je pred uvedbo golimumaba potrebno začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s protituberkulozno terapijo, ter v skladu z lokalnimi priporočili.

Pri bolnikih, ki imajo več dejavnikov tveganja oziroma pomembne dejavnike tveganja za tuberkulozo in negativen test na latentno tuberkulozo, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom premisliti o uvedbi protituberkulozne terapije. Tudi pri tistih bolnikih, ki so imeli v preteklosti latentno ali aktivno tuberkulozo in pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom premisliti o uporabi protituberkulozne terapije.

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom med ali po zdravljenju latentne tuberkuloze, so se pojavili primeri aktivne tuberkuloze. Bolnike, ki prejemajo golimumab, vključno z bolniki z negativnimi testi za latentno tuberkulozo, z bolniki, ki se zdravijo za latentno tuberkulozo, ali z bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni za okužbo s tuberkulozo, je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne tuberkuloze.

Vse bolnike je treba opozoriti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med ali po zdravljenju z golimumabom pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. dolgotrajen kašelj, hujšanje/izguba telesne mase, nekoliko zvišana telesna temperatura).

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, vključno z golimumabom, in so kronični prenašalci tega virusa (t.j. imajo pozitiven izvid na njegov površinski antigen), je nastopila reaktivacija hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo tudi do smrtnega izida.

Pred začetkom zdravljenja z golimumabom je treba bolnike testirati na okužbo z virusom hepatitisa B (HBV). Pri tistih bolnikih, ki imajo pozitiven izvid na okužbo z virusom HBV, je priporočljiv posvet z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B.

Prenašalce virusa HBV, ki potrebujejo zdravljenje z golimumabom, je treba ves čas zdravljenja in še nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. Na voljo ni dovolj podatkov o zdravljenju bolnikov, ki so prenašalci HBV, s protivirusno terapijo ob zdravljenju z antagonistom TNF za preprečevanje reaktivacije HBV. Pri bolnikih, pri katerih pride do reaktivacije HBV, je treba golimumab ukiniti in jim uvesti učinkovito protivirusno terapijo ob ustreznem podpornem zdravljenju.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Morebitna vloga zdravljenja z zaviralci TNF pri nastanku malignih bolezni ni znana. Na osnovi sedanjega znanja ni mogoče izključiti morebitnega tveganja za nastanek limfomov, levkemije ali drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, zato je pri premisleku o uvedbi zdravljenja z zaviralci TNF pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti malignom, oziroma pri premisleku glede nadaljevanja zdravljenja pri tistih bolnikih, ki se jim pojavi malignom, potrebna previdnost.

Malignomi pri pediatričnih bolnikih

Pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih (do 22 leta starosti), ki so se zdravili z zaviralci TNF (začetek zdravljenja je bil pri starosti ≤ 18 let), so v času trženja zdravila poročali o pojavu malignomov, od katerih so bili nekateri smrtni. Približno v polovici primerov je šlo za limfome, drugi

primeri pa so zadevali več različnih malignomov, med drugim tudi redke malignome, običajno povezane z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF, ni mogoče izključiti tveganja za nastanek malignomov.

Limfom in levkemija

V nadzorovanem delu kliničnih preskušanj z vsemi zaviralci TNF, vključno z golimumabom, so opazili več primerov limfoma pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, kot pri tistih iz kontrolne skupine. V kliničnih preskušanjih faze IIb in faze III z golimumab pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA), psoriatičnim artritisom (PsA) in ankilozirajočim spondilitisom (AS) je bila incidenca limfoma pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, večja od pričakovane incidence za splošno populacijo. Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in dolgotrajno, močno aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za limfom in levkemijo povečano, kar dodatno zaplete oceno tveganja.

Pri bolnikih, zdravljenih z drugimi zaviralci TNF, so v času trženja poročali o redkih primerih hepatospleničnega T-celičnega limfoma (HSTCL) (glejte poglavje 4.8). Ta redka vrsta T-celičnega limfoma poteka zelo agresivno in se po navadi konča s smrtnim izidom. Večina primerov se je pojavila pri mladostnikih in mladih odraslih moškega spola, od katerih so skoraj vsi sočasno prejeli azatioprin (AZA) ali 6-merkaptopurin (6-MP) za zdravljenje vnetne črevesne bolezni. Možno tveganje kombinirane uporabe AZA ali 6-MP in golimumaba je treba skrbno pretehtati. Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF, ni mogoče izključiti tveganja za nastanek hepatospleničnega T-celičnega limfoma.

Drugi malignomi razen limfoma

V nadzorovanem delu kliničnih preskušanj faze IIb in faze III z golimumab pri bolnikih z RA, PsA, AS in ulceroznim kolitisom (UK) je bila incidenca nelimfomskih malignomov (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) pri skupini, ki je prejela golimumab, podobna kot pri kontrolnih skupinah.

Displazija/karcinom kolona

Ni znano, ali zdravljenje z golimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom) ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in med potekom bolezni v rednih intervalih spremljati glede displazije. To mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili. Pri bolnikih z novo diagnosticirano displazijo, zdravljenih z golimumabom, je treba skrbno pregledati tveganja in koristi za posameznega bolnika in razmisliti, ali naj se zdravljenje nadaljuje.

V eksploratornem kliničnem preskušanju za oceno uporabe golimumaba pri bolnikih s hudo trdovratno astmo so pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, poročali o večjem številu malignomov kot pri tistih iz kontrolne skupine (glejte poglavje 4.8). Pomen tega izsledka ni znan.

V eksploratornem kliničnem preskušanju za oceno uporabe drugega zaviralca TNF, infliksimaba, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) so poročali o večjem številu malignomov, večinoma v predelu pljuč ter glave in vratu, pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z infliksimabom, v primerjavi s tistimi iz kontrolne skupine. Vsi ti bolniki so imeli v anamnezi strastno kajenje. To pomeni, da je potrebna previdnost pri uporabi katerega koli antagonista TNF pri bolnikih s KOPB in pri tistih, ki imajo povečano tveganje za nastanek malignoma, ker veliko kadijo.

Kožni raki

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z golimumabom, so poročali o melanomu in karcinomu Merklvih celic (glejte poglavje 4.8). Periodično pregledovanje kože se priporoča za vse bolnike, predvsem pa za tiste z dejavniki tveganja za kožnega raka.

Kongestivno srčno popuščanje (*congestive heart failure* - CHF)

Pri uporabi zaviralcev TNF, vključno z golimumabom, so poročali o primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja (CHF) in primerih novonastalega CHF. Nekateri primeri so se

končali s smrtnim izidom. V kliničnem preskušanju z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje CHF in povečano umrljivost zaradi CHF. Golimumaba niso proučevali pri bolnikih s CHF. Golimumab je treba pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razreda I ali II po klasifikaciji NYHA) previdno uporabljati. Bolnike je treba skrbno spremljati in pri tistih, ki se jim na novo pojavijo znaki srčnega popuščanja oziroma se ti poslabšajo, golimumab ukiniti (glejte poglavje 4.3).

Nevrološki dogodki

Uporaba zaviralcev TNF, vključno z golimumabom, je bila povezana s primeri novonastalih kliničnih simptomov in/ali rentgenskih znakov demielinizirajočih bolezni osrednjega živčevja, vključno z multiplo sklerozo ali s poslabšanjem teh znakov in simptomov in perifernimi motnjami demielinizacije. Pri bolnikih, ki so imeli že pred zdravljenjem demielinizirajočo bolezen oziroma se jim je ta pojavila pred kratkim, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja z zaviralci TNF. Če se te motnje pojavijo, je treba premisliti o prekinutvi zdravljenja z golimumabom (glejte poglavje 4.8).

Kirurški posegi

Izkušnje glede varnosti zdravljenja z golimumabom pri bolnikih, ki so imeli kirurški poseg, vključno z artroplastiko, so omejene. Če je pri bolniku načrtovan kirurški poseg, je treba upoštevati dolgo razpolovno dobo zdravljenja. Bolnike, ki potrebujejo kirurški poseg med zdravljenjem z golimumabom, je treba skrbno spremljati glede morebitnih okužb ter sprejeti ustrezne ukrepe.

Imunosupresija

Obstaja možnost, da bodo zaviralci TNF, vključno z golimumabom, vplivali na obrambo osebe proti okužbam in malignim boleznim, saj je TNF mediator vnetja in spremeni celični imunski odziv.

Avtoimunski procesi

Relativno pomanjkanje TNF α , ki ga povzroči zdravljenje z zaviralci TNF, lahko vodi do sprožitve avtoimunskega procesa. Če se po zdravljenju z golimumabom pri bolniku pojavijo simptomi, ki kažejo na lupusu podoben sindrom, in ima bolnik pozitiven izvid za protitelesa proti dvojni vijačnici DNK, je treba zdravljenje z golimumabom ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Hematološki neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, vključno z golimumabom, so poročali o pojavu pancitopenije, levkopenije, nevtropenije, agranulocitoze, aplastične anemije in trombocitopenije. Vsem bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na pojav krvne diskrazije (npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve in bledica). Pri bolnikih s potrjenimi znatnimi hematološkimi motnjami je treba premisliti o ukinitvi zdravljenja z golimumabom.

Sočasna uporaba antagonistov TNF in anakinre

V kliničnih študijah so pri sočasni uporabi anakinre in drugega zaviralca TNF, t.j. etanercepta, opazili resne okužbe in nevtropenijo, brez dodatne klinične koristi. Zaradi narave neželenih učinkov, ki so jih opazili pri tej kombinirani terapiji, lahko pride do podobne toksičnosti tudi pri uporabi kombinacije anakinre in drugih zaviralcev TNF, zato kombiniranje golimumaba in anakinre ni priporočljivo.

Sočasna uporaba antagonistov TNF in abatacepta

V kliničnih študijah je bila sočasna uporaba antagonistov TNF in abatacepta v primerjavi z uporabo samih antagonistov TNF povezana s povečanim tveganjem za okužbe, vključno z resnimi okužbami, brez dodatne klinične koristi. Kombiniranje golimumaba in abatacepta ni priporočljivo.

Sočasna uporaba z drugimi biološkimi zdravili

Na voljo ni zadostnih podatkov o sočasni uporabi golimumaba z drugimi biološkimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje enakih bolezni, kot jih zdravimo z golimumabom. Sočasna uporaba golimumaba s temi biološkimi zdravili ni priporočljiva zaradi možnosti povečanega tveganja za okužbe in drugih potencialnih farmakoloških interakcij.

Prehod med posameznimi biološkimi antirevmatikami, ki vplivajo na potek bolezni (DMARD - disease-

modifying antirheumatic drugs)

Pri prehodu z enega biološkega zdravila na drugega je potrebna previdnost, bolnike pa je treba še naprej spremljati, ker se zaradi prekrivanja biološke učinkovitosti lahko še poveča tveganje za neželene učinke, vključno z okužbami.

Cepjenja/povzročitelji okužb v terapevtske namene

Bolniki, zdravljeni z golimumabom, so lahko sočasno cepljeni, vendar ne z živimi cepivi (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Pri bolnikih, ki prejemajo anti-TNF terapijo, je na voljo malo podatkov o odzivu na cepljenje z živimi cepivi ali o sekundarnem prenosu okužbe, povzročene z živimi cepivi. Uporaba živih cepiv bi lahko povzročila klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami.

Uporaba povzročiteljev okužb, kot so žive oslabiljene bakterije (npr. instilacija BCG v mehur za zdravljenje raka), v druge terapevtske namene bi lahko povzročila klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami, zato se priporoča, da se jih ne daje sočasno z golimumabom.

Alergijske reakcije

V okviru izkušenj v obdobju trženja so poročali o resnih sistemskih preobčutljivostnih reakcijah (vključno z anafilaktično reakcijo) po uporabi golimumaba. Nekatere od teh reakcij so nastopile že po prvi uporabi golimumaba. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba golimumab nemudoma ukiniti in uvesti ustrezno drugo terapijo.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

V študijah faze III pri bolnikih z RA, PsA, AS in UK na splošno niso opazili nobenih razlik v neželenih učinkih (NU), resnih neželenih učinkih (RNU) in resnih okužbah pri bolnikih, starih 65 let ali več, ki so prejeli golimumab, v primerjavi z mlajšimi bolniki. Pri starejših je potrebna previdnost pri zdravljenju, še posebej glede pojava okužb. V študiji nr-aksialnega SpA ni bilo bolnikov, starih 45 let ali več.

Okvara ledvic in jeter

Specifičnih študij golimumaba pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso izvedli. Golimumab je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo okvarjeno delovanje jeter (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Cepjenja

Priporočljivo je, da se pred uvedbo zdravljenja z golimumabom, če je le mogoče, pri pediatričnih bolnikih opravijo vsa cepljenja v skladu s trenutno veljavnimi smernicami za cepljenje (glejte poglavje Cepjenja/povzročitelji okužb v terapevtske namene zgoraj).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Sorbitol

Zdravilo GOBIVAZ vsebuje sorbitol (E420). Pri bolnikih z redko dedno intoleranco za fruktozo je treba upoštevati aditivni učinek sočasno prejetih zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), ter zaužito količino sorbitola (ali fruktoze) (glejte poglavje 2).

Možnost napak pri zdravljenju

Zdravilo GOBIVAZ ima dovoljenje za promet v jakostih 50 mg in 100 mg za subkutano uporabo. Za aplikacijo pravilnega odmerka je pomembno, da uporabite pravo jakost, kot je navedeno v poglavju o odmerjanju (glejte poglavje 4.2). Previdnost je potrebna pri izbiri prave jakosti, da bolniki ne dobijo premajhnega ali prevelikega odmerka.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasna uporaba z drugimi biološkimi zdravili

Kombiniranje golimumaba z drugimi biološkimi zdravili za zdravljenje enakih bolezni, kot jih zdravimo z golimumabom, vključno z anakinro in abataceptom, ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

Živa cepiva/povzročitelji okužb v terapevtske namene

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z golimumabom (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Povzročiteljev okužb v terapevtske namene se ne sme dajati sočasno z golimumabom (glejte poglavje 4.4).

Metotreksat

Čeprav sočasna uporaba MTX vodi do večjih najnižjih koncentracij golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z RA, PsA ali AS, podatki, ki so na voljo, ne kažejo potrebe po prilagoditvi odmerka, bodisi pri golimumabu ali pri MTX (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo za preprečevanje nosečnosti, in sicer še vsaj 6 mesecev po zadnjem zdravljenju z golimumabom.

Nosečnost

Obstaja manjša količina (približno 400) prospektivno zbranih podatkov o izpostavljenosti golimumabu med nosečnostjo, ki se je končala z rojstvom živorojenega otroka z znanimi izidi, vključno z 220 primeri izpostavljenosti golimumabu v prvem trimesečju nosečnosti. V severnoevropski populacijski študiji, ki je vključevala 131 nosečnosti (in 134 dojenčkov), je bilo po *in utero* izpostavljenosti golimumab 6/134 (4,5 %) dogodkov večjih prirojenih anomalij v primerjavi s 599/10 823 (5,5 %) dogodkov po izpostavljenosti nebiološkemu sistemskemu zdravljenju, ter 4,6 % dogodkov v primerjavi s študijo splošne populacije. Razmerja obetov, prilagojena za moteče dejavnike, so bila OR 0,79 (95 % IZ 0,35-1,81) za golimumab v primerjavi z nebiološkim sistemskim zdravljenjem oziroma OR 0,95 (95 % IZ 0,42-2,16) za golimumabu v primerjavi s splošno populacijo.

Ker je golimumab zaviralec TNF, bi lahko njegova uporaba v času nosečnosti vplivala na normalen imunski odziv pri novorojenčku. Študije pri živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Razpoložljivih kliničnih izkušenj je malo. Golimumab se sme med nosečnostjo uporabljati le, če je nujno potrebno.

Golimumab prehaja skozi placento. V serumu dojenčka matere, ki je bila v času nosečnosti zdravljena z monoklonskimi protitelesi, ki zavirajo TNF, so še 6 mesecev zaznavali navzočnost teh protiteles. Posledično lahko pri teh dojenčkih obstaja večje tveganje za okužbe. Dajanje živih cepiv dojenčkom, ki so bili izpostavljeni golimumabu *in utero*, ni priporočljivo še 6 mesecev po zadnji injekciji golimumaba, ki jo je mati prejela v času nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Dojenje

Ni znano, ali se golimumab izloča v materino mleko pri človeku in ali se po zaužitju absorbira v sistemski krvni obtok. Pokazalo se je, da golimumab pri opicah prehaja v materino mleko, in ker se tudi humani imunoglobulini izločajo v materino mleko, ženske med zdravljenjem z golimumabom in še najmanj 6 mesecev po njem ne smejo dojit.

Plodnost

Študije vpliva golimumaba na plodnost pri živalih niso bile opravljene. Študija vpliva na plodnost pri miših z uporabo analognega protitelesa, ki selektivno zavira funkcionalno delovanje mišjega TNF α , ni pokazala nobenih pomembnih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo GOBIVAZ ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med uporabo

zdravila GOBIVAZ se lahko vseeno pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

V nadzorovanem obdobju ključnih preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS, nr-aksialnim SpA in UK je bil najpogostejši neželeni učinek zdravila okužba zgornjih dihal, ki se je pojavila pri 12,6 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, v primerjavi z 11,0 % bolnikov iz kontrolne skupine. Med najresnejše neželene učinke zdravila, o katerih so poročali pri golimumabu, sodijo resne okužbe (vključno s sepsa, pljučnico, TB, invazivnimi glivnimi in oportunističnimi okužbami), motnje demielinizacije, reaktivacija okužbe s HBV, kongestivno srčno popuščanje, avtoimunske procesi (lupusu podoben sindrom), hematološke reakcije, resna sistemska preobčutljivost (vključno z anafilaktično reakcijo), vaskulitis, limfom in levkemija (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in pri uporabi golimumaba v obdobju trženja po vsem svetu, so navedeni v Preglednici 1. Neželeni učinki za navedene organske sisteme so podani po posameznih kategorijah pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1
Seznam neželenih učinkov v preglednici

Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti:	okužbe zgornjih dihal (nazofaringitis, faringitis, laringitis in rinitis)
Pogosti:	bakterijske okužbe (npr. celulitis), okužba spodnjih dihal (npr. pljučnica), virusne okužbe (npr. gripa in herpes), bronhitis, sinusitis, površinske glivične okužbe, absces
Občasni:	sepsa, vključno s septičnim šokom, pielonefritis
Redki:	tuberkuloza, oportunistične okužbe (npr. invazivne glivne okužbe [histoplazmoza, kokcidioidomikoza, pnevmocitoza], bakterijske, atipične mikobakterijske okužbe ter okužbe s protozoi), reaktivacija hepatitisa B, bakterijski artritis, infekcijski bursitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe	
Občasni:	novotvorbe (npr. kožni rak, ploščatocelični karcinom in melanocitni nevus)
Redki:	limfom, levkemija, melanom, karcinom Merklovih celic
Neznana pogostnost:	hepatosplenični T-celični limfom*, Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Pogosti:	levkopenija (vključno z nevtropenijo), anemija
Občasni:	rombocitopenija, pancitopenija
Redki:	aplastična anemija, agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema	
Pogosti:	alergijske reakcije (bronhospazem, preobčutljivost, urtikarija), pozitiven izvid na avtoprotitelesu
Redki:	resne sistemske preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaktično reakcijo), vaskulitis (sistemski), sarkoidoza
Bolezni endokrinega sistema	
Občasni:	bolezni ščitnice (npr. hipotiroza, hipertiroza in golša)
Presnovne in prehranske motnje	
Občasni:	zvečana vrednost glukoze v krvi, zvečana vrednost lipidov

Psihiatrične motnje	Pogosti:	depresija, nespečnost
Bolezni živčevja	Pogosti: Občasni: Redki:	omotica, glavobol, parestezija motnje ravnotežja motnje demielinizacije (centralne in periferne), disgevizija
Očesne bolezni	Občasni:	motnje vida (npr. zamegljen vid in zmanjšana ostrina vida), konjunktivitis, očesne alergije (na primer pruritus in draženje)
Srčne bolezni	Občasni: Redki:	aritmija, ishemična bolezen koronarnih arterij kongestivno srčno popuščanje (novonastalo ali poslabšanje obstoječega)
Žilne bolezni	Pogosti: Občasni: Redki:	Hipertenzija tromboza (npr. globoka venska tromboza in aortna tromboza), vročinski oblivi Raynaudov fenomen
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti: Občasni:	astma in sorodni simptomi (npr. piskanje v pljučih in hiperaktivnost bronhijev) intersticijska pljučna bolezen
Bolezni prebavil	Pogosti: Občasni:	dispepsija, bolečine v prebavilih in trebuhu, navzea, vnetne bolezni prebavil (npr. gastritis in kolitis), stomatitis zaprtost, gastro-ezofagealna refluksna bolezen
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti: Občasni:	zvišana vrednost alaninaminotransferaze, zvišana vrednost aspartataminotransferaze holelitiaza, jetrne bolezni
Bolezni kože in podkožja	Pogosti: Občasni: Redki: Neznana pogostnost:	pruritus, izpuščaj, alopecija, dermatitis bulozne kožne reakcije, psoriaza (novonastala ali poslabšanje že obstoječe psoriaze, palmarno/plantarna in pustulozna), urtikarija lihenoidne reakcije, luščenje kože, vaskulitis (kožni) poslabšanje simptomov dermatomiozitisa
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Redki:	lupusu podoben sindrom
Bolezni sečil	Redki:	bolezni sečnega mehurja, bolezni ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni:	bolezni dojk, menstrualne motnje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti: Redki:	zvišana telesna temperatura, astenija, reakcija na mestu injiciranja (npr. eritem na mestu injiciranja, urtikarija, zatrdlina, bolečina, podplutba, pruritus, draženje in parestezija), tiščanje v prsnem košu slabše celjenje

Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Pogosti: zlomi kosti
--	----------------------

* Opaženo pri drugih zaviralcih TNF.

V tem poglavju je mediano trajanje spremljanja bolnikov (približno 4 leta) na splošno predstavljeno za vse načine uporabe golimumaba. Kjer je uporaba golimumaba opredeljena z odmerkom, je mediano trajanje spremljanja bolnikov spremenljivo (približno 2 leti za odmerek 50 mg in približno 3 leta za odmerek 100 mg), saj so bolniki morda prehajali med odmerki.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V nadzorovanemnadzorovanemobdobju ključnih preskušanj je bil najpogostejši neželeni učinek okužba zgornjih dihal, ki se je pojavil pri 12,6 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom (incidenca na 100 preiskovanec-let: 60,8; 95 % IZ: 55,0, 67,1) v primerjavi z 11,0 % bolnikov iz kontrolne skupine (incidenca na 100 preiskovanec-let: 54,5; 95 % IZ: 46,1, 64,0). V nadzorovanih in nenadzorovanih delih študij z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 4 leta je bila incidenca okužb zgornjih dihal na 100 preiskovanec-let 34,9 dogodka; 95 % IZ: 33,8, 36,0 za bolnike, zdravljene z golimumabom.

V nadzorovanemnadzorovanem obdobju ključnih preskušanj so opazili okužbe pri 23,0 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom (incidenca na 100 preiskovanec-let: 132,0; 95 % IZ: 123,3, 141,1), v primerjavi z 20,2 % bolnikov iz kontrolne skupine (incidenca na 100 preiskovanec-let: 122,3; 95 % IZ: 109,5, 136,2). V nadzorovanih in nenadzorovanih delih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 4 leta je bila incidenca okužb na 100 preiskovanec-let 81,1 dogodka; 95 % IZ: 79,5, 82,8 za bolnike, zdravljene z golimumabom.

V nadzorovanemnadzorovanem obdobju preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA so opazili resne okužbe pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Incidenca resnih okužb na 100 preiskovanec-let spremljanja je bila v nadzorovanemnadzorovanem obdobju preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA 7,3; 95 % IZ: 4,6, 11,1 za skupino, ki je prejela golimumab v odmerku 100 mg, 2,9; 95 % IZ: 1,2, 6,0 za skupino, ki je prejela golimumab v odmerku 50 mg, in 3,6; 95 % IZ: 1,5, 7,0 za skupino, ki je prejela placebo. V nadzorovanemnadzorovanem obdobju preskušanj indukcije z golimumabom pri bolnikih z UK so se resne okužbe pojavile pri 0,8 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, v primerjavi z 1,5 % bolnikov iz kontrolnih skupin. Resne okužbe, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so vključevale tuberkulozo, bakterijske okužbe, vključno s sepsa in pljučnico, invazivne glivne in ostale oportunistične okužbe. Nekatere od njih so bile smrtne. V nadzorovanih in nenadzorovanih delih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let je bila incidenca resnih okužb, vključno z oportunističnimi okužbami in tuberkulozo, večja med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot med tistimi, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg. Incidenca vseh resnih okužb na 100 preiskovanec-let je bila 4,1; 95 % IZ: 3,6, 4,5, pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, in 2,5; 95 % IZ: 2,0, 3,1, pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg.

Malignomi

Limfom

Incidenca limfoma je bila v ključnih preskušanjih pri bolnikih zdravljenih z golimumabom večja od pričakovane za splošno populacijo. V nadzorovanih in nenadzorovanih delih teh preskušanj z medianim trajanjem spremljanja do 3 let, so opazili večjo incidenco limfoma med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg. Diagnozo limfoma so postavili pri 11 preiskovancih (pri 1 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 50 mg, in pri 10 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 100 mg). Incidenca (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja je bila 0,03 dogodka (0,00, 0,15) za zdravljenje s 50 mg

golimumaba, 0,13 dogodka (0,06, 0,24) za zdravljenje s 100 mg golimumaba in 0,00 dogodka (0,00, 0,57) za placebo. Večina limfomov se je pojavila v študiji GO-AFTER, v katero so bili vključeni bolniki, ki so bili že prej izpostavljeni zdravilom proti TNF in pri katerih je bilo trajanje bolezni daljše in je bila le-ta bolj odporna na zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Drugi malignomi razen limfoma

V nadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj in v času približno 4-letnega spremljanja bolnikov je bila incidenca nelimfomskih malignomov (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) pri skupini, ki je prejela golimumab, podobna kot pri kontrolnih skupinah. V približno 4 letih spremljanja je bila incidenca nelimfomskih malignih bolezni (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) podobna kot v splošni populaciji.

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so diagnozo nemelanomskega kožnega raka postavili pri 5 preiskovancih, ki so prejeli placebo, 10 preiskovancih, zdravljenih s 50 mg golimumaba, in 31 preiskovancih, zdravljenih s 100 mg golimumaba z naslednjima incidencama (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja: 0,36 (0,26, 0,49) skupno za golimumab in 0,87 (0,28, 2,04) za placebo.

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so diagnozo drugih malignomov poleg melanoma, nemelanomskega kožnega raka in limfoma postavili pri 5 preiskovancih, ki so prejeli placebo, 21 preiskovancih, zdravljenih s 50 mg golimumaba, in 34 preiskovancih, zdravljenih s 100 mg golimumaba z naslednjima incidencama (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja: 0,48 (0,36, 0,62) skupno za golimumab in 0,87 (0,28, 2,04) za placebo (glejte poglavje 4.4).

Prijavljeni primeri v kliničnih študijah pri bolnikih z astmo

V eksploratorni klinični študiji so bolniki s hudo persistentno astmo subkutano prejeli uvajalni odmerek golimumaba (150 % določenega terapevtskega odmerka) v tednu 0, potem pa so subkutano prejeli 200 mg golimumaba, 100 mg golimumaba ali 50 mg golimumaba na vsake 4 tedne, do 52. tedna. Poročali so o osmih malignomih v skupinah, zdravljenih z golimumabom (n = 230), in nobenem v skupini, ki je prejela placebo (n = 79). O limfomu so poročali pri 1 bolniku, o nemelanomskem kožnem raku pri 2 bolnikih in o drugih malignomih pri 5 bolnikih. Pri tem niso opazili, da bi se določena vrsta malignoma pojavljala bolj pogosto.

Med s placebom nadzorovanim delom te študije je bila incidenca (95 % IZ) vseh malignomov na 100 preiskovanec-let spremljanja v skupini, ki je prejela golimumab, 3,19 (1,38, 6,28). V tej študiji je bila incidenca (95 % IZ) limfoma na 100 preiskovanec-let spremljanja v skupini, ki je prejela golimumab, 0,40 (0,01, 2,20), medtem ko je za nemelanomske vrste kožnega raka znašala 0,79 (0,10, 2,86) in 1,99 (0,64, 4,63) za druge malignome. Pri preiskovancih, ki so prejeli placebo, pa je bila incidenca (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja teh malignomov 0,00 (0,00, 2,94). Pomen tega izsledka ni znan.

Nevrološki dogodki

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so opazili večjo incidenco demielinizirajočih bolezni pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg (glejte poglavje 4.4).

Zvišanje jetrnih encimov

V nadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA se je pojavilo blago zvišanje vrednosti ALT (> 1 in < 3 x zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN)), in sicer v podobnih odstotkih pri bolnikih iz skupine, ki je prejela golimumab, kot pri tistih iz kontrolne skupine (22,1 % do 27,4 % bolnikov). V študijah AS in nr-aksialnega SpA je imelo blago zvišanje vrednosti ALT večje število bolnikov, zdravljenih z golimumabom (26,9 %), kot bolnikov iz kontrolne skupine (10,6 %). V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 5 let je bila incidenca blagega zvišanja vrednosti ALT pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, podobna kot pri tistih iz kontrolne skupine v študijah RA in

PsA. V nadzorovanem nadzorovanem obdobju ključnih preskušanj indukcije z golimumabom pri bolnikih z UK se je blago zvišanje ALT (> 1 in $< 3 \times \text{ZMN}$) pojavilo pri podobnem deležu bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in bolnikov v kontrolni skupini (8,0 % pri prvih in 6,9 % pri drugih). V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z UK z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 2 leti je bil delež bolnikov z blagimi zvišanji ALT med vzdrževalnim delom študije UK med prejemniki golimumaba 24,7 %.

V nadzorovanem nadzorovanem obdobju ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in AS so bila zvišanja vrednosti ALT $\geq 5 \times \text{ZMN}$ občasna in so jih opazili več pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom (0,4 % do 0,9 %), kot pri tistih iz kontrolne skupine (0,0 %). Takšne tendence niso opazili v skupini bolnikov s PsA. V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA in AS z medianim trajanjem spremljanja bolnikov 5 let je bila incidenca zvišanja vrednosti ALT $\geq 5 \times \text{ZMN}$ pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, podobna kot pri tistih iz kontrolne skupine. Na splošno so bila ta zvišanja asimptomatična in nenormalne vrednosti so se zmanjšale ali vrnila na normalo bodisi ob nadaljnjem zdravljenju, po ukinitvi golimumaba ali po spremembi sočasno predpisanih zdravil. V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih študije (do 1 leta) pri bolnikih z nr-aksialnim SpA niso poročali o nobenih primerih. V nadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj indukcije z golimumabom pri UK so se zvišanja ALT na $\geq 5 \times \text{ZMN}$ pojavila pri podobnem deležu bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in bolnikov, ki so prejeli placebo (0,3 % pri prvih in 1,0 % pri drugih). V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z UK z medianim spremljanjem bolnikov približno 2 leti je bil delež bolnikov z zvišanji ALT na $\geq 5 \times \text{ZMN}$ 0,8 % pri bolnikih, ki so med vzdrževalnim delom študije UK prejeli golimumab.

V okviru ključnih preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA se je pri enem bolniku (v preskušanju RA) z obstoječimi motnjami jeter, ki je med zdravljenjem z golimumabom prejel tudi druga zdravila, ki so zameglila stanje, pojavil neinfekcijski hepatitis z zlatenico s smrtnim izidom. Vloge golimumaba kot dejavnika, ki dodatno prispeva k takemu stanju ali ga poslabša, pri tem dogodku ni mogoče izključiti.

Reakcije na mestu injiciranja

V nadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj je imelo 5,4 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, reakcije na mestu injiciranja, v primerjavi z 2,0 % bolnikov iz kontrolne skupine. Prisotnost protiteles proti golimumabu lahko poveča tveganje za reakcije na mestu injiciranja. Večinoma so bile reakcije na mestu injiciranja blage do zmerne, najpogostejši znak te reakcije pa je bil eritem na mestu injiciranja. Pojav reakcije na mestu injiciranja običajno ne zahteva ukinitve zdravljenja.

V nadzorovanih preskušanjih faze IIb in/ali faze III pri bolnikih z RA, PsA, AS, nr-aksialnim SpA, hudo persistentno astmo in preskušanjih faze II/III pri bolnikih z UK se pri nobenem bolniku, zdravljenem z golimumabom, niso pojavile anafilaktične reakcije.

Avtoimunska protitelesa

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj je bil v času enoletnega spremljanja bolnikov izvid na protitelesa ANA na novo pozitiven pri 3,5 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in pri 2,3 % bolnikov iz kontrolne skupine (s titri 1:160 ali več). Po 1 letu spremljanja bolnikov, ki so imeli na začetku študije negativen izvid na dsDNK, je bila pogostnost pojava protiteles proti dsDNK 1,1 %.

Pediatrična populacija

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Varnost golimumaba so preučevali v študiji faze III pri 173 bolnikih s pJIA, starih od 2 do 17 let. Povprečni čas spremljanja je bil približno dve leti. V tej študiji sta bila tip in pogostnost poročanih neželenih učinkov na splošno podobna tistima iz študij RA pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni**

center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).*

4.9 Preveliko odmerjanje

V klinični študiji so bolniki prejeli enkratne intravenske odmerke do 10 mg/kg in ni prišlo do toksičnosti, ki bi omejevala odmerke. V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča, da se bolnika spremlja glede kakršnih koli znakov ali simptomov neželenih učinkov in se mu nemudoma uvede ustrezno simptomatično zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α), oznaka ATC: L04AB06

Zdravilo GOBIVAZ je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>

Mehanizem delovanja

Golimumab je humano monoklonsko protitelo, ki z veliko afiniteto tvori stabilne komplekse tako s topnimi kot s transmembranskimi bioaktivnimi oblikami človeškega TNF- α , kar preprečuje vezavo TNF- α na njegove receptorje.

Farmakodinamični učinki

Vezava humanega TNF na golimumab nevtralizira ekspresijo adhezijskih molekul E-selektina, žilne celične adhezijske molekule (VCAM)-1 in medcelične adhezijske molekule (ICAM)-1 na celični površini človeških endotelijskih celic, ki jo sproži TNF- α . *In vitro* pa golimumab zavira tudi s TNF sproženo sekrecijo interleukina (IL)-6, IL-8 in spodbujevalnega faktorja za granulocitno-makrofagne kolonije (GM-CSF) iz človeških endotelijskih celic.

Opazili so tudi izboljšanje vrednosti C-reaktivnega proteina (CRP) v primerjavi s skupinami, ki so prejemale placebo. Zdravljenje z golimumab je v primerjavi s kontrolno skupino povzročilo tudi pomembno zmanjšanje serumske koncentracije IL-6, ICAM-1, matriksne metaloproteinaze (MMP)-3 in žilnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGF) glede na izhodišče. Poleg tega so bile koncentracije TNF- α zmanjšane pri bolnikih z RA in AS, koncentracije IL-8 pa so bile zmanjšane pri bolnikih s PsA. Te spremembe so opazili ob prvi oceni stanja (v 4. tednu) po prvem prejemu golimumab in so se običajno ohranjale do 24. tedna.

Klinična učinkovitost

Revmatoidni artritis pri odraslih

Učinkovitost golimumab so dokazali v treh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih in s placebom nadzorovanim študijah pri 1500 bolnikih, starih ≥ 18 let, ki so jim postavili diagnozo zmerno do močno aktivnega revmatoidnega artritisa po kriterijih Ameriškega združenja za revmatologijo (*American College of Rheumatology* - ACR) najmanj 3 mesece pred presejalnim pregledom. Ti bolniki so imeli najmanj 4 otekle in 4 boleče sklepe. Golimumab ali placebo so jim subkutano dajali na vsake 4 tedne.

V študiji GO-FORWARD so ovrednotili 444 bolnikov, ki so imeli aktivni revmatoidni artritis kljub prejetemu stalnemu odmerku MTX najmanj 15 mg/teden in pred tem niso bili zdravljeni z zaviralcem TNF. Te bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo in MTX, golimumab 50 mg in MTX, golimumab 100 mg in MTX, ali pa golimumab 100 mg in placebo. Bolniki, ki so prejeli placebo in MTX, so po 24. tednu prešli na zdravljenje z golimumabom 50 mg in MTX. V 52. tednu pa so bolnike vključili v podaljšek odprte dolgoročne študije.

V študiji GO-AFTER pa so ovrednotili 445 bolnikov, ki so se pred tem zdravili z enim ali več zaviralcev TNF, t.j. adalimumabom, etanerceptom ali infliksimabom. Te bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo, golimumab 50 mg ali golimumab 100 mg. Bolnikom so dovolili, da v času študije nadaljujejo s sočasno DMARD terapijo z MTX, sulfasalazinom (SSZ) in/ali hidroksiklorokinom (HCQ). Navedeni razlogi za ukinitve predhodne terapije z zaviralci TNF so bili nezadostna učinkovitost (58 %), neprenašanje zdravila (13 %) in drugi razlogi poleg varnosti ali učinkovitosti (29 %, večinoma iz finančnih razlogov).

V študiji GO-BEFORE so ovrednotili 637 bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki še niso prejeli MTX in pred tem niso bili zdravljeni z zdravilom proti TNF. Bolnike so naključno razvrstili v več skupin: za prejetje placeba in MTX, za prejetje golimumaba 50 mg in MTX, za prejetje golimumaba 100 mg in MTX ali pa za prejetje golimumaba 100 mg in placeba. V 52. tednu so bolnike vključili v odprto, dolgoročno podaljšanje študije, v katerem so pri bolnikih, ki so prejeli placebo in MTX in so imeli najmanj en boleč ali otekel sklep, prešli na prejetje golimumaba 50 mg in MTX.

V študiji GO-FORWARD je bil primarni opazovani dogodek sestavljen iz odstotka bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu in izboljšanje rezultatov vprašalnika za oceno zdravstvenega stanja (Health Assessment Questionnaire - HAQ) v 24. tednu glede na začetek študije. V študiji GO-AFTER je bil primarni opazovani dogodek odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu. V študiji GO-BEFORE je bil primarni opazovani dogodek sestavljen iz odstotka bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 50 v 24. tednu, in spremembe rezultata na po Sharpu modificirani lestvici van der Heijde (vdH-S) v 52. tednu glede na izhodiščne vrednosti. Poleg določitve primarnega končnega rezultata(ov) so opravili tudi dodatne ocene vpliva zdravljenja z golimumabom na znake in simptome artritisa, radiografski odziv, telesno funkcijo in z zdravjem povezano kakovost življenja.

V 104. tednu študij GO-FORWARD in GO-BEFORE ter 24. tednu študije GO-AFTER na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja golimumaba s 50 mg ali 100 mg ob sočasnem jemanju MTX. V skladu z načrtom vsake izmed študij revmatoidnega artritisa so bolniki v dolgotrajnem podaljšanju po presoji zdravnika lahko zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom golimumaba.

Znaki in simptomi

Bistveni rezultati za ACR za golimumab v odmerku 50 mg v 14., 24. in 52. tednu za GO-FORWARD, GO-AFTER in GO-BEFORE so prikazani v Preglednici 2 in opisani v nadaljevanju. Odzive so opazili že ob prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi golimumaba.

V študiji GO-FORWARD med 89 preiskovanci, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je prejela 50 mg golimumaba in MTX, jih je v 104. tednu 48 še vedno prejelo to zdravljenje. Od tega je imelo v 104. tednu 40 bolnikov odziv ACR 20, 33 jih je imelo odziv ACR 50, 24 pa odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opazili od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-AFTER je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, večji pri bolnikih, ki so prejeli golimumab kot pri tistih, ki so prejeli placebo, ne glede na prijavljen razlog za ukinitve enega ali več prej uporabljenih zaviralcev TNF.

Preglednica 2

Ključni rezultati glede učinkovitosti iz nadzorovanih delov študij GO-FORWARD, GO-AFTER in GO-BEFORE

	GO-FORWARD aktiven RA kljub prejemanju metotreksata	GO-AFTER aktiven RA, ki je bil pred tem zdravljen z enim ali več zaviralci TNF	GO-BEFORE aktiven RA, predhodno še nezdravljen z MTX

	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov						
ACR 20						
14. teden	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
24. teden	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
14. teden	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
24. teden	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
14. teden	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
24. teden	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami.

* p ≤ 0,001

NA (not applicable): ni relevantno

V študiji GO-BEFORE primarne analize pri bolnikih z zmernim do hudim revmatoidnim artritisom (skupno za skupini, ki sta prejemale golimumab 50 mg in 100 mg z MTX, v primerjavi s skupino, ki je prejela samo MTX za ACR50) v 24. tednu niso bile statistično značilne (p = 0,053). V 52. tednu je bil pri celotni populaciji odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR, v skupini, ki je prejela golimumab 50 mg in MTX, na splošno višji, vendar ne značilno drugačen kot v skupini, ki je prejela samo MTX (glejte Preglednico 2). Izvedene so bile tudi dodatne analize pri podskupinah, ki so reprezentativne za navedeno populacijo bolnikov s hudim, aktivnim in napredujočim revmatoidnim artritisom. Na splošno se je pokazal večji učinek golimumaba 50 mg z MTX v primerjavi s samim MTX pri navedeni populaciji v primerjavi s celotno populacijo.

V študijah GO-FORWARD in GO-AFTER so opazili klinično pomembne in statistično značilne odzive na lestvici aktivnosti bolezni (Disease Activity Scale – DAS 28) ob vsaki predhodno določeni časovni točki, v 14. tednu in v 24. tednu (p ≤ 0,001). Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela golimumab, so se pri tistih, ki so se še naprej zdravili z golimumabom, odzivi DAS 28 ohranili vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne vrednosti odzivov DAS 28 opazili od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-BEFORE so merili velik klinični odziv, ki je bil opredeljen kot ohranjanje odziva ACR 70 skozi neprekinjeno obdobje 6 mesecev. V 52. tednu je v skupini, ki je prejela golimumab 50 mg z MTX, 15 % bolnikov doseglo velik klinični odziv, v primerjavi s samo 7 % bolnikov iz skupine, ki je prejela placebo z MTX (p = 0,018). Med 159 preiskovanci, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je prejela golimumab 50 mg z MTX, jih je bilo v 104. tednu 96 še vedno na tem zdravljenju. Med njimi je imelo v 104. tednu 85 bolnikov odziv ACR 20, 66 bolnikov odziv ACR 50 in 53 bolnikov odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opazili od 104. do 256. tedna.

Radiografski odziv

V študiji GO-BEFORE so uporabili spremembo od začetne vrednosti rezultata vdH-S, ki je sestavljen rezultat za strukturne okvare in na podlagi katerega radiografsko merimo število in velikost erozij v sklepih ter stopnjo zoženja sklepne špranje v rokah/zapestjih in stopalih za oceno stopnje strukturnih okvar. Ključni rezultati za uporabo golimumaba v odmerku 50 mg v 52. tednu so predstavljeni v Preglednici 3.

Število bolnikov brez novih erozij ali s spremembo glede na začetne vrednosti skupnega rezultata vdH-S ≤ 0 je bilo statistično značilno večje pri skupini bolnikov, zdravljenih z golimumabom, kot pa v kontrolni skupini ($p = 0,003$). Tudi radiografski učinki, ki so jih ugotovili v 52. tednu, so se ohranili do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne radiografske učinke opazili od 104. do 256. tedna.

Preglednica 3

Radiografska srednja vrednost (SD) sprememb glede na začetne vrednosti skupnega rezultata vdH-S v 52. tednu pri celotni skupini bolnikov, vključenih v študijo GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Skupni rezultat		
Začetna vrednost	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Sprememba glede na začetno vrednost	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Rezultat za erozije		
Začetna vrednost	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Sprememba glede na začetno vrednost	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Rezultat JSN		
Začetna vrednost	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Sprememba glede na začetno vrednost	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n odraža randomizirane bolnike

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Telesna funkcija in z zdravjem povezana kakovost življenja

Telesno funkcijo in stopnjo invalidnosti so v študijah GO-FORWARD in GO-AFTER ocenjevali kot ločena končna rezultata s pomočjo indeksa invalidnosti HAQ DI. V teh študijah so z golimumabom dosegli klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje rezultata HAQ DI glede na začetek študije v primerjavi s kontrolno skupino v 24. tednu. Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela golimumab, se je pri tistih, ki so se še naprej zdravili z golimumabom, izboljšanje rezultata na lestvici HAQ DI ohranilo vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobno izboljšanje rezultata HAQ DI opazili od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-FORWARD so pokazali klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja, merjene z oceno vprašalnika SF-36 (dela, povezanega s telesnim zdravjem) pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, v primerjavi s placebom v 24. tednu. Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela golimumab, se je pri tistih, ki so se še naprej zdravili z golimumabom, izboljšanje rezultata vprašalnika SF-36 glede telesnega zdravja ohranilo vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobno izboljšanje rezultata vprašalnika SF-36 glede telesnega zdravja opazili od 104. do 256. tedna. V študijah GO-FORWARD in GO-AFTER so opazili statistično značilno izboljšanje utrujenosti, kar so merili s funkcionalno oceno na lestvici utrujenosti pri zdravljenju kronične bolezni (FACIT-F).

Psoriatični artritis pri odraslih

Varnost in učinkovitost golimumaba so ovrednotili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji (GO-REVEAL) pri 405 odraslih bolnikih z aktivnim PsA (z ≥ 3 oteklimi sklepi in ≥ 3 bolečimi sklepi) kljub prejetju nesteroidnih antirevmatikov (NSAID) ali terapije DMARD. Bolniki v tej študiji so imeli diagnozo psoriatičnega artritisa najmanj 6 mesecev in so imeli najmanj blago psoriatično bolezen. V študijo so bili vključeni bolniki z vsemi podvrstami psoriatičnega artritisa, vključno s poliartrikularnim artritiskom brez revmatoidnih vozličev (43 %), asimetričnim perifernim artritiskom (30 %), distalnim artritiskom interfalangealnih sklepov (DIP) (15 %), spondilitisom s perifernim artritiskom (11 %) in artritiskom mutilans (1 %). Prejšnje zdravljenje

z zaviralci TNF pa ni bilo več dovoljeno. Bolniki so prejeli golimumab ali placebo subkutano na vsake 4 tedne. Vse bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino za placebo, golimumab v odmerku 50 mg, ali golimumab v odmerku 100 mg. Bolniki, ki so prejeli placebo, so po 24. tednu prešli na golimumab v odmerku 50 mg. V 52. tednu pa so ti bolniki vstopili v odprto, dolgoročno podaljšanje študije. Približno 48 % bolnikov je še naprej jemalo stalne odmerke metotreksata (≤ 25 mg/teden). Sočasna primarna končna opazovana dogodka sta bila odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu, in sprememba v skupni oceni vdH-S, prilagojeni za PsA, v 24. tednu glede na začetne vrednosti

V 104. tednu na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja golimumaba s 50 mg ali 100 mg. V skladu z načrtom študije so bolniki v dolgotrajnem podaljšanju lahko po presoji zdravnika zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom golimumaba.

Znaki in simptomi

Ključni rezultati za 50 mg odmerek v 14. tednu in 24. tednu so prikazani v Preglednici 4 in opisani v nadaljevanju.

Preglednica 4
Ključni rezultati glede učinkovitosti iz študije GO-REVEAL

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	113	146
Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov		
ACR 20		
14. teden	9 %	51 %
24. teden	12 %	52 %
ACR 50		
14. teden	2 %	30 %
24. teden	4 %	32 %
ACR 70		
14. teden	1 %	12 %
24. teden	1 %	19 %
PASI^b 75^c		
14. teden	3 %	40 %
24. teden	1 %	56 %

* $p < 0,05$ za vse primerjave

^a n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami

^b Indeks površine psoriaze in jakosti bolezni (PASI)

^c Na podlagi podskupine bolnikov ≥ 3 % prizadete telesne površine (BSA) na začetku študije, 79 bolnikov (69,9 %) v skupini za prejemanje placeba in 109 (74,3 %) v skupini za prejemanje golimumaba v odmerku 50 mg.

Odziv so opazili že pri prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi golimumaba. Podobne odzive ACR 20 v 14. tednu so opazili pri bolnikih s podvrstami psoriatičnega artritisa, t.j. pri poliartrikularnem artritisu brez revmatoidnih vozličev in pri asimetričnem perifernem artritisu. Število bolnikov z drugimi podvrstami psoriatičnega artritisa pa je bilo premajhno, da bi omogočilo smiselno oceno. Odzivi, ki so jih opazili v skupini bolnikov, zdravljenih z golimumabom, so bili podobni kot pri bolnikih, ki so sočasno prejeli MTX oziroma ga niso prejeli. Od 146 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni v skupino za prejemanje golimumaba v odmerku 50 mg, jih je bilo v 104. tednu 70 še vedno na tem zdravljenju. Od teh 70 bolnikov jih je imelo 64 odziv ACR 20, 46 odziv ACR 50 in 31 odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opazili od 104. do 256. tedna.

Statistično značilen odziv na zdravljenje, merjen z DAS28, so opazili tudi v 14. in 24. tednu ($p < 0,05$).

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so v 24. tednu opazili izboljšanje parametrov periferne

aktivnosti psoriatičnega artritisa (npr. števila oteklih sklepov, števila bolečih oziroma občutljivih sklepov, daktilitisa in entezitisa). Zdravljenje z golimumabom je vodilo do bistvenega izboljšanja telesne funkcije, ki so jo ocenili z vprašalnikom HAQ DI, pa tudi do bistvenega izboljšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja, ki so jo izmerili z rezultati za telesno in duševno komponento vprašalnika SF-36. Pri bolnikih, ki so se ves čas zdravili z golimumabom, odkar so bili v to skupino naključno razvrščeni na začetku študije, so se vrednosti odzivov DAS28 in HAQ DI ohranjale vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne vrednosti odzivov DAS 28 in rezultatov HAQ DI opažali od 104. do 256. tedna.

Radiografski odziv

Strukturne okvare v obojem - v dlaneh in stopalih - so ocenjevali z rentgenskim slikanjem na podlagi sprememb v oceni vdH-S, prilagojeni za PsA z dodatkom distalnih interfalangealnih sklepov roke, v primerjavi z začetnimi vrednostmi.

Zdravljenje z golimumabom v odmerku 50 mg je zmanjšalo hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov v primerjavi s placebom v 24. tednu. To so merili na podlagi sprememb v skupni modificirani oceni vdH-S glede na začetne vrednosti (v skupini za prejemanje placeba je srednja vrednost ocene $\pm$ SD znašala $0,27 \pm 1,3$, v primerjavi z $-0,16 \pm 1,3$ v skupini za prejemanje golimumaba; $p = 0,011$). Od 146 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni v skupino za prejemanje golimumaba v odmerku 50 mg, so bili rentgenski podatki za 52. teden na voljo pri 126 bolnikih, od katerih jih 77 % ni kazalo nikakršnega napredovanja bolezni v primerjavi z začetnimi vrednostmi. V 104. tednu pa so bili rentgenski podatki na voljo za 114 bolnikov in 77 % jih ni kazalo nikakršnega napredovanja bolezni v primerjavi z začetnimi vrednostmi. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, se pri podobnem odstotku bolnikov od 104. do 256. tedna ni pokazalo nobeno poslabšanje bolezni glede na začetno stanje.

Aksialni spondiloartritis pri odraslih

Ankilozirajoči spondilitis pri odraslih

Varnost in učinkovitost golimumaba so ovrednotili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji (GO-RAISE) pri 356 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (opredeljenim z Bathovim indeksom aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI) ≥ 4 in VAS za skupno jakost bolečin v hrbtu ≥ 4 na lestvici od 0 do 10 cm). Bolniki, ki so bili vključeni v to študijo, so imeli aktivno bolezen kljub obstoječemu ali prejšnjemu zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatiki ali terapijo DMARD in se pred tem niso zdravili z zaviralci TNF. Golimumab ali placebo so jim dajali subkutano na vsake 4 tedne. Te bolnike so naključno razporedili v skupine za prejemanje placeba, golimumaba 50 mg ali golimumaba 100 mg in so jim dovolili nadaljevati s sočasno terapijo DMARD (MTX, sulfasalazin in/ali hidroklorokin). Primarni končni rezultat je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ASAS 20 na lestvici študijske skupine za oceno ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group - ASAS) v 14. tednu. S placebom nadzorovani podatki o učinkovitosti zdravila so bili zbrani in analizirani za čas do 24. tedna.

Bistveni rezultati za 50 mg odmerke so prikazani v Preglednici 5 in opisani v nadaljevanju. V 24. tednu na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja golimumaba s 50 mg ali 100 mg. V skladu z načrtom študije, so bolniki v dolgotrajnem podaljšanju po presoji zdravnika lahko zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom golimumaba.

Preglednica 5
Ključni rezultati glede učinkovitosti iz študije GO-RAISE

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	78	138
Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov		
ASAS 20		
14. teden	22 %	59 %
24. teden	23 %	56 %

ASAS 40		
14. teden	15 %	45 %
24. teden	15 %	44 %
ASAS 5/6		
14. teden	8 %	50 %
24. teden	13 %	49 %

* $p \leq 0,001$ za vse primerjave

^a n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami

Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podoben delež bolnikov z odzivom ASAS 20 in ASAS 40 opažali od 24. do 256. tedna.

V 14. in 24. tednu so opazili tudi statistično značilne odzive glede BASDAI 50, 70 in 90 ($p \leq 0,017$). Izboljšanje bistvenih meril aktivnosti bolezni so opazili že ob prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi golimumaba in se je ohranjalo v času do 24. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podoben delež spremembe odziva BASDAI glede na začetno vrednost opažali od 24. do 256. tedna. Pri bolnikih so ugotovili stalno učinkovitost ne glede na uporabo terapije DMARD (MTX, sulfasalazin in/ali hidroklorokin), izvid antigena HLA-B27 ali vrednosti CRP na začetku študije, ki so jih določili na podlagi odziva ASAS 20 v 14. tednu.

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, se signifikantno izboljšanje telesne funkcije glede na BASFI kažejo v času 14. in 24. tedna. Tudi z zdravjem povezana kakovost življenja, merjena s telesno komponento rezultata SF-36, se je bistveno izboljšala v 14. in 24. tednu. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobno izboljšanje telesne funkcije in z zdravjem povezane kakovosti življenja opažali od 24. do 256. tedna.

Neradiografski aksialni spondiloartritis pri odraslih

GO-AHEAD

Varnost in učinkovitost golimumaba so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (GO-AHEAD) pri 197 odraslih bolnikih s hudim aktivnim nr-aksialnim SpA (opredeljenih kot tisti bolniki, ki so izpolnjevali razvrstitvena merila ASAS za aksialni spondiloartritis, vendar niso izpolnjevali modificiranih newyorških meril za AS). Bolniki, vključeni v to študijo, so imeli aktivno bolezen (opredeljeno z BASDAI ≥ 4 in oceno vseh bolečin v hrbtu na vizualni analogni skali (VAS) ≥ 4 , vsako na lestvici od 0 do 10 cm) kljub trenutnemu ali predhodnemu zdravljenju z NSAID ter se predhodno niso zdravili z nobenim biološkim zdravilom, vključno z zdravili proti TNF. Bolnike so randomizirali v placebo skupino in skupino, ki je prejela golimumab 50 mg subkutano vsake 4 tedne. V 16. tednu so bolniki vstopili v obdobje odprtega zdravljenja, v katerem so vsi bolniki prejeli 50 mg golimumaba subkutano vsake 4 tedne do 48. tedna z ocenjevanjem učinkovitosti do 52. tedna in spremljanjem varnosti do 60. tedna. Približno 93 % bolnikov, ki so prejeli golimumab na začetku obdobja odprtega zdravljenja v podaljšanju študije (16. teden), je nadaljevalo zdravljenje do konca študije (52. teden). Analize so bile narejene za obe populaciji: populacijo vseh zdravljenih (*All Treated* - AT, N = 197) in populacijo z objektivnimi znaki vnetja (*Objective Signs of Inflammation* - OSI, N = 158, opredeljeni z zvišanjem CRP in/ali dokazi sakroiliitisa na MRI v izhodišču).

S placebom nadzorovane podatke o učinkovitosti so zbirali in analizirali za obdobje do 16 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so v 16. tednu dosegli odziv ASAS 20. Ključni rezultati so prikazani v preglednici 6 in opisani spodaj.

Preglednica 6
Ključni izidi učinkovitosti v študiji GO-AHEAD v 16. tednu

Izboljšanje znakov in simptomov				
	Populacija vseh zdravljenih (AT)		Populacija z objektivnimi znaki vnetja (OSI)	
	Placebo	Golimumab	Placebo	Golimumab

		50 mg		50 mg
	n ^a	100	97	80
			80	78
Odzivni, % bolnikov				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS delna remisija	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Zavrto vnetje v sakroiliakalnih (SI) sklepih, merjeno z MRI				
	Placebo	Golimumaba 50 mg	Placebo	Golimumaba 50 mg
	n ^c	87	74	69
			69	61
Povprečna sprememba seštevka SPARCC ^d MRI v sakroiliakalnih sklepih	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n odraža randomizirane in zdravljene bolnike

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

^c n pomeni število bolnikov s podatki MRI v izhodišču in 16. tednu

^d SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* - Kanadski konzorcij za raziskovanje spondilartritisa)

** p < 0,0001 za primerjave golimumaba s placebom

* p < 0,05 za primerjave golimumaba s placebom

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom 50 mg, so v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, v 16. tednu ugotovili statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov hudega aktivnega nr-aksialnega SpA (preglednica 6). Izboljšanja so opazili tekom prvega ocenjevanja (4. teden) po prvi uporabi golimumaba. Rezultat SPARCC, merjen z MRI, je v 16. tednu pokazal statistično značilno zmanjšanje vnetja SI sklepov pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom 50 mg, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (preglednica 6). Tudi bolečine, ocenjene z VAS za vse bolečine v hrbtu in za nočne bolečine v hrbtu, ter aktivnost bolezni, merjena z ASDAS-C, so se pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom 50 mg, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, od izhodišča do 16. tedna statistično značilno izboljšale (p < 0,0001).

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom 50 mg, so v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, dokazali statistično značilno izboljšanje gibljivosti hrbtenice, merjene z BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*), in telesne funkcije, merjene z BASFI (p < 0,0001). Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, je bilo značilno več izboljšanj z zdravjem povezane kakovosti življenja, ocenjene z ASQoL, EQ-5D ter telesno in duševno komponento SF-36, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Prav tako je bilo v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, značilno več izboljšanj v produktivnosti, ocenjene z večjim zmanjšanjem splošne nezmožnosti za delo in aktivnosti, kar so ocenili z vprašalnikom WPAI.

Za vse zgoraj opisane opazovane dogodke so bili v 16. tednu rezultati statistično značilni tudi v populaciji OSI.

Pri obeh populacijah, AT in OSI, so se izboljšanja znakov in simptomov, gibljivosti hrbtenice, telesne funkcije, kakovosti življenja in produktivnosti, ki so jih opazili v 16. tednu pri bolnikih, ki so se zdravili z golimumabom 50 mg, nadaljevala tudi pri tistih, ki so ostali v študiji v 52. tednu.

GO-BACK

Učinkovitost in varnost nadaljnjega zdravljenja z golimumabom (s polno ali zmanjšano pogostnostjo odmerjanja) v primerjavi s prenehanjem zdravljenja so ocenili pri odraslih bolnikih (starih od 18 do 45 let) z aktivnim nr-aksialnim SpA, ki so dosegli trajno remisijo med 10-mesečnim odprtim zdravljenjem z golimumabom vsak mesec (GO-BACK). Primerni bolniki (ki so do 4. meseca dosegli klinični odziv ter so imeli 7. in 10. mesec neaktivno bolezen [ASDAS - Ankylosing Spondylitis

Disease Activity Score < 1,3]), ki so vstopili v dvojno slepo fazo prenehanja zdravljenja, so bili randomizirani na nadaljnje zdravljenje z golimumabom vsak mesec (polna shema zdravljenja, N = 63), na nadaljnje zdravljenje z golimumabom na 2 meseca (shema zmanjšane zdravljenja, N = 63) ali na prejemanje placeba vsak mesec (prenehanje zdravljenja, N = 62) za obdobje do približno 12 mesecev.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona aktivnosti bolezni. Bolnikom, pri katerih se je pojavil ponoven zagon bolezni, tj. so imeli na 2 zaporednih pregledih obakrat bodisi absolutno vrednost ASDAS $\geq 2,1$ bodisi povečano vrednost po prenehanju zdravljenja za $\geq 1,1$ glede na 10. mesec (konec obdobja odprtega zdravljenja), so v odprti fazi ponovnega zdravljenja znova uvedli golimumab vsak mesec za ugotovitev kliničnega odziva.

Klinični odziv po prenehanju dvojno slepega zdravljenja

Med 188 bolniki z neaktivno boleznijo, ki so prejeli vsaj en odmerek iz sheme dvojno slepega zdravljenja, je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona bolezni značilno ($p < 0,001$) večji med tistimi, ki so nadaljevali zdravljenje z golimumabom po shemi polnega (84,1 %) ali zmanjšane (68,3 %) zdravljenja, kot med tistimi, ki so prenehali prejemati zdravilo (33,9 %) (preglednica 7).

Preglednica 7

Analiza deleža udeležencev brez ponovnega zagona bolezni^a Populacija celotnega nabora za analizo (2. obdobje – dvojno slepo)

Zdravljenje	n/N	%	Razlika v % v primerjavi s placebom	
			Ocena (95 % IZ) ^b	Vrednost p ^b
GLM s.c. vsak mesec	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM s.c. na 2 meseca	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
placebo	21/62	33,9		

Celotni nabor za analizo vključuje vse randomizirane udeležence, ki so v 1. obdobju dosegli neaktivno bolezen in so prejeli vsaj en odmerek zdravljenja iz slepe študije.

^a Opredeljeno kot ocena ASDAS, ki je na 2 zaporednih obiskih znašala obakrat absolutno $\geq 2,1$ ali pa je bila po prenehanju zdravljenja za $\geq 1,1$ večja kot 10. mesec (23. obisk).

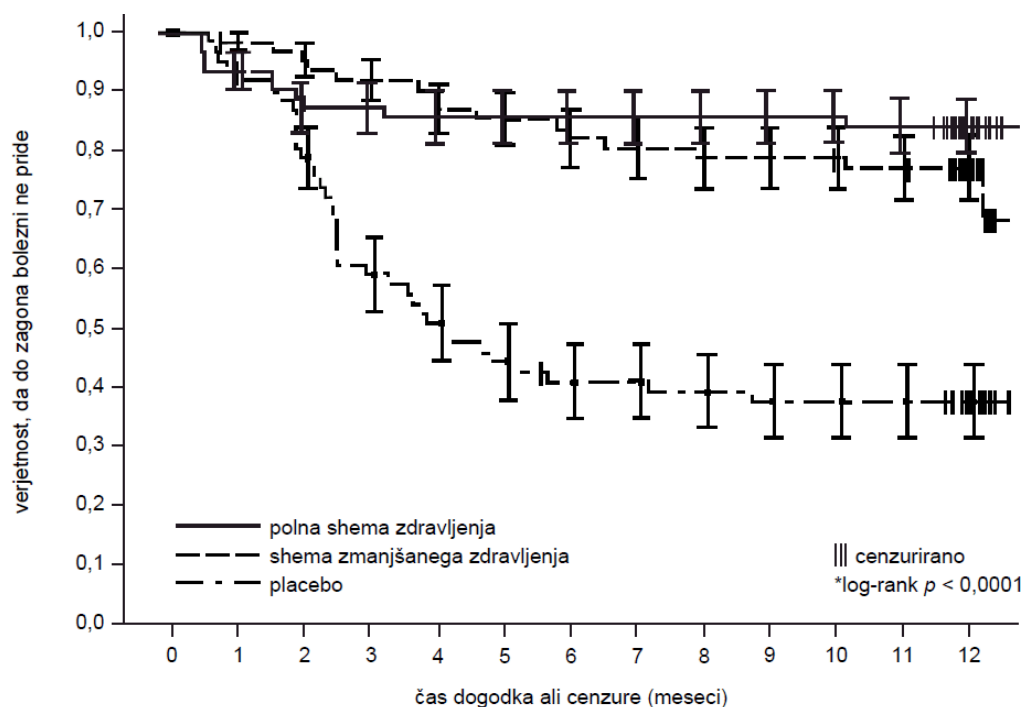
^b Stopnja napake tipa I zaradi primerjave več zdravljenj (GLM (Generalized linear models) s.c. enkrat na mesec v primerjavi s placebom ter GLM s.c. na 2 meseca v primerjavi s placebom) je bila nadzorovana z uporabo zaporednega (postopno zniževanje) postopka testiranja. Izračunano na podlagi stratificirane metode Miettinen in Nurminen z vrednostjo CRP (> 6 mg/l ali ≤ 6 mg/l) kot stratifikacijskim dejavnikom.

Udeleženci, ki so 2. obdobje prekinili predčasno in pred "ponovnim zagonom bolezni", bodo obravnavani kot udeleženci s "ponovnim zagonom bolezni".

N = celotno število udeležencev, n = število udeležencev brez ponovnega zagona bolezni, GLM = golimumab, s.c. = subkutano.

Razlika v času do prvega ponovnega zagona bolezni med skupino, ki je prenehala z zdravljenjem, ter obema skupinama z golimumabom je prikazana na sliki 1 (log-rank $p < 0,0001$ za vsako od obeh primerjav). V skupini s placebom so se ponovni zagoni bolezni začeli približno 2 meseca po prenehanju uporabe golimumaba, večina pa se jih je pojavila v 4 mesecih po prenehanju zdravljenja (slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierjeva analiza časa do prvega ponovnega zagona bolezni



udeleženci s tveganjem

GLM vsak mesec	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM na 2 meseca	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	19
placebo	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	10

*Opazovani dogodek ni prilagojen za multipliciteto. Stratificirano glede na vrednost CRP (> 6 mg/l ali ≤ 6 mg/l). Ponovni zagon bolezni je bil opredeljen kot ocena ASDAS, ki je na 2 zaporednih obiskih znašala obakrat absolutno $\geq 2,1$ ali pa je bila po prenehanju zdravljenja za $\geq 1,1$ večja kot 10. mesec (23. obisk). Udeleženci brez ponovnega zagona bolezni so bili cenzurirani v času prekinitve ali 13. mesec 2. obdobja dvojno slepega zdravljenja. Začetek 2. obdobja predstavlja 1. dan Kaplan-Meierjeve analize za celoten nabor za analizo.

Klinični odziv na ponovno zdravljenje ponovnega zagona bolezni

Klinični odziv je bil opredeljen kot izboljšanje ocene BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) za ≥ 2 ali ≥ 50 % glede na povprečje 2 zaporednih ocen BASDAI, pripisanih ponovnemu zagonu bolezni. Od 53 udeležencev v shemah z zmanjšanim odmerjanjem ali prenehanjem zdravljenja, ki so imeli potrjen ponovni zagon bolezni, jih je 51 (96,2 %) doseglo klinični odziv na golimumab v prvih 3 mesecih ponovnega zdravljenja, čeprav je manj bolnikov (71,7 %) odziv ohranilo vse 3 mesece.

Ulcerozni kolitis pri odraslih

Učinkovitost golimumaba so ocenili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah pri odraslih bolnikih.

V indukcijski študiji (*PURSUIT-Induction*) so ocenili bolnike z zmerno do zelo aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12; endoskopska delna ocena ≥ 2), ki so se nezadostno odzvali na konvencionalne načine zdravljenja, jih niso prenašali ali so bili odvisni od kortikosteroidov. V delu študije, namenjenemu potrditvi odmerka, so 761 bolnikov randomizirali na eno od treh shem: 400 mg golimumaba subkutano v tednu 0 in 200 mg v 2. tednu, 200 mg golimumaba subkutano v tednu 0 in 100 mg v 2. tednu ali placebo subkutano v tednih 0 in 2. Dovoljeni so bili sočasni ustaljeni odmerki peroralnih aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulatorjev. V tej študiji so ocenili učinkovitost golimumaba do 6. tedna.

Rezultati vzdrževalne študije (*PURSUIT-Maintenance*) so temeljili na oceni 456 bolnikov, ki so med predhodno indukcijo z golimumabom dosegli klinični odziv. Bolnike so randomizirali tako, da so

prejemali 50 mg golimumaba, 100 mg golimumaba ali placebo subkutano vsake 4 tedne. Dovoljeni so bili sočasni ustaljeni odmerki peroralnih aminosalicilatov in/ali imunomodulatorjev. Odmerke kortikosteroidov je bilo treba postopoma zmanjšati ob začetku vzdrževalne študije. V tej študiji so ocenili učinkovitost golimumaba do 54. tedna. Bolniki, ki so do 54. tedna zaključili vzdrževalno študijo, so nadaljevali z zdravljenjem v podaljšanju študije, kjer so ocenili učinkovitost do 216. tedna. Ocena učinkovitosti v podaljšanju študije je temeljila na spremembah glede uporabe kortikosteroidov, zdravnikovi splošni oceni (PGA - *Physician's Global Assessment*) aktivnosti bolezni ter izboljšanju kakovosti življenja, merjenim z vprašalnikom IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Preglednica 8
Ključni izidi učinkovitosti iz študij PURSUIT - Induction in PURSUIT - Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Odstotek bolnikov			
Bolniki s kliničnim odzivom v 6. tednu ^a	30 %	51 %**	
Bolniki v klinični remisiji v 6. tednu ^b	6 %	18 %**	
Bolniki z zacelitvijo sluznice v 6. tednu ^c	29 %	42 %*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 100 mg N = 151
Odstotek bolnikov			
Vzdrževanje odziva (bolniki s kliničnim odzivom do 54. tedna) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Trajna remisija (bolniki v klinični remisiji tako v 30. tednu kot v 54. tednu) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

N = število bolnikov

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Opredeljeno kot zmanjšanje ocene Mayo za ≥ 30 % in ≥ 3 točke v primerjavi z izhodiščem ob hkratnem zmanjšanju ocene rektalne krvavitve za ≥ 1 ali ob hkratni oceni rektalne krvavitve 0 ali 1.

^b Opredeljeno kot ocena Mayo ≤ 2 točki, pri čemer nobena posamezna delna ocena ni > 1

^c Opredeljeno kot 0 ali 1 na endoskopskem delu ocene Mayo.

^d Samo indukcija z golimumabom.

^e Aktivnost ulceroznega kolitisa so ocenili z oceno Mayo na 4 tedne (izgubo odziva so potrdili endoskopsko). Bolnik, ki je ohranjal odziv, je bil torej v stanju neprekinjenega kliničnega odziva ob vsakem ocenjevanju do 54. tedna.

^f Da je bolnik dosegel trajno remisijo, je moral biti v remisiji tako v 30. tednu kot v 54. tednu (in brez potrjene izgube odziva kadar koli do 54. tedna).

^g Med bolniki, lažjimi od 80 kg, je imel trajno klinično remisijo večji delež tistih bolnikov, ki so prejemali vzdrževalno zdravljenje s 50 mg, kot bolnikov, ki so prejemali placebo.

Trajno zacelitev sluznice (zaceljena sluznica v 30. in 54. tednu) je doseglo več bolnikov, ki so prejemali golimumab, tako prejemnikov odmerka 50 mg (42 %, nominalna vrednost p < 0,05) kot prejemnikov odmerka 100 mg (42 %, vrednost p < 0,005), v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (27 %).

Med 54 % bolnikov (247/456), ki so na začetku študije PURSUIT-Maintenance sočasno prejemali kortikosteroide, je bil delež bolnikov, ki se jim je klinični odziv ohranil do 54. tedna in v tem tednu niso sočasno prejemali kortikosteroidov, večji v skupini s 50 mg (38 %, 30/78) in skupini s 100 mg (30 %, 25/82) kot v skupini, ki je prejela placebo (21 %, 18/87). Delež bolnikov, ki do 54. tedna niso več uporabljali kortikosteroidov, je bil večji v skupini s 50 mg (41 %, 32/78) in v skupini s 100 mg (33 %, 27/82) kot v skupini, ki je prejela placebo (22 %, 19/87). Med bolniki, ki so bili vključeni v podaljšano študijo, se je delež tistih, ki niso uporabljali kortikosteroidov, v splošnem ohranil do 216. tedna.

Bolniki, ki v študijah PURSUIT-Induction v 6. tednu niso dosegli kliničnega odziva, so v študiji PURSUIT-Maintenance prejeli 100 mg golimumaba vsake 4 tedne. V 14. tednu je 28 % teh bolnikov doseglo odziv, opredeljen z delno oceno Mayo (zmanjšanje za ≥ 3 točke v primerjavi z začetkom indukcije). V 54. tednu so bili klinični izidi, ki so jih opazili pri teh bolnikih, podobni kliničnim izidom, ki so jih poročali pri bolnikih, ki so dosegli klinični odziv v 6. tednu.

V 6. tednu je golimumaba v primerjavi z izhodiščem značilno izboljšalo kakovost življenja, merjeno s spremembo za bolezen specifične ocene vprašalnika IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). Med bolniki, ki so prejeli vzdrževalno zdravljenje z golimumabom, se je izboljšanje kakovosti življenja, merjeno z IBDQ, ohranilo do 54. tedna.

Približno 63 % bolnikov, ki so prejeli golimumaba na začetku podaljšanja študije (56. teden), je nadaljevalo zdravljenje do konca študije (zadnji odmerek golimumaba v 212. tednu).

Imunogenost

Med zdravljenjem z golimumabom se lahko razvijejo protitelesa proti golimumabu. Nastanek protiteles proti golimumabu je lahko povezan z zmanjšano sistemsko izpostavljenostjo golimumabu, vendar ni bila ugotovljena nobena očitna korelacija med razvojem protiteles in učinkovitostjo. Prisotnost protiteles proti golimumabu lahko poveča možnost za reakcijo na mestu vboda (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična populacija

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Varnost in učinkovitost golimumaba so ovrednotili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji odtegnitve zdravila (GO-KIDS) pri 173 otrocih (starih od 2 do 17 let) z aktivnim pJIA z vsaj 5 aktivno prizadetimi sklepi in nezadostnim odzivom na MTX. V študijo so bili vključeni otroci s poliartikularnim potekom JIA (poliartritis s pozitivnim ali negativnim revmatoidnim faktorjem, razširjen oligoartritis, juvenilni psoriatični artritis ali sistemski JIA brez trenutnih sistemskih simptomov). Izhodiščno mediano število aktivno prizadetih sklepov je bilo 12, mediana vrednost CRP pa 0,17 mg/dl.

Prvi del študije je obsegal 16-tedensko odprto fazo, v kateri je 173 vključenih otrok prejelo 30 mg/m² (največ 50 mg) golimumaba subkutano vsake 4 tedne v kombinaciji z MTX. 154 otrok, ki je v 16. tednu doseglo odziv ACR Ped 30, so vključili v drugi del študije, in sicer v randomizirano fazo odtegnitve zdravila, v kateri so vsake 4 tedne prejeli 30 mg/m² (največ 50 mg) golimumaba in MTX ali placebo in MTX. Po ponovnem zagonu bolezni so otroci prejeli 30 mg/m² (največ 50 mg) golimumaba in MTX. V 48. tednu so otroke vključili v dolgoročno podaljšano študijo.

V tej študiji so otroci že od 4. tedna pokazali odzive ACR Ped 30, 50, 70 in 90.

V 16. tednu je imelo 87 % otrok odziv ACR Ped 30, 79 % otrok odziv ACR Ped 50, 66 % otrok odziv ACR Ped 70 in 36 % otrok odziv ACR Ped 90. V 16. tednu je imelo 34 % otrok neaktivno bolezen, kar je pomenilo, da je zanje veljalo vse od naštetega v nadaljevanju: odsotnost sklepov z aktivnim artritisom; odsotnost zvišane telesne temperature, izpuščajev, serozitisa, splenomegalije, hepatomegalije ali generalizirane limfadenopatije povezane z JIA; brez aktivnega uveitisa; normalne vrednosti ESR (< 20 mm/uro) ali CRP (< 1,0 mg/dl); splošna ocena aktivnosti bolezni s strani zdravnika (≤ 5 mm glede na VAS); trajanje jutranje okorelosti < 15 minut. V 16. tednu se je pri vseh komponentah ACR Ped pokazalo klinično pomembno izboljšanje glede na izhodiščno vrednost (glejte preglednico 9).

Preglednica 9
Izboljšanje komponent ACR Ped glede na izhodiščno vrednost v 16. tednu^a

	Mediani odstotek izboljšanja
	Golimumab 30 mg/m ² n ^b = 173

Splošna ocena aktivnosti bolezni s strani zdravnika (VAS ^c 0- 10 cm)	88 %
Splošna ocena počutja s strani bolnika ali staršev (VAS 0-10 cm)	67 %
Število aktivno prizadetih sklepov	92 %
Število sklepov z omejenim obsegom gibljivosti	80 %
Telesna funkcija po CHAQ ^d	50 %
ESR (mm/h) ^e	33 %

^a izhodišče = teden 0

^b "n": število vključenih bolnikov

^c VAS (*Visual Analogue Scale*): vizualna analogna skala

^d CHAQ (*Child Health Assessment Questionnaire*): vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja otrok

^e ESR (*erythrocyte sedimentation rate*) (mm/h): hitrost sedimentacije eritrocitov (milimetri na uro)

Primarni opazovani dogodek, opredeljen kot delež otrok z odzivom ACR Ped 30 v 16. tednu ter brez ponovnega zagona bolezni med 16. in 48. tednom, ni bil dosežen. Pri večini otrok med 16. in 48. tednom ni prišlo do ponovnega zagona bolezni (59 % v skupini, ki je prejela golimumab in MTX ter 53 % v skupini, ki je prejela placebo in MTX; $p = 0,41$).

Analize primarnega opazovanega dogodka pri vnaprej določeni podskupini glede na izhodiščni CRP (≥ 1 mg/dl v primerjavi z < 1 mg/dl) so med osebami z izhodiščnim CRP ≥ 1 mg/dl pokazale višjo stopnjo ponovnega zagona bolezni pri tistih, zdravljenih s placebom in MTX (87 %), v primerjavi s tistimi, zdravljenimi z golimumabom in MTX (40 %) ($p = 0,0068$).

V 48. tednu je 53 % otrok iz skupine, ki je prejela golimumab in MTX, in 55 % otrok iz skupine, ki je prejela placebo in MTX, doseglo odziv ACR Ped 30; 40 % otrok iz skupine, ki je prejela golimumab in MTX, in 28 % otrok iz skupine, ki je prejela placebo in MTX, je doseglo neaktivno bolezen.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem subkutanem injiciranju golimumaba zdravim preiskovancem ali bolnikom z revmatoidnim artritisom je bila mediana vrednost časa do dosega največje serumske koncentracije zdravila (t_{max}) od 2 do 6 dni. S subkutanem injiciranjem 50 mg golimumaba zdravim preiskovancem so dosegli srednjo vrednost $\pm$ standardno deviacijo največje serumske koncentracije zdravila (C_{max}) $3,1 \pm 1,4$ μ g/ml.

Po enkratni subkutani injekciji 100 mg zdravila je bila absorpcija golimumaba podobna ne glede na to, ali je bilo zdravilo injicirano v nadlaht, trebuh ali stegno, srednja vrednost absolutne biološke uporabnosti pa je bila 51 %. Ker je imel golimumab po subkutani uporabi približno odmerku sorazmerno farmakokinetiko, je pričakovati podobno absolutno biološko uporabnost tudi po 50 mg ali 200 mg odmerku.

Porazdelitev

Po enkratnem intravenskem odmerku zdravila je bila vrednost njegovega srednjega porazdelitvenega volumna 115 ± 19 ml/kg.

Izločanje

Sistemi očistek golimumaba so ocenili na $6,9 \pm 2,0$ ml/dan/kg. Vrednost končne razpolovne dobe zdravila so ocenili na približno 12 ± 3 dni pri zdravih preiskovancih, podobne vrednosti pa so dobili tudi pri bolnikih z RA, PsA, AS ali UK.

Ko so bolnikom z RA, PsA ali AS subkutano injicirali 50 mg golimumaba na vsake 4 tedne, so njegove serumske koncentracije dosegle stanje dinamičnega ravnovesja do 12. tedna. Pri sočasni uporabi MTX je zdravljenje s 50 mg golimumaba subkutano na vsake 4 tedne vodilo do srednje vrednosti ($\pm$ standardna deviacija) najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno $0,6 \pm 0,4$ μ g/ml pri bolnikih z RA z aktivnim RA kljub zdravljenju z MTX, približno

0,5 ± 0,4 µg/ml pri bolnikih z aktivnim PsA in približno 0,8 ± 0,4 µg/ml pri bolnikih z AS. Po subkutani uporabi 50 mg golimumaba vsake 4 tedne je bila povprečna najnižja serumska koncentracija golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z nr-aksialnim SpA podobna kot pri bolnikih z AS.

Bolniki z RA, PsA ali AS, ki sočasno niso prejemali MTX, so imeli približno 30 % manjše najnižje koncentracije golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja od tistih, ki so prejemali golimumab skupaj z MTX. Pri omejenem številu bolnikov z RA, ki so bili zdravljeni z golimumabom subkutano več kot 6 mesecev, je sočasna uporaba MTX zmanjšala navidezni očistek golimumaba za približno 36 %. Vendar je analiza populacijske farmakokinetike pokazala, da sočasna uporaba nesteroidnih antirevmatikov, peroralnih kortikosteroidov ali sulfasalazina ni vplivala na navidezni očistek golimumaba.

Po uvedbi indukcijskega odmerka 200 mg golimumaba v tednu 0 oziroma 100 mg golimumaba v 2. tednu ter poznejšo uporabo vzdrževalnih odmerkov 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano na 4 tedne pri bolnikih z UK je koncentracija golimumaba v serumu dosegla stanje dinamičnega ravnovesja približno 14 tednov po začetku zdravljenja. Zdravljenje s 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano vsake 4 tedne med vzdrževalnim zdravljenjem je povzročilo povprečno najnižjo serumsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja 0,9 ± 0,5 µg/ml (odmerek 50 mg) in 1,8 ± 1,1 µg/ml (odmerek 100 mg).

Pri bolnikih z UK, ki so prejemali 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano vsake 4 tedne, sočasna uporaba imunomodulatorjev ni bistveno vplivala na najnižjo koncentracijo golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja.

Bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti golimumabu, so imeli običajno nizke najnižje vrednosti serumskih koncentracij golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja (glejte poglavje 5.1).

Linearnost

Pri bolnikih z RA se je pri golimumabu pokazala približno odmerku sorazmerna farmakokinetika v razponu od 0,1 do 10,0 mg/kg po enkratnem intravenskem odmerku zdravila. Po enkratnem subkutanim odmerku so pri zdravih preiskovancih v razponu odmerkov od 50 mg do 400 mg opažali približno odmerku sorazmerno farmakokinetiko.

Učinek telesne mase na farmakokinetiko

Pokazala se je tendenca k naraščanju navideznega očistka golimumaba pri naraščajoči telesni masi bolnika (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko golimumaba so določili pri 173 otrocih s pJIA, starih od 2 do 17 let. V študiji pJIA so otroci, ki so prejeli 30 mg/m² (največ 50 mg) golimumaba subkutano vsake 4 tedne, dosegli mediane najnižje koncentracije golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja, ki so bile podobne v vseh starostnih skupinah in so bile prav tako podobne ali rahlo zvišane v primerjavi s koncentracijami pri odraslih bolnikih z RA, ki so prejeli 50 mg golimumaba vsake 4 tedne.

Modeliranje in simulacija populacijske farmakokinetike/farmakodinamike pri otrocih s pJIA sta potrdila zvezo med serumsko izpostavljenostjo golimumabu in klinično učinkovitostjo ter dokazujeta, da pri otrocih s pJIA, ki so težki najmanj 40 kg, režim odmerjanja 50 mg golimumaba vsake 4 tedne dosega podobne izpostavljenosti tistim, ki so se pokazale kot učinkovite pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije mutagenosti, študije plodnosti pri živalih in dolgoročne študije kancerogenosti z golimumabom niso bile opravljene.

V študiji plodnosti in splošne sposobnosti razmnoževanja pri miših je bilo ob uporabi analognega protitelesa, ki selektivno zavira funkcionalno aktivnost mišjega TNF α , število brejih miši zmanjšano. Ni znano, ali je bil ta izsledek posledica učinkov zdravila na samce in/ali na samice. V študiji vpliva na razvoj na miših z uporabo istega analognega protitelesa oziroma v študiji na opicah Cynomolgus z uporabo golimumaba ni bilo nobenih znakov toksičnosti zdravila za samice, embriotoksičnosti ali teratogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sorbitol (E420)
L-histidin
L-histidinijev monohidroklorid monohidrat
poloksamer 188
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2 °C in 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zdravilo GOBIVAZ se lahko shranjuje pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjenega na škatli. Novi datum izteka roka uporabnosti je treba napisati na škatlo (do 30 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika).

Ko se zdravilo GOBIVAZ enkrat shranjuje na sobni temperaturi, se ga ne sme vrniti nazaj v hladilnik. Zdravilo GOBIVAZ je treba zavreči, če se ga ne uporabi znotraj 30 dni shranjevanja na sobni temperaturi.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

GOBIVAZ 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

0,5 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (brizga iz stekla tipa 1) s pritrjeno iglo (iz nerjavečega jekla) in ščitnikom igle v napolnjenem injekcijskem peresniku. Zdravilo GOBIVAZ je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik oziroma 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske peresnike.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo GOBIVAZ je na voljo v obliki napolnjenih injekcijskih peresnikov za enkratno uporabo. V vsakem pakiranju so navodila za uporabo, v katerih je podrobno opisana uporaba peresnika. Ko bolnik vzame napolnjen injekcijski peresnik iz hladilnika, mora počakati 30 minut, preden si injicira zdravilo GOBIVAZ, da bo peresnik dosegel sobno temperaturo. Peresnika se ne sme stresati.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna ter brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev beljakovin. Pri raztopinah, ki vsebujejo beljakovine, tak videz ni neobičajen. Zdravila GOBIVAZ se ne sme uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali vsebuje vidne tuje delce.

Obsežna navodila za pripravo in dajanje zdravila GOBIVAZ v napolnjenem injekcijskem peresniku so podana v navodilu za uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1988/001 1 napolnjen injekcijski peresnik
EU/1/25/1988/002 3 napolnjeni injekcijski peresniki

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. november 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

GOBIVAZ 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 0,5 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg golimumaba*.

* Humano monoklonsko protitelo IgG1 κ , ki ga izdelujejo v celični liniji mišjega hibridoma s pomočjo tehnologije rekombinantne DNK.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20,5 mg sorbitola (E420) na 50 mg odmerka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija).

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do svetlo rumena.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis (RA)

Zdravilo GOBIVAZ v kombinaciji z metotreksatom (MTX) je indicirano za:

- zdravljenje zmerne do hudega, aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, če je bil odziv na zdravljenje z antirevmatikami, ki vplivajo na potek bolezni (*disease-modifying anti-rheumatic drug* - DMARD), vključno z MTX, nezadosten;
- zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki predhodno niso bili zdravljeni z MTX.

Uporaba golimumaba v kombinaciji z MTX je pokazala zmanjšanje hitrosti napredovanja okvare sklepov, kar so merili z rentgenskim slikanjem, in izboljšanje delovanja sklepov.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Zdravilo GOBIVAZ je v kombinaciji z MTX indicirano za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih, starih 2 leti ali več, ki se na predhodno zdravljenje z MTX niso odzvali zadostno.

Psoriatični artritis (PsA)

Zdravilo GOBIVAZ, samo ali v kombinaciji z MTX, je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, pri katerih je bil odziv na prejšnje zdravljenje z DMARD nezadosten. Pokazalo se je, da zdravilo golimumab zmanjša hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov, kar so merili z rentgenskim slikanjem pri bolnikih s poliartikularnimi simetričnimi

podtipi bolezni (glejte poglavje 5.1), in izboljša telesno funkcijo.

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Zdravilo GOBIVAZ je indicirano za zdravljenje hudega, aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, ki so se nezadovoljivo odzvali na običajno terapijo.

Neradiografski aksialni spondiloartritis (nr-aksialni SpA)

Zdravilo GOBIVAZ je indicirano za zdravljenje odraslih s hudim aktivnim neradiografskim aksialnim spondiloartritisom z objektivnimi znaki vnetja, na katera kažeta zvišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali magnetnoresonančno slikanje (MRI), ki se na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) niso ustrezno odzvali ali jih ne prenašajo.

Ulcerozni kolitis (UK)

Zdravilo GOBIVAZ je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi in 6-merkaptopurinom (6-MP) ali azatioprinom (AZA), in tistih, ki takšnega zdravljenja ne prenesejo ali imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih (paediatric ulcerative colitis, pUC)

Zdravilo GOBIVAZ je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih, starih 2 leti ali več in s telesno maso najmanj 15 kg, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje, vključno z zdravljenjem s kortikosteroidi in 6-merkaptopurinom (6-MP) ali azatioprinom (AZA), ter pri tistih, ki ne prenašajo takšnega zdravljenja ali imajo medicinske kontraindikacije zanj.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati usposobljeni zdravniki, ki imajo izkušnje s področja diagnostike in zdravljenja revmatoidnega artritisa, poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, neradiografskega aksialnega spondiloartritisa ali ulceroznega kolitisa. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom GOBIVAZ, morajo dobiti kartico za bolnika.

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

Zdravilo GOBIVAZ 50 mg dajemo enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum. Zdravilo GOBIVAZ uporabljamo skupaj z MTX.

Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloartritis

Zdravilo GOBIVAZ 50 mg dajemo enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.

Za vse zgoraj navedene indikacije podatki, ki so na voljo, kažejo, da je klinični odziv običajno dosežen v 12 do 14 tednih zdravljenja (po 3 do 4 odmerkih). Pri bolnikih, pri katerih ni nobenih znakov koristnega učinka zdravljenja v tem času, pa je treba premisliti, ali je nadaljevanje terapije smiselno.

Bolniki s telesno maso več kot 100 kg

Za vse zgoraj navedene indikacije pri bolnikih z RA, PsA, AS ali nr-aksialnim SpA s telesno maso več kot 100 kg, ki niso dosegli zadovoljivega kliničnega odziva na zdravljenje po 3 do 4 odmerkih, je potrebno premisliti, ali bi bilo umestno povečanje odmerka golimumaba na 100 mg enkrat na mesec. Upoštevati je potrebno povečano tveganje za pojav določenih resnih neželenih učinkov pri odmerku 100 mg v primerjavi z odmerkom 50 mg (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih ni nobenih znakov koristnega učinka zdravljenja niti po prejemu 3 do 4 dodatnih 100 mg odmerkov, pa je treba premisliti, ali je nadaljevanje zdravljenja sploh smiselno.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Zdravilo GOBIVAZ 50 mg se uporablja enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum, pri otrocih s

telesno maso vsaj 40 kg

Za zdravilo GOBIVAZ ni na voljo napolnjene injekcijske brizge, ki bi omogočala odmerjanje na podlagi telesne mase pri otrocih s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki tehtajo manj kot 40 kg. Zato zdravila GOBIVAZ ni mogoče uporabljati pri bolnikih, ki potrebujejo odmerek, manjši od 50 mg. Če je potreben drug odmerek, je treba uporabiti drugo zdravilo, ki vsebuje učinkovino golimumab.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 do 14 tednih zdravljenja (po 3 do 4 odmerkih). Pri otrocih, pri katerih v tem času ni dokazov o terapevtski koristi zdravljenja, je treba premisliti o smiselnosti nadaljevanja zdravljenja.

Ulcerozni kolitis pri odraslih

Bolniki s telesno maso manj kot 80 kg

Začetni odmerek zdravila GOBIVAZ je 200 mg, ki mu sledi 100 mg v 2. tednu. Bolniki z ustreznim odzivom morajo v 6. tednu ter nato vsake 4 tedne prejeti odmerek 50 mg. Za bolnike z nezadostnim odzivom je morda bolj koristno, da nadaljujejo s prejemanjem odmerka 100 mg v 6. tednu in nato vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Bolniki s telesno maso 80 kg ali več

Začetni odmerek zdravila GOBIVAZ je 200 mg, ki mu sledi 100 mg v 2. tednu, nato 100 mg vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Med vzdrževalnim zdravljenjem je mogoče odmerke kortikosteroidov postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 do 14 tednih zdravljenja (po 4 odmerkih). O nadaljevanju zdravljenja je treba premisliti pri bolnikih, pri katerih v tem obdobju ni opaznih terapevtskih koristi.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih (pUC)

Priporočeni odmerek zdravila GOBIVAZ za bolnike, ki so stari od 2 do 17 let in imajo ulcerozni kolitis, temelji na njihovi telesni masi (preglednica 1). Zdravilo GOBIVAZ se daje s subkutano injekcijo.

Preglednica 1: Odmerek zdravila GOBIVAZ za pediatrične bolnike z ulceroznim kolitisom

Bolnikova telesna masa	Indukcijski odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 6. tednu	Možnost zmanjšanja vzdrževalnega odmerka*
≥80 kg	200 mg v tednu 0 in 100 mg v 2. tednu	100 mg vsake štiri tedne	se ne uporablja
≥40 kg do <80 kg	200 mg v tednu 0 in 100 mg v 2. tednu	100 mg vsake štiri tedne	50 mg vsake štiri tedne
≥15 kg do <40 kg	100 mg v tednu 0 in 50 mg v 2. tednu	50 mg vsake štiri tedne	25 mg vsake štiri tedne**

* Zdravnik lahko razmisli o zmanjšanju vzdrževalnega odmerka pri bolnikih, ki so v remisiji v 54. tednu ali po njem.

** Za zdravilo GOBIVAZ ni na voljo farmacevtske oblike v napolnjeni injekcijski brizgi, ki bi omogočala odmerek 25 mg za pediatrične bolnike z ulceroznim kolitisom, ki tehtajo od ≥15 kg do <40 kg. Zato zdravila GOBIVAZ ni mogoče dajati bolnikom, ki potrebujejo odmerek 25 mg. Če je potreben odmerek 25 mg, je treba namesto tega uporabiti drugo zdravilo z golimumabom.

Za odmerjanje in način uporabe 100 mg odmerka golimumaba glejte poglavje 4.2 v SmPC-ju za 100 mg raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 do 14 tednih zdravljenja (po 4 odmerkih). Pri otrocih, pri katerih v tem času ni dokazov o terapevtski koristi zdravljenja, je treba premisliti o smiselnosti nadaljevanja zdravljenja.

Izpuščeni odmerki

Če si bolnik pozabi injicirati zdravilo GOBIVAZ na načrtovani datum, si mora pozabljeni odmerek injicirati takoj, ko se spomni. Bolnikom je treba naročiti, naj si ne injicirajo dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Pri naslednjem odmerku je treba upoštevati naslednja navodila:

- če je bolnik zamudil z odmerkom manj kot 2 tedna, si mora injicirati pozabljeni odmerek in ohraniti prvotni režim odmerjanja.
- če je bolnik zamudil z odmerkom več kot 2 tedna, si mora injicirati pozabljeni odmerek in od datuma te injekcije naprej uvesti nov režim odmerjanja.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

Pri starejših ni potrebna prilagoditev odmerka.

Okvara ledvic in jeter

Učinkovina golimumab pri teh populacijah bolnikov ni bilo raziskan. Priporočil za odmerjanje ni mogoče podati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila GOBIVAZ pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili ugotovljeni za nobeno indikacijo razen za pJIA in pUC. Podatkov ni na voljo.

Zdravilo GOBIVAZ ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 2 let, za zdravljenje pJIA ali pUC..

Način uporabe

Zdravilo GOBIVAZ je namenjeno za subkutano uporabo. Po ustreznem usposabljanju o tehniki subkutanega injiciranja, si lahko bolniki zdravilo injicirajo sami, če njihov zdravnik presodi, da je to primerno, po potrebi tudi pod zdravniškim nadzorom. Bolnikom je treba naročiti, naj si injicirajo celotno količino zdravila GOBIVAZ v skladu z obsežnimi navodili za uporabo, ki so na voljo v navodilu za uporabo. Če je potrebnih več injekcij, jih je treba dati na različna mesta na telesu. Vsaka napolnjena injekcijska brizga je namenjena za enkratno uporabo pri enem bolniku in jo je treba takoj po uporabi zavreči.

Za navodila glede injiciranja glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza (TB) ali druge hude okužbe, kot je sepsa, ter oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno ali hudo srčno popuščanje (razredov III/IV po klasifikaciji NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Bolnike je treba pred, med in po zdravljenju z golimumabom natančno spremljati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko izločanje golimumaba iz telesa traja do 5 mesecev, je treba v tem času bolnika še naprej spremljati. Če se pri bolniku pojavi resna okužba ali sepsa, bolnik golimumaba

ne sme več prejemati (glejte poglavje 4.3).

Golimumaba se ne sme dajati bolnikom s klinično pomembno aktivno okužbo. Pri odločanju glede uporabe golimumaba pri bolnikih s kronično okužbo ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi je potrebna previdnost. Bolnike je treba ustrezno poučiti o potencialnih dejavnikih tveganja za okužbe ter o izogibanju izpostavljenosti le-tem.

Bolniki, ki jemljejo zaviralce TNF, so bolj občutljivi za resne okužbe.

Pri bolnikih, ki so prejeli golimumab, so poročali o bakterijskih okužbah (vključno s sepsa in pljučnico), mikobakterijskih okužbah (vključno s TB), invazivnih glivnih okužbah in oportunističnih okužbah, vključno s smrtnimi primeri. Nekatere od teh resnih okužb so se pojavile pri bolnikih na sočasni imunosupresivni terapiji, ki poleg osnovne bolezni prav tako lahko prispeva k povečani občutljivosti za okužbe. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z golimumabom pojavi nova okužba, je treba natančno spremljati in pri njih opraviti vse diagnostične preiskave. Če se pri bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo golimumaba prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protiglivno terapijo, dokler okužba ni obvladana.

Pri bolnikih, ki so bivali v krajih ali potovali v kraje, kjer so invazivne glivne okužbe, kot so histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza, endemske, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja s tem zdravilom. Pri bolnikih s tveganjem, ki so zdravljeni z golimumabom, je treba v primeru pojava resne sistemske bolezni posumiti na invazivno glivno okužbo. Če je mogoče, se je pri teh bolnikih treba o diagnozi in empiričnem protiglivnem zdravljenju posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z invazivnimi glivnimi okužbami.

Tuberkuloza

Pri bolnikih, ki so prejeli golimumab, so poročali o pojavu tuberkuloze. Poudariti je treba, da je bila v večini teh poročil tuberkuloza izven pljuč in je nastopila bodisi v obliki lokalne ali diseminirane bolezni.

Pred začetkom zdravljenja z golimumabom je treba pri vseh bolnikih oceniti, ali imajo morda aktivno oziroma neaktivno ("latentno") tuberkulozo. Ta ocena mora vključevati podrobno zdravstveno anamnezo z osebno anamnezo glede tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov s tuberkulozo in predhodnim in/ali sedanjim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, npr. tuberkulinski kožni test ali krvno preiskavo ter slikanje prsnega koša (v skladu z lokalnimi priporočili). Priporočljivo je, da se izvedba teh preiskav vpiše na kartico za bolnika. Zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, opozarjamo na tveganje za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imajo oslabilen imunski sistem.

V primeru diagnoze aktivne tuberkuloze se zdravljenja z golimumabom ne sme uvesti (glejte poglavje 4.3).

V primeru suma na latentno tuberkulozo se je treba posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze. V vseh spodaj opisanih primerih je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja z golimumabom.

V primeru diagnoze neaktivne ("latentne") tuberkuloze je pred uvedbo golimumaba potrebno začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s protituberkulozno terapijo, ter v skladu z lokalnimi priporočili.

Pri bolnikih, ki imajo več dejavnikov tveganja oziroma pomembne dejavnike tveganja za tuberkulozo in negativen test na latentno tuberkulozo, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom premisliti o uvedbi protituberkulozne terapije. Tudi pri tistih bolnikih, ki so imeli v preteklosti latentno ali aktivno tuberkulozo in pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom premisliti o uporabi protituberkulozne terapije.

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom med ali po zdravljenju latentne tuberkuloze, so se pojavili primeri aktivne tuberkuloze. Bolnike, ki prejemajo golimumab, vključno z bolniki z negativnimi testi

za latentno tuberkulozo, z bolniki, ki se zdravijo za latentno tuberkulozo, ali z bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni za okužbo s tuberkulozo, je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne tuberkuloze.

Vse bolnike je treba opozoriti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med ali po zdravljenju z golimumabom pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. dolgotrajen kašelj, hujšanje/izguba telesne mase, nekoliko zvišana telesna temperatura).

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, vključno z golimumabom, in so kronični prenašalci tega virusa (t.j. imajo pozitiven izvid na njegov površinski antigen), je nastopila reaktivacija hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo tudi do smrtnega izida.

Pred začetkom zdravljenja z golimumabom je treba bolnike testirati na okužbo z virusom hepatitisa B (HBV). Pri tistih bolnikih, ki imajo pozitiven izvid na okužbo z virusom HBV, je priporočljiv posvet z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B.

Prenašalce virusa HBV, ki potrebujejo zdravljenje z golimumabom, je treba ves čas zdravljenja in še nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. Na voljo ni dovolj podatkov o zdravljenju bolnikov, ki so prenašalci HBV, s protivirusno terapijo ob zdravljenju z antagonistom TNF za preprečevanje reaktivacije HBV. Pri bolnikih, pri katerih pride do reaktivacije HBV, je treba golimumab ukiniti in jim uvesti učinkovito protivirusno terapijo ob ustreznem podpornem zdravljenju.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Morebitna vloga zdravljenja z zaviralci TNF pri nastanku malignih bolezni ni znana. Na osnovi sedanjega znanja ni mogoče izključiti morebitnega tveganja za nastanek limfomov, levkemije ali drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, zato je pri premisleku o uvedbi zdravljenja z zaviralci TNF pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti malignom, oziroma pri premisleku glede nadaljevanja zdravljenja pri tistih bolnikih, ki se jim pojavi malignom, potrebna previdnost.

Malignomi pri pediatričnih bolnikih

Pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih (do 22 leta starosti), ki so se zdravili z zaviralci TNF (začetek zdravljenja je bil pri starosti ≤ 18 let), so v času trženja zdravila poročali o pojavu malignomov, od katerih so bili nekateri smrtni. Približno v polovici primerov je šlo za limfome, drugi primeri pa so zadevali več različnih malignomov, med drugim tudi redke malignome, običajno povezane z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF, ni mogoče izključiti tveganja za nastanek malignomov.

Limfom in levkemija

V nadzorovanem delu kliničnih preskušanj z vsemi zaviralci TNF, vključno z golimumabom, so opazili več primerov limfoma pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, kot pri tistih iz kontrolne skupine. V kliničnih preskušanjih faze IIb in faze III z golimumabom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA), psoriatičnim artritisom (PsA) in ankilozirajočim spondilitisom (AS) je bila incidenca limfoma pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, večja od pričakovane incidence za splošno populacijo. Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in dolgotrajno, močno aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za limfom in levkemijo povečano, kar dodatno zaplete oceno tveganja.

Pri bolnikih, zdravljenih z drugimi zaviralci TNF, so v času trženja poročali o redkih primerih hepatospleničnega T-celičnega limfoma (HSTCL) (glejte poglavje 4.8). Ta redka vrsta T-celičnega limfoma poteka zelo agresivno in se po navadi konča s smrtnim izidom. Večina primerov se je pojavila pri mladostnikih in mladih odraslih moškega spola, od katerih so skoraj vsi sočasno prejeli azatioprin (AZA) ali 6-merkaptopurin (6-MP) za zdravljenje vnetne črevesne bolezni. Možno tveganje kombinirane uporabe AZA ali 6-MP in golimumaba je treba skrbno pretehtati. Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF, ni mogoče izključiti tveganja za nastanek hepatospleničnega T-celičnega limfoma.

Drugi malignomi razen limfoma

V nadzorovanem delu kliničnih preskušanj faze IIb in faze III z golimumab pri bolnikih z RA, PsA, AS in ulceroznim kolitisom (UK) je bila incidenca nelimfomskih malignomov (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) pri skupini, ki je prejela golimumab, podobna kot pri kontrolnih skupinah.

Displazija/karcinom kolona

Ni znano, ali zdravljenje z golimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom) ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in med potekom bolezni v rednih intervalih spremljati glede displazije. To mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili. Pri bolnikih z novo diagnosticirano displazijo, zdravljenih z golimumabom, je treba skrbno pregledati tveganja in koristi za posameznega bolnika in razmisliti, ali naj se zdravljenje nadaljuje.

V eksploratornem kliničnem preskušanju za oceno uporabe golimumaba pri bolnikih s hudo trdovratno astmo so pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, poročali o večjem številu malignomov kot pri tistih iz kontrolne skupine (glejte poglavje 4.8). Pomen tega izsledka ni znan.

V eksploratornem kliničnem preskušanju za oceno uporabe drugega zaviralca TNF, infliksimaba, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) so poročali o večjem številu malignomov, večinoma v predelu pljuč ter glave in vratu, pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z infliksimabom, v primerjavi s tistimi iz kontrolne skupine. Vsi ti bolniki so imeli v anamnezi strastno kajenje. To pomeni, da je potrebna previdnost pri uporabi katerega koli antagonista TNF pri bolnikih s KOPB in pri tistih, ki imajo povečano tveganje za nastanek malignoma, ker veliko kadijo.

Kožni raki

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z golimumabom, so poročali o melanomu in karcinomu Merklvih celic (glejte poglavje 4.8). Periodično pregledovanje kože se priporoča za vse bolnike, predvsem pa za tiste z dejavniki tveganja za kožnega raka.

Kongestivno srčno popuščanje (*congestive heart failure* - CHF)

Pri uporabi zaviralcev TNF, vključno z golimumabom, so poročali o primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja (CHF) in primerih novonastalega CHF. Nekateri primeri so se končali s smrtnim izidom. V kliničnem preskušanju z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje CHF in povečano umrljivost zaradi CHF. Golimumaba niso proučevali pri bolnikih s CHF. Golimumab je treba pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razreda I ali II po klasifikaciji NYHA) previdno uporabljati. Bolnike je treba skrbno spremljati in pri tistih, ki se jim na novo pojavijo znaki srčnega popuščanja oziroma se ti poslabšajo, golimumab ukiniti (glejte poglavje 4.3).

Nevrološki dogodki

Uporaba zaviralcev TNF, vključno z golimumabom, je bila povezana s primeri novonastalih kliničnih simptomov in/ali rentgenskih znakov demielinizirajočih bolezni osrednjega živčevja, vključno z multiplo sklerozo ali s poslabšanjem teh znakov in simptomov in perifernimi motnjami demielinizacije. Pri bolnikih, ki so imeli že pred zdravljenjem demielinizirajočo bolezen oziroma se jim je ta pojavila pred kratkim, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja z zaviralci TNF. Če se te motnje pojavijo, je treba premisliti o prekinitvi zdravljenja z golimumabom (glejte poglavje 4.8).

Kirurški posegi

Izkušnje glede varnosti zdravljenja z golimumabom pri bolnikih, ki so imeli kirurški poseg, vključno z artroplastiko, so omejene. Če je pri bolniku načrtovan kirurški poseg, je treba upoštevati dolgo razpolovno dobo zdravljenja. Bolnike, ki potrebujejo kirurški poseg med zdravljenjem z golimumabom, je treba skrbno spremljati glede morebitnih okužb ter sprejeti ustrezne ukrepe.

Imunosupresija

Obstaja možnost, da bodo zaviralci TNF, vključno z golimumabom, vplivali na obrambo osebe proti okužbam in malignim boleznim, saj je TNF mediator vnetja in spremeni celični imunski odziv.

Avtoimunski procesi

Relativno pomanjkanje TNF- α , ki ga povzroči zdravljenje z zaviralci TNF, lahko vodi do sprožitve avtoimunskega procesa. Če se po zdravljenju z golimumabom pri bolniku pojavijo simptomi, ki kažejo na lupusu podoben sindrom, in ima bolnik pozitiven izvid za protitelesa proti dvojni vijačnici DNK, je treba zdravljenje z golimumabom ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Hematološki neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, vključno z golimumabom, so poročali o pojavu pancitopenije, levkopenije, nevtropenije, agranulocitoze, aplastične anemije in trombocitopenije. Vsem bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na pojav krvne diskrazije (npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve in bledica). Pri bolnikih s potrjenimi znatnimi hematološkimi motnjami je treba premisliti o ukinitvi zdravljenja z golimumabom.

Sočasna uporaba antagonistov TNF in anakinre

V kliničnih študijah so pri sočasni uporabi anakinre in drugega zaviralca TNF, t.j. etanercepta, opazili resne okužbe in nevtropenijo, brez dodatne klinične koristi. Zaradi narave neželenih učinkov, ki so jih opazili pri tej kombinirani terapiji, lahko pride do podobne toksičnosti tudi pri uporabi kombinacije anakinre in drugih zaviralcev TNF, zato kombiniranje golimumaba in anakinre ni priporočljivo.

Sočasna uporaba antagonistov TNF in abatacepta

V kliničnih študijah je bila sočasna uporaba antagonistov TNF in abatacepta v primerjavi z uporabo samih antagonistov TNF povezana s povečanim tveganjem za okužbe, vključno z resnimi okužbami, brez dodatne klinične koristi. Kombiniranje golimumaba in abatacepta ni priporočljivo.

Sočasna uporaba z drugimi biološkimi zdravili

Na voljo ni zadostnih podatkov o sočasni uporabi golimumaba z drugimi biološkimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje enakih bolezni, kot jih zdravimo z golimumabom. Sočasna uporaba golimumaba s temi biološkimi zdravili ni priporočljiva zaradi možnosti povečanega tveganja za okužbe in drugih potencialnih farmakoloških interakcij.

Prehod med posameznimi biološkimi antirevmatiki, ki vplivajo na potek bolezni (DMARD - *disease-modifying antirheumatic drugs*)

Pri prehodu z enega biološkega zdravila na drugega je potrebna previdnost, bolnike pa je treba še naprej spremljati, ker se zaradi prekrivanja biološke učinkovitosti lahko še poveča tveganje za neželene učinke, vključno z okužbami.

Cepjenja/povzročitelji okužb v terapevtske namene

Bolniki, zdravljeni z golimumabom, so lahko sočasno cepljeni, vendar ne z živimi cepivi (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Pri bolnikih, ki prejemajo anti-TNF terapijo, je na voljo malo podatkov o odzivu na cepljenje z živimi cepivi ali o sekundarnem prenosu okužbe, povzročene z živimi cepivi. Uporaba živih cepiv bi lahko povzročila klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami.

Uporaba povzročiteljev okužb, kot so žive oslabiljene bakterije (npr. instilacija BCG v mehur za zdravljenje raka), v druge terapevtske namene bi lahko povzročila klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami, zato se priporoča, da se jih ne daje sočasno z golimumabom.

Alergijske reakcije

V okviru izkušenj v obdobju trženja so poročali o resnih sistemskih preobčutljivostnih reakcijah (vključno z anafilaktično reakcijo) po uporabi golimumaba. Nekatere od teh reakcij so nastopile že po prvi uporabi golimumaba. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba golimumab nemudoma ukiniti in uvesti ustrezno drugo terapijo.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

V študijah faze III pri bolnikih z RA, PsA, AS in UK na splošno niso opazili nobenih razlik v neželenih učinkih (NU), resnih neželenih učinkih (RNU) in resnih okužbah pri bolnikih, starih 65 let ali več, ki so prejeli golimumab, v primerjavi z mlajšimi bolniki. Pri starejših je potrebna previdnost pri zdravljenju, še posebej glede pojava okužb. V študiji nr-aksialnega SpA ni bilo bolnikov, starih 45 let ali več.

Okvara ledvic in jeter

Specifičnih študij golimumaba pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso izvedli. Golimumab je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo okvarjeno delovanje jeter (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Cepjenja

Priporočljivo je, da se pred uvedbo zdravljenja z golimumabom, če je le mogoče, pri pediatričnih bolnikih opravijo vsa cepjenja v skladu s trenutno veljavnimi smernicami za cepljenje (glejte poglavje Cepjenja/povzročitelji okužb v terapevtske namene zgoraj).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Sorbitol

Zdravilo GOBIVAZ vsebuje sorbitol (E420). Pri bolnikih z redko dedno intoleranco za fruktozo je treba upoštevati aditivni učinek sočasno prejetih zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), ter zaužito količino sorbitola (ali fruktoze) (glejte poglavje 2).

Možnost napak pri zdravljenju

Zdravilo GOBIVAZ ima dovoljenje za promet v jakostih 50 mg in 100 mg za subkutano uporabo. Za aplikacijo pravilnega odmerka je pomembno, da uporabite pravo jakost, kot je navedeno v poglavju o odmerjanju (glejte poglavje 4.2). Previdnost je potrebna pri izbiri prave jakosti, da bolniki ne dobijo premajhnega ali prevelikega odmerka.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasna uporaba z drugimi biološkimi zdravili

Kombiniranje golimumaba z drugimi biološkimi zdravili za zdravljenje enakih bolezni, kot jih zdravimo z golimumabom, vključno z anakinro in abataceptom, ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

Živa cepiva/povzročitelji okužb v terapevtske namene

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z golimumabom (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Povzročiteljev okužb v terapevtske namene se ne sme dajati sočasno z golimumabom (glejte poglavje 4.4).

Metotreksat

Čeprav sočasna uporaba MTX vodi do večjih najnižjih koncentracij golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z RA, PsA ali AS, podatki, ki so na voljo, ne kažejo potrebe po prilagoditvi odmerka, bodisi pri golimumabu ali pri MTX (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo za preprečevanje nosečnosti, in sicer še vsaj 6 mesecev po zadnjem zdravljenju z golimumabom.

Nosečnost

Obstaja manjša količina (približno 400) prospektivno zbranih podatkov o izpostavljenosti golimumabu

med nosečnostjo, ki se je končala z rojstvom živorojenega otroka z znanimi izidi, vključno z 220 primeri izpostavljenosti golimumabu v prvem trimesečju nosečnosti. V severnoevropski populacijski študiji, ki je vključevala 131 nosečnosti (in 134 dojenčkov), je bilo po *in utero* izpostavljenosti golimumabu 6/134 (4,5 %) dogodkov večjih prirojenih anomalij v primerjavi s 599/10 823 (5,5 %) dogodkov po izpostavljenosti nebiološkemu sistemskemu zdravljenju, ter 4,6 % dogodkov v primerjavi s študijo splošne populacije. Razmerja obojetov, prilagojena za moteče dejavnike, so bila OR 0,79 (95 % IZ 0,35-1,81) za golimumab v primerjavi z nebiološkim sistemskim zdravljenjem oziroma OR 0,95 (95 % IZ 0,42-2,16) za golimumabu v primerjavi s splošno populacijo.

Ker je golimumab zaviralec TNF, bi lahko njegova uporaba v času nosečnosti vplivala na normalen imunski odziv pri novorojenčku. Študije pri živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Razpoložljivih kliničnih izkušenj je malo. Golimumab se sme med nosečnostjo uporabljati le, če je nujno potrebno.

Golimumab prehaja skozi placento. V serumu dojenčka matere, ki je bila v času nosečnosti zdravljena z monoklonskimi protitelesi, ki zavirajo TNF, so še 6 mesecev zaznavali navzočnost teh protiteles. Posledično lahko pri teh dojenčkih obstaja večje tveganje za okužbe. Dajanje živih cepiv dojenčkom, ki so bili izpostavljeni golimumabu *in utero*, ni priporočljivo še 6 mesecev po zadnji injekciji golimumaba, ki jo je mati prejela v času nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Dojenje

Ni znano, ali se golimumab izloča v materino mleko pri človeku in ali se po zaužitju absorbira v sistemski krvni obtok. Pokazalo se je, da golimumab pri opicah prehaja v materino mleko, in ker se tudi humani imunoglobulini izločajo v materino mleko, ženske med zdravljenjem z golimumabom in še najmanj 6 mesecev po njem ne smejo dojiti.

Plodnost

Študije vpliva golimumaba na plodnost pri živalih niso bile opravljene. Študija vpliva na plodnost pri miših z uporabo analognega protitelesa, ki selektivno zavira funkcionalno delovanje mišjega TNF- α , ni pokazala nobenih pomembnih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo GOBIVAZ ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med uporabo zdravila GOBIVAZ se lahko vseeno pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

V nadzorovanem obdobju ključnih preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS, nr-aksialnim SpA in UK je bil najpogostejši neželeni učinek zdravila okužba zgornjih dihal, ki se je pojavila pri 12,6 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, v primerjavi z 11,0 % bolnikov iz kontrolne skupine. Med najresnejše neželene učinke zdravila, o katerih so poročali pri golimumabu, sodijo resne okužbe (vključno s sepsom, pljučnico, TB, invazivnimi glivnimi in oportunističnimi okužbami), motnje demielinizacije, reaktivacija okužbe s HBV, kongestivno srčno popuščanje, avtoimunske procese (lupusu podoben sindrom), hematološke reakcije, resna sistemska preobčutljivost (vključno z anafilaktično reakcijo), vaskulitis, limfom in levkemija (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in pri uporabi golimumaba v obdobju trženja po vsem svetu, so navedeni v preglednici 2. Neželeni učinki za navedene organske sisteme so podani po posameznih kategorijah pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2
Seznam neželenih učinkov v preglednici

Infekcijske in parazitske bolezni Zelo pogosti:	okužbe zgornjih dihal (nazofaringitis, faringitis, laringitis in rinitis)
Pogosti:	bakterijske okužbe (npr. celulitis), okužba spodnjih dihal (npr. pljučnica), virusne okužbe (npr. gripa in herpes), bronhitis, sinusitis, površinske glivične okužbe, absces
Občasni:	sepsa, vključno s septičnim šokom, pielonefritis
Redki:	tuberkuloza, oportunistične okužbe (npr. invazivne glivne okužbe [histoplazmoza, kokcidioidomikoza, pnevmocitoza], bakterijske, atipične mikobakterijske okužbe ter okužbe s protozoi), reaktivacija hepatitisa B, bakterijski artritis, infekcijski bursitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe Občasni:	novotvorbe (npr. kožni rak, ploščatocelični karcinom in melanocitni nevus)
Redki:	limfom, levkemija, melanom, karcinom Merklovih celic
Neznana pogostnost:	hepatosplenični T-celični limfom*, Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema Pogosti:	levkopenija (vključno z nevtropenijo), anemija
Občasni:	rombocitopenija, pancitopenija
Redki:	aplastična anemija, agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema Pogosti:	alergijske reakcije (bronhospazem, preobčutljivost, urtikarija), pozitiven izvid na avtoprotitelesa
Redki:	resne sistemske preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaktično reakcijo), vaskulitis (sistemski), sarkoidoza
Bolezni endokrinega sistema Občasni:	bolezni ščitnice (npr. hipotiroza, hipertiroza in golša)
Presnovne in prehranske motnje Občasni:	zvečana vrednost glukoze v krvi, zvečana vrednost lipidov
Psihiatrične motnje Pogosti:	depresija, nespečnost
Bolezni živčevja Pogosti:	omotica, glavobol, parestezija
Občasni:	motnje ravnotežja
Redki:	motnje demielinizacije (centralne in periferne), disgevizija
Očesne bolezni Občasni:	motnje vida (npr. zamegljen vid in zmanjšana ostrina vida), konjunktivitis, očesne alergije (na primer pruritus in draženje)
Srčne bolezni Občasni:	aritmija, ishemična bolezen koronarnih arterij
Redki:	kongestivno srčno popuščanje (novonastalo ali poslabšanje obstoječega)
Žilne bolezni Pogosti:	Hipertenzija
Občasni:	tromboza (npr. globoka venska tromboza in aortna tromboza), vročinski oblivi
Redki:	Raynaudov fenomen
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora Pogosti:	astma in sorodni simptomi (npr. piskanje v pljučih in

	Občasni:	hiperaktivnost bronhijev) intersticijska pljučna bolezen
Bolezni prebavil	Pogosti:	dispepsija, bolečine v prebavilih in trebuhu, navzea, vnetne bolezni prebavil (npr. gastritis in kolitis), stomatitis
	Občasni:	zaprtost, gastro-ezofagealna refluksna bolezen
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti:	zvišana vrednost alaninaminotransferaze, zvišana vrednost aspartataminotransferaze
	Občasni:	holelitiaza, jetrne bolezni
Bolezni kože in podkožja	Pogosti:	pruritus, izpuščaj, alopecija, dermatitis
	Občasni:	bulozne kožne reakcije, psoriaza (novonastala ali poslabšanje že obstoječe psoriaze, palmarno/plantarna in pustulozna), urtikarija
	Redki:	lihenoidne reakcije, luščenje kože, vaskulitis (kožni)
	Neznana pogostnost:	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Redki:	lupusu podoben sindrom
Bolezni sečil	Redki:	bolezni sečnega mehurja, bolezni ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni:	bolezni dojk, menstrualne motnje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti:	zvišana telesna temperatura, astenija, reakcija na mestu injiciranja (npr. eritem na mestu injiciranja, urtikarija, zatrldina, bolečina, podplutba, pruritus, draženje in parestezija), tiščanje v prsnem košu
	Redki:	slabše celjenje
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Pogosti:	zlomi kosti

* Opaženo pri drugih zaviralcih TNF.

V tem poglavju je mediano trajanje spremljanja bolnikov (približno 4 leta) na splošno predstavljeno za vse načine uporabe golimumaba. Kjer je uporaba golimumaba opredeljena z odmerkom, je mediano trajanje spremljanja bolnikov spremenljivo (približno 2 leti za odmerek 50 mg in približno 3 leta za odmerek 100 mg), saj so bolniki morda prehajali med odmerki.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V nadzorovanem obdobju ključnih preskušanj je bil najpogostejši neželeni učinek okužba zgornjih dihal, ki se je pojavil pri 12,6 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom (incidenca na 100 preiskovanec-let: 60,8; 95 % IZ: 55,0, 67,1) v primerjavi z 11,0 % bolnikov iz kontrolne skupine (incidenca na 100 preiskovanec-let: 54,5; 95 % IZ: 46,1, 64,0). V nadzorovanih in nenadzorovanih delih študij z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 4 leta je bila incidenca okužb zgornjih dihal na 100 preiskovanec-let 34,9 dogodka; 95 % IZ: 33,8, 36,0 za bolnike, zdravljene z golimumabom.

V nadzorovanem obdobju ključnih preskušanj so opazili okužbe pri 23,0 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom (incidenca na 100 preiskovanec-let: 132,0; 95 % IZ: 123,3, 141,1), v primerjavi z 20,2 % bolnikov iz kontrolne skupine (incidenca na 100 preiskovanec-let: 122,3; 95 % IZ: 109,5,

136,2). V nadzorovanih in nenadzorovanih delih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 4 leta je bila incidenca okužb na 100 preiskovanec-let 81,1 dogodka; 95 % IZ: 79,5, 82,8 za bolnike, zdravljene z golimumabom.

V nadzorovanem obdobju preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA so opazili resne okužbe pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Incidenca resnih okužb na 100 preiskovanec-let spremljanja je bila v nadzorovanem obdobju preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA 7,3; 95 % IZ: 4,6, 11,1 za skupino, ki je prejela golimumab v odmerku 100 mg, 2,9; 95 % IZ: 1,2, 6,0 za skupino, ki je prejela golimumab v odmerku 50 mg, in 3,6; 95 % IZ: 1,5, 7,0 za skupino, ki je prejela placebo. V nadzorovanem obdobju preskušanj indukcije z golimumabom pri bolnikih z UK so se resne okužbe pojavile pri 0,8 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, v primerjavi z 1,5 % bolnikov iz kontrolnih skupin. Resne okužbe, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so vključevale tuberkulozo, bakterijske okužbe, vključno s sepsa in pljučnico, invazivne glivne in ostale oportunistične okužbe. Nekatere od njih so bile smrtne. V nadzorovanih in nenadzorovanih delih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let je bila incidenca resnih okužb, vključno z oportunističnimi okužbami in tuberkulozo, večja med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot med tistimi, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg. Incidenca vseh resnih okužb na 100 preiskovanec-let je bila 4,1; 95 % IZ: 3,6, 4,5, pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, in 2,5; 95 % IZ: 2,0, 3,1, pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg.

Malignomi

Limfom

Incidenca limfoma je bila v ključnih preskušanjih pri bolnikih zdravljenih z golimumabom večja od pričakovane za splošno populacijo. V nadzorovanih in nenadzorovanih delih teh preskušanj z medianim trajanjem spremljanja do 3 let, so opazili večjo incidenco limfoma med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg. Diagnozo limfoma so postavili pri 11 preiskovancih (pri 1 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 50 mg, in pri 10 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 100 mg). Incidenca (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja je bila 0,03 dogodka (0,00, 0,15) za zdravljenje s 50 mg golimumaba, 0,13 dogodka (0,06, 0,24) za zdravljenje s 100 mg golimumaba in 0,00 dogodka (0,00, 0,57) za placebo. Večina limfomov se je pojavila v študiji GO-AFTER, v katero so bili vključeni bolniki, ki so bili že prej izpostavljeni zdravilom proti TNF in pri katerih je bilo trajanje bolezni daljše in je bila le-ta bolj odporna na zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Drugi malignomi razen limfoma

V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj in v času približno 4-letnega spremljanja bolnikov je bila incidenca nelimfomskih malignomov (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) pri skupini, ki je prejela golimumab, podobna kot pri kontrolnih skupinah. V približno 4 letih spremljanja je bila incidenca nelimfomskih malignih bolezni (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) podobna kot v splošni populaciji.

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so diagnozo nemelanomskega kožnega raka postavili pri 5 preiskovancih, ki so prejeli placebo, 10 preiskovancih, zdravljenih s 50 mg golimumaba, in 31 preiskovancih, zdravljenih s 100 mg golimumaba z naslednjima incidencama (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja: 0,36 (0,26, 0,49) skupno za golimumab in 0,87 (0,28, 2,04) za placebo.

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so diagnozo drugih malignomov poleg melanoma, nemelanomskega kožnega raka in limfoma postavili pri 5 preiskovancih, ki so prejeli placebo, 21 preiskovancih, zdravljenih s 50 mg golimumaba, in 34 preiskovancih, zdravljenih s 100 mg golimumaba z naslednjima incidencama (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja: 0,48 (0,36, 0,62) skupno za golimumab in 0,87 (0,28, 2,04) za placebo (glejte poglavje 4.4).

Prijavljeni primeri v kliničnih študijah pri bolnikih z astmo

V eksploratorni klinični študiji so bolniki s hudo persistentno astmo subkutano prejeli uvajalni odmerek golimumaba (150 % določenega terapevtskega odmerka) v tednu 0, potem pa so subkutano prejeli 200 mg golimumaba, 100 mg golimumaba ali 50 mg golimumaba na vsake 4 tedne, do 52. tedna. Poročali so o osmih malignomih v skupinah, zdravljenih z golimumabom ($n = 230$), in nobenem v skupini, ki je prejela placebo ($n = 79$). O limfomu so poročali pri 1 bolniku, o nemelanomskem kožnem raku pri 2 bolnikih in o drugih malignomih pri 5 bolnikih. Pri tem niso opazili, da bi se določena vrsta malignoma pojavljala bolj pogosto.

Med s placebom kontroliranim delom te študije je bila incidenca (95 % IZ) vseh malignomov na 100 preiskovanec-let spremljanja v skupini, ki je prejela golimumab, 3,19 (1,38, 6,28). V tej študiji je bila incidenca (95 % IZ) limfoma na 100 preiskovanec-let spremljanja v skupini, ki je prejela golimumab, 0,40 (0,01, 2,20), medtem ko je za nemelanomske vrste kožnega raka znašala 0,79 (0,10, 2,86) in 1,99 (0,64, 4,63) za druge malignome. Pri preiskovancih, ki so prejeli placebo, pa je bila incidenca (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja teh malignomov 0,00 (0,00, 2,94). Pomen tega izsledka ni znan.

Nevrološki dogodki

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so opazili večjo incidenco demielinizirajočih bolezni pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg (glejte poglavje 4.4).

Zvišanje jetrnih encimov

V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA se je pojavilo blago zvišanje vrednosti ALT (> 1 in < 3 x zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN)), in sicer v podobnih odstotkih pri bolnikih iz skupine, ki je prejela golimumab, kot pri tistih iz kontrolne skupine (22,1 % do 27,4 % bolnikov). V študijah AS in nr-aksialnega SpA je imelo blago zvišanje vrednosti ALT večje število bolnikov, zdravljenih z golimumabom (26,9 %), kot bolnikov iz kontrolne skupine (10,6 %). V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 5 let je bila incidenca blagega zvišanja vrednosti ALT pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, podobna kot pri tistih iz kontrolne skupine v študijah RA in PsA. V nadzorovanem obdobju ključnih preskušanj indukcije z golimumabom pri bolnikih z UK se je blago zvišanje ALT (> 1 in < 3 x (ZMN)) pojavilo pri podobnem deležu bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in bolnikov v kontrolni skupini (8,0 % pri prvih in 6,9 % pri drugih). V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z UK z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 2 leti je bil delež bolnikov z blagimi zvišanji ALT med vzdrževalnim delom študije UK med prejemniki golimumaba 24,7 %.

V nadzorovanem obdobju ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in AS so bila zvišanja vrednosti ALT ≥ 5 x ZMN občasna in so jih opazili več pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom (0,4 % do 0,9 %), kot pri tistih iz kontrolne skupine (0,0 %). Takšne tendence niso opazili v skupini bolnikov s PsA. V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA in AS z medianim trajanjem spremljanja bolnikov 5 let je bila incidenca zvišanja vrednosti ALT ≥ 5 x ZMN pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, podobna kot pri tistih iz kontrolne skupine. Na splošno so bila ta zvišanja asimptomatična in nenormalne vrednosti so se zmanjšale ali vrnila na normalo bodisi ob nadaljnjem zdravljenju, po ukinitvi golimumaba ali po spremembi sočasno predpisanih zdravil. V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih študije (do 1 leta) pri bolnikih z nr-aksialnim SpA niso poročali o nobenih primerih. V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj indukcije z golimumabom pri UK so se zvišanja ALT na ≥ 5 x ZMN pojavila pri podobnem deležu bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in bolnikov, ki so prejeli placebo (0,3 % pri prvih in 1,0 % pri drugih). V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z UK z medianim spremljanjem bolnikov približno 2 leti je bil delež bolnikov z zvišanji ALT na ≥ 5 x ZMN 0,8 % pri bolnikih, ki so med vzdrževalnim delom študije UK prejeli golimumab.

V okviru ključnih preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA se je pri enem bolniku (v preskušanju RA) z obstoječimi motnjami jeter, ki je med zdravljenjem z golimumabom prejel tudi druga zdravila, ki so zameglila stanje, pojavil neinfekcijski hepatitis z zlatenico s smrtnim izidom.

Vloge golimumaba kot dejavnika, ki dodatno prispeva k takemu stanju ali ga poslabša, pri tem dogodku ni mogoče izključiti.

Reakcije na mestu injiciranja

V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj je imelo 5,4 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, reakcije na mestu injiciranja, v primerjavi z 2,0 % bolnikov iz kontrolne skupine. Prisotnost protiteles proti golimumabu lahko poveča tveganje za reakcije na mestu injiciranja. Večinoma so bile reakcije na mestu injiciranja blage do zmerne, najpogostejši znak te reakcije pa je bil eritem na mestu injiciranja. Pojav reakcije na mestu injiciranja običajno ne zahteva ukinitve zdravljenja.

V kontroliranih preskušanjih faze IIb in/ali faze III pri bolnikih z RA, PsA, AS, nr-aksialnim SpA, hudo persistentno astmo in preskušanjih faze II/III pri bolnikih z UK se pri nobenem bolniku, zdravljenem z golimumabom, niso pojavile anafilaktične reakcije.

Avtoimunska protitelesa

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj je bil v času enoletnega spremljanja bolnikov izvid na protitelesa ANA na novo pozitiven pri 3,5 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in pri 2,3 % bolnikov iz kontrolne skupine (s titri 1:160 ali več). Po 1 letu spremljanja bolnikov, ki so imeli na začetku študije negativen izvid na dsDNK, je bila pogostnost pojava protiteles proti dsDNK 1,1 %.

Pediatrična populacija

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Varnost golimumaba so preučevali v študiji faze III pri 173 bolnikih s pJIA, starih od 2 do 17 let. Povprečni čas spremljanja je bil približno dve leti. V tej študiji sta bila tip in pogostnost poročenih neželenih učinkov na splošno podobna tistima iz študij RA pri odraslih.

Ulcerozni kolitis

Varnost golimumaba so preučevali v študiji faze III pri 69 bolnikih z zmernim do močno aktivnim ulceroznim kolitisom, starih 4 do 17 let. Neželeni učinki, ki so jih opažali v tej študiji, so bili skladni z ugotovljenim varnostnim profilom golimumaba pri odraslih bolnikih z ulceroznim kolitisom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).*

4.9 Preveliko odmerjanje

V klinični študiji so bolniki prejeli enkratne intravenske odmerke do 10 mg/kg in ni prišlo do toksičnosti, ki bi omejevala odmerek. V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča, da se bolnika spremlja glede kakršnih koli znakov ali simptomov neželenih učinkov in se mu nemudoma uvede ustrezno simptomatično zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α), oznaka ATC: L04AB06

Zdravilo GOBIVAZ je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>

Mehanizem delovanja

Golimumab je humano monoklonsko protitelo, ki z veliko afiniteto tvori stabilne komplekse tako s topnimi kot s transmembranskimi bioaktivnimi oblikami človeškega TNF- α , kar preprečuje vezavo TNF- α na njegove receptorje.

Farmakodinamični učinki

Vezava humanega TNF na golimumab nevtralizira ekspresijo adhezijskih molekul E-selektina, žilne celične adhezijske molekule (VCAM)-1 in medcelične adhezijske molekule (ICAM)-1 na celični površini človeških endotelijskih celic, ki jo sproži TNF- α . *In vitro* pa golimumab zavira tudi s TNF sproženo sekrecijo interleukina (IL)-6, IL-8 in spodbujevalnega faktorja za granulocitno-makrofagne kolonije (GM-CSF) iz človeških endotelijskih celic.

Opazili so tudi izboljšanje vrednosti C-reaktivnega proteina (CRP) v primerjavi s skupinami, ki so prejemale placebo. Zdravljenje z golimumab je v primerjavi s kontrolno skupino povzročilo tudi pomembno zmanjšanje serumske koncentracije IL-6, ICAM-1, matriksne metaloproteinaze (MMP)-3 in žilnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGF) glede na izhodišče. Poleg tega so bile koncentracije TNF- α zmanjšane pri bolnikih z RA in AS, koncentracije IL-8 pa so bile zmanjšane pri bolnikih s PsA. Te spremembe so opazili ob prvi oceni stanja (v 4. tednu) po prvem prejemu golimumab in so se običajno ohranjale do 24. tedna.

Klinična učinkovitost

Revmatoidni artritis pri odraslih

Učinkovitost golimumab so dokazali v treh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih in s placebom nadzorovanim študijah pri 1500 bolnikih, starih ≥ 18 let, ki so jim postavili diagnozo zmerno do močno aktivnega revmatoidnega artritisa po kriterijih Ameriškega združenja za revmatologijo (*American College of Rheumatology* - ACR) najmanj 3 mesece pred presejalnim pregledom. Ti bolniki so imeli najmanj 4 otekle in 4 boleče sklepe. Golimumab ali placebo so jim subkutano dajali na vsake 4 tedne.

V študiji GO-FORWARD so ovrednotili 444 bolnikov, ki so imeli aktivni revmatoidni artritis kljub prejetemu stalnemu odmerku MTX najmanj 15 mg/teden in pred tem niso bili zdravljeni z zaviralcem TNF. Te bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo in MTX, golimumab 50 mg in MTX, golimumab 100 mg in MTX, ali pa golimumab 100 mg in placebo. Bolniki, ki so prejeli placebo in MTX, so po 24. tednu prešli na zdravljenje z golimumabom 50 mg in MTX. V 52. tednu pa so bolnike vključili v podaljšek odprte dolgoročne študije.

V študiji GO-AFTER pa so ovrednotili 445 bolnikov, ki so se pred tem zdravili z enim ali več zaviralci TNF, t.j. adalimumabom, etanerceptom ali infliksimabom. Te bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo, golimumab 50 mg ali golimumab 100 mg. Bolnikom so dovolili, da v času študije nadaljujejo s sočasno DMARD terapijo z MTX, sulfasalazinom (SSZ) in/ali hidroksiklorokinom (HCQ). Navedeni razlogi za ukinitve predhodne terapije z zaviralci TNF so bili nezadostna učinkovitost (58 %), neprenašanje zdravila (13 %) in drugi razlogi poleg varnosti ali učinkovitosti (29 %, večinoma iz finančnih razlogov).

V študiji GO-BEFORE so ovrednotili 637 bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki še niso prejeli MTX in pred tem niso bili zdravljeni z zdravilom proti TNF. Bolnike so naključno razvrstili v več skupin: za prejetje placeba in MTX, za prejetje golimumaba 50 mg in MTX, za prejetje golimumaba 100 mg in MTX ali pa za prejetje golimumaba 100 mg in placeba. V 52. tednu so bolnike vključili v odprto, dolgoročno podaljšanje študije, v katerem so pri bolnikih, ki so prejeli placebo in MTX in so imeli najmanj en boleč ali otekel sklep, prešli na prejetje golimumaba 50 mg in MTX.

V študiji GO-FORWARD je bil primarni opazovani dogodek sestavljen iz odstotka bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu in izboljšanje rezultatov vprašalnika za oceno zdravstvenega stanja (Health Assessment Questionnaire - HAQ) v 24. tednu glede na začetek študije. V študiji GO-AFTER je bil primarni opazovani dogodek odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu. V

študiji GO-BEFORE je bil primarni opazovani dogodek sestavljen iz odstotka bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 50 v 24. tednu, in spremembe rezultata na po Sharpu modificirani lestvici van der Heijde (vdH-S) v 52. tednu glede na izhodiščne vrednosti. Poleg določitve primarnega končnega rezultata(ov) so opravili tudi dodatne ocene vpliva zdravljenja z golimumabom na znake in simptome artritisa, radiografski odziv, telesno funkcijo in z zdravjem povezano kakovost življenja.

V 104. tednu študij GO-FORWARD in GO-BEFORE ter 24. tednu študije GO-AFTER na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja golimumaba s 50 mg ali 100 mg ob sočasnem jemanju MTX. V skladu z načrtom vsake izmed študij revmatoidnega artritisa so bolniki v dolgotrajnem podaljšanju po presoji zdravnika lahko zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom golimumaba.

Znaki in simptomi

Bistveni rezultati za ACR za golimumab v odmerku 50 mg v 14., 24. in 52. tednu za GO-FORWARD, GO-AFTER in GO-BEFORE so prikazani v preglednici 3 in opisani v nadaljevanju. Odzive so opazili že ob prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi golimumaba.

V študiji GO-FORWARD med 89 preiskovanci, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je prejela 50 mg golimumaba in MTX, jih je v 104. tednu 48 še vedno prejelo to zdravljenje. Od tega je imelo v 104. tednu 40 bolnikov odziv ACR 20, 33 jih je imelo odziv ACR 50, 24 pa odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opazili od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-AFTER je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, večji pri bolnikih, ki so prejeli golimumab kot pri tistih, ki so prejeli placebo, ne glede na prijavljen razlog za ukinitve enega ali več prej uporabljenih zaviralcev TNF.

Preglednica 3

Ključni rezultati glede učinkovitosti iz nadzorovanih delov študij GO-FORWARD, GO-AFTER in GO-BEFORE

	GO-FORWARD aktiven RA kljub prejemanju metotreksata		GO-AFTER aktiven RA, ki je bil pred tem zdravljen z enim ali več zaviralci TNF		GO-BEFORE aktiven RA, predhodno še nezdravljen z MTX	
	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov						
ACR 20						
14. teden	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
24. teden	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
14. teden	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
24. teden	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
14. teden	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
24. teden	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami.

* p ≤ 0,001

NA (not applicable): ni relevantno

V študiji GO-BEFORE primarne analize pri bolnikih z zmernim do hudim revmatoidnim artritisom (skupno za skupini, ki sta prejemale golimumab 50 mg in 100 mg z MTX, v primerjavi s skupino, ki je prejela samo MTX za ACR50) v 24. tednu niso bile statistično značilne ($p = 0,053$). V 52. tednu je bil pri celotni populaciji odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR, v skupini, ki je prejela golimumab 50 mg in MTX, na splošno višji, vendar ne značilno drugačen kot v skupini, ki je prejela samo MTX (glejte preglednico 3). Izvedene so bile tudi dodatne analize pri podskupinah, ki so reprezentativne za navedeno populacijo bolnikov s hudim, aktivnim in napredujočim revmatoidnim artritisom. Na splošno se je pokazal večji učinek golimumaba 50 mg z MTX v primerjavi s samim MTX pri navedeni populaciji v primerjavi s celotno populacijo.

V študijah GO-FORWARD in GO-AFTER so opazili klinično pomembne in statistično značilne odzive na lestvici aktivnosti bolezni (Disease Activity Scale – DAS 28) ob vsaki predhodno določeni časovni točki, v 14. tednu in v 24. tednu ($p \leq 0,001$). Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela golimumab, so se pri tistih, ki so se še naprej zdravili z golimumabom, odzivi DAS 28 ohranili vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne vrednosti odzivov DAS 28 opazili od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-BEFORE so merili velik klinični odziv, ki je bil opredeljen kot ohranjanje odziva ACR 70 skozi neprekinjeno obdobje 6 mesecev. V 52. tednu je v skupini, ki je prejela golimumab 50 mg z MTX, 15 % bolnikov doseglo velik klinični odziv, v primerjavi s samo 7 % bolnikov iz skupine, ki je prejela placebo z MTX ($p = 0,018$). Med 159 preiskovanci, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je prejela golimumab 50 mg z MTX, jih je bilo v 104. tednu 96 še vedno na tem zdravljenju. Med njimi je imelo v 104. tednu 85 bolnikov odziv ACR 20, 66 bolnikov odziv ACR 50 in 53 bolnikov odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opazili od 104. do 256. tedna.

Radiografski odziv

V študiji GO-BEFORE so uporabili spremembo od začetne vrednosti rezultata vdH-S, ki je sestavljeni rezultat za strukturne okvare in na podlagi katerega radiografsko merimo število in velikost erozij v sklepih ter stopnjo zoženja sklepne špranje v rokah/zapestjih in stopalih za oceno stopnje strukturnih okvar. Ključni rezultati za uporabo golimumaba v odmerku 50 mg v 52. tednu so predstavljeni v preglednici 4.

Število bolnikov brez novih erozij ali s spremembo glede na začetne vrednosti skupnega rezultata vdH-S ≤ 0 je bilo statistično značilno večje pri skupini bolnikov, zdravljenih z golimumabom, kot pa v kontrolni skupini ($p = 0,003$). Tudi radiografski učinki, ki so jih ugotovili v 52. tednu, so se ohranili do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne radiografske učinke opazili od 104. do 256. tedna.

Preglednica 4
Radiografska srednja vrednost (SD) sprememb glede na začetne vrednosti skupnega rezultata vdH-S v 52. tednu pri celotni skupini bolnikov, vključenih v študijo GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n^a	160	159
Skupni rezultat		
Začetna vrednost	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Sprememba glede na začetno vrednost	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Rezultat za erozije		
Začetna vrednost	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Sprememba glede na začetno vrednost	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Rezultat JSN		
Začetna vrednost	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)

Sprememba glede na začetno vrednost	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**
-------------------------------------	-----------	-------------

^a n odraža randomizirane bolnike

* p = 0,015

** p = 0,044

Telesna funkcija in z zdravjem povezana kakovost življenja

Telesno funkcijo in stopnjo invalidnosti so v študijah GO-FORWARD in GO-AFTER ocenjevali kot ločena končna rezultata s pomočjo indeksa invalidnosti HAQ DI. V teh študijah so z golimumabom dosegli klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje rezultata HAQ DI glede na začetek študije v primerjavi s kontrolno skupino v 24. tednu. Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela golimumab, se je pri tistih, ki so se še naprej zdravili z golimumabom, izboljšanje rezultata na lestvici HAQ DI ohranilo vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobno izboljšanje rezultata HAQ DI opazili od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-FORWARD so pokazali klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja, merjene z oceno vprašalnika SF-36 (dela, povezanega s telesnim zdravjem) pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, v primerjavi s placebom v 24. tednu. Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela golimumab, se je pri tistih, ki so se še naprej zdravili z golimumabom, izboljšanje rezultata vprašalnika SF-36 glede telesnega zdravja ohranilo vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobno izboljšanje rezultata vprašalnika SF-36 glede telesnega zdravja opazili od 104. do 256. tedna. V študijah GO-FORWARD in GO-AFTER so opazili statistično značilno izboljšanje utrujenosti, kar so merili s funkcionalno oceno na lestvici utrujenosti pri zdravljenju kronične bolezni (FACIT-F).

Psoriatični artritis pri odraslih

Varnost in učinkovitost golimumaba so ovrednotili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji (GO-REVEAL) pri 405 odraslih bolnikih z aktivnim PsA (z ≥ 3 oteklimi sklepi in ≥ 3 bolečimi sklepi) kljub prejemanju nesteroidnih antirevmatikov (NSAID) ali terapije DMARD. Bolniki v tej študiji so imeli diagnozo psoriatičnega artritisa najmanj 6 mesecev in so imeli najmanj blago psoriatično bolezen. V študijo so bili vključeni bolniki z vsemi podvrstami psoriatičnega artritisa, vključno s poliartrikularnim artritism brez revmatoidnih vozličev (43 %), asimetričnim perifernim artritism (30 %), distalnim artritism interfalangealnih sklepov (DIP) (15 %), spondilitisom s perifernim artritism (11 %) in artritism mutilans (1 %). Prejšnje zdravljenje z zaviralci TNF pa ni bilo več dovoljeno. Bolniki so prejeli golimumab ali placebo subkutano na vsake 4 tedne. Vse bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino za placebo, golimumab v odmerku 50 mg, ali golimumab v odmerku 100 mg. Bolniki, ki so prejeli placebo, so po 24. tednu prešli na golimumab v odmerku 50 mg. V 52. tednu pa so ti bolniki vstopili v odprto, dolgoročno podaljšanje študije. Približno 48 % bolnikov je še naprej jemalo stalne odmerke metotreksata (≤ 25 mg/teden). Sočasna primarna končna opazovana dogodka sta bila odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu, in sprememba v skupni oceni vdH-S, prilagojeni za PsA, v 24. tednu glede na začetne vrednosti

V 104. tednu na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja golimumaba s 50 mg ali 100 mg. V skladu z načrtom študije so bolniki v dolgotrajnem podalšanju lahko po presoji zdravnika zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom golimumaba.

Znaki in simptomi

Ključni rezultati za 50 mg odmerek v 14. tednu in 24. tednu so prikazani v preglednici 5 in opisani v nadaljevanju.

Preglednica 5 **Ključni rezultati glede učinkovitosti iz študije GO-REVEAL**

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	113	146
Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov		
ACR 20		
14. teden	9 %	51 %
24. teden	12 %	52 %
ACR 50		
14. teden	2 %	30 %
24. teden	4 %	32 %
ACR 70		
14. teden	1 %	12 %
24. teden	1 %	19 %
PASI^b 75^c		
14. teden	3 %	40 %
24. teden	1 %	56 %

* p < 0,05 za vse primerjave

^a n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami

^b Indeks površine psoriaze in jakosti bolezni (PASI)

^c Na podlagi podskupine bolnikov z ≥ 3 % prizadete telesne površine (BSA) na začetku študije, 79 bolnikov (69,9 %) v skupini za prejemanje placeba in 109 (74,3 %) v skupini za prejemanje golimumaba v odmerku 50 mg.

Odziv so opazili že pri prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi golimumaba. Podobne odzive ACR 20 v 14. tednu so opazili pri bolnikih s podvrstami psoriatičnega artritisa, t.j. pri poliartikularnem artritisu brez revmatoidnih vozličev in pri asimetričnem perifernem artritisu. Število bolnikov z drugimi podvrstami psoriatičnega artritisa pa je bilo premajhno, da bi omogočilo smiselno oceno. Odzivi, ki so jih opazili v skupini bolnikov, zdravljenih z golimumabom, so bili podobni kot pri bolnikih, ki so sočasno prejeli MTX oziroma ga niso prejeli. Od 146 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni v skupino za prejemanje golimumaba v odmerku 50 mg, jih je bilo v 104. tednu 70 še vedno na tem zdravljenju. Od teh 70 bolnikov jih je imelo 64 odziv ACR 20, 46 odziv ACR 50 in 31 odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opazili od 104. do 256. tedna.

Statistično značilen odziv na zdravljenje, merjen z DAS28, so opazili tudi v 14. in 24. tednu (p < 0,05).

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so v 24. tednu opazili izboljšanje parametrov periferne aktivnosti psoriatičnega artritisa (npr. števila oteklih sklepov, števila bolečih oziroma občutljivih sklepov, daktilitisa in entezitisa). Zdravljenje z golimumabom je vodilo do bistvenega izboljšanja telesne funkcije, ki so jo ocenili z vprašalnikom HAQ DI, pa tudi do bistvenega izboljšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja, ki so jo izmerili z rezultati za telesno in duševno komponento vprašalnika SF-36. Pri bolnikih, ki so se ves čas zdravili z golimumabom, odkar so bili v to skupino naključno razvrščeni na začetku študije, so se vrednosti odzivov DAS28 in HAQ DI ohranjale vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne vrednosti odzivov DAS 28 in rezultatov HAQ DI opazili od 104. do 256. tedna.

Radiografski odziv

Strukturne okvare v obojem - v dlaneh in stopalih - so ocenjevali z rentgenskim slikanjem na podlagi sprememb v oceni vdH-S, prilagojeni za PsA z dodatkom distalnih interfalangealnih sklepov roke, v primerjavi z začetnimi vrednostmi.

Zdravljenje z golimumabom v odmerku 50 mg je zmanjšalo hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov v primerjavi s placebom v 24. tednu. To so merili na podlagi sprememb v skupni modificirani oceni vdH-S glede na začetne vrednosti (v skupini za prejemanje placeba je srednja vrednost ocene $\pm$ SD znašala $0,27 \pm 1,3$, v primerjavi z $-0,16 \pm 1,3$ v skupini za prejemanje golimumaba; p = 0,011). Od 146 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni v skupino za prejemanje golimumaba v odmerku 50 mg, so bili rentgenski podatki za 52. teden na voljo pri 126 bolnikih, od katerih jih 77 % ni kazalo nikakršnega napredovanja bolezni v primerjavi z začetnimi vrednostmi. V 104. tednu pa so bili

rentgenski podatki na voljo za 114 bolnikov in 77 % jih ni kazalo nikakršnega napredovanja bolezni v primerjavi z začetnimi vrednostmi. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, se pri podobnem odstotku bolnikov od 104. do 256. tedna ni pokazalo nobeno poslabšanje bolezni glede na začetno stanje.

Aksialni spondiloartritis pri odraslih

Ankilozirajoči spondilitis pri odraslih

Varnost in učinkovitost golimumaba so ovrednotili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji (GO-RAISE) pri 356 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (opredeljenim z Bathovim indeksom aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI) ≥ 4 in VAS za skupno jakost bolečin v hrbtu ≥ 4 na lestvici od 0 do 10 cm). Bolniki, ki so bili vključeni v to študijo, so imeli aktivno bolezen kljub obstoječemu ali prejšnjemu zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatiki ali terapijo DMARD in se pred tem niso zdravili z zaviralci TNF. Golimumab ali placebo so jim dajali subkutano na vsake 4 tedne. Te bolnike so naključno razporedili v skupine za prejetje placeba, golimumaba 50 mg ali golimumaba 100 mg in so jim dovolili nadaljevati s sočasno terapijo DMARD (MTX, sulfasalazin in/ali hidroklorokin). Primarni končni rezultat je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ASAS 20 na lestvici študijske skupine za oceno ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group - ASAS) v 14. tednu. S placebom nadzorovani podatki o učinkovitosti zdravlila so bili zbrani in analizirani za čas do 24. tedna.

Bistveni rezultati za 50 mg odmerke so prikazani v preglednici 6 in opisani v nadaljevanju. V 24. tednu na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja golimumaba s 50 mg ali 100 mg. V skladu z načrtom študije, so bolniki v dolgotrajnem podaljšanju po presoji zdravnika lahko zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom golimumaba.

Preglednica 6
Ključni rezultati glede učinkovitosti iz študije GO-RAISE

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	78	138
Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov		
ASAS 20		
14. teden	22 %	59 %
24. teden	23 %	56 %
ASAS 40		
14. teden	15 %	45 %
24. teden	15 %	44 %
ASAS 5/6		
14. teden	8 %	50 %
24. teden	13 %	49 %

* $p \leq 0,001$ za vse primerjave

^a n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami

Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podoben delež bolnikov z odzivom ASAS 20 in ASAS 40 opažali od 24. do 256. tedna.

V 14. in 24. tednu so opazili tudi statistično značilne odzive glede BASDAI 50, 70 in 90 ($p \leq 0,017$). Izboljšanje bistvenih meril aktivnosti bolezni so opazili že ob prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi golimumaba in se je ohranjalo v času do 24. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podoben delež spremembe odziva BASDAI glede na začetno vrednost opažali od 24. do 256. tedna. Pri bolnikih so ugotovili enako učinkovitost ne glede na uporabo terapije DMARD (MTX, sulfasalazin in/ali hidroklorokin), izvid antigena HLA-B27 ali vrednosti CRP na začetku študije, ki so jih določili na podlagi odziva ASAS 20 v 14. tednu.

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, se signifikantno izboljšanje telesne funkcije glede na BASFI kažejo v času 14. in 24. tedna. Tudi z zdravjem povezana kakovost življenja, merjena s telesno komponento rezultata SF-36, se je bistveno izboljšala v 14. in 24. tednu. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobno izboljšanje telesne funkcije in z zdravjem povezane kakovosti življenja opazili od 24. do 256. tedna.

Neradiografski aksialni spondiloartritis pri odraslih

GO-AHEAD

Varnost in učinkovitost golimumaba so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (GO-AHEAD) pri 197 odraslih bolnikih s hudim aktivnim nr-aksialnim SpA (opredeljenih kot tisti bolniki, ki so izpolnjevali razvrstitvena merila ASAS za aksialni spondiloartritis, vendar niso izpolnjevali modificiranih newyorških meril za AS). Bolniki, vključeni v to študijo, so imeli aktivno bolezen (opredeljeno z BASDAI ≥ 4 in oceno vseh bolečin v hrbtu na vizualni analogni skali (VAS) ≥ 4 , vsako na lestvici od 0 do 10 cm) kljub trenutnemu ali predhodnemu zdravljenju z NSAID ter se predhodno niso zdravili z nobenim biološkim zdravilom, vključno z zdravili proti TNF. Bolnike so randomizirali v placebo skupino in skupino, ki je prejela golimumab 50 mg subkutano vsake 4 tedne. V 16. tednu so bolniki vstopili v obdobje odprtega zdravljenja, v katerem so vsi bolniki prejeli 50 mg golimumaba subkutano vsake 4 tedne do 48. tedna z ocenjevanjem učinkovitosti do 52. tedna in spremljanjem varnosti do 60. tedna. Približno 93 % bolnikov, ki so prejeli golimumab na začetku obdobja odprtega zdravljenja v podaljšanju študije (16. teden), je nadaljevalo zdravljenje do konca študije (52. teden). Analize so bile narejene za obe populaciji: populacijo vseh zdravljenih (*All Treated* - AT, N = 197) in populacijo z objektivnimi znaki vnetja (*Objective Signs of Inflammation* - OSI, N = 158, opredeljeni z zvišanjem CRP in/ali dokazi sakroiliitisa na MRI v izhodišču).

S placebom nadzorovane podatke o učinkovitosti so zbirali in analizirali za obdobje do 16 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so v 16. tednu dosegli odziv ASAS 20. Ključni rezultati so prikazani v preglednici 7 in opisani spodaj.

Preglednica 7
Ključni izidi učinkovitosti v študiji GO-AHEAD v 16. tednu

Izboljšanje znakov in simptomov				
	Populacija vseh zdravljenih (AT)		Populacija z objektivnimi znaki vnetja (OSI)	
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Odzivni, % bolnikov				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS delna remisija	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Zavrto vnetje v sakroiliakalnih (SI) sklepkih, merjeno z MRI				
	Placebo	Golimumaba 50 mg	Placebo	Golimumaba 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Povprečna sprememba seštevka SPARCC ^d MRI v sakroiliakalnih sklepkih	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n odraža randomizirane in zdravljene bolnike

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

^c n pomeni število bolnikov s podatki MRI v izhodišču in 16. tednu

^d SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* - Kanadski konzorcij za raziskovanje spondilartritisa)

** $p < 0,0001$ za primerjave golimumaba s placebom

* $p < 0,05$ za primerjave golimumaba s placebom

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom 50 mg, so v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, v 16. tednu ugotovili statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov hudega aktivnega nr-aksialnega SpA (preglednica 6). Izboljšanja so opazili tekom prvega ocenjevanja (4. teden) po prvi uporabi golimumaba. Rezultat SPARCC, merjen z MRI, je v 16. tednu pokazal statistično značilno zmanjšanje vnetja SI sklepov pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom 50 mg, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (preglednica 6). Tudi bolečine, ocenjene z VAS za vse bolečine v hrbtu in za nočne bolečine v hrbtu, ter aktivnost bolezni, merjena z ASDAS-C, so se pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom 50 mg, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, od izhodišča do 16. tedna statistično značilno izboljšale ($p < 0,0001$).

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom 50 mg, so v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, dokazali statistično značilno izboljšanje gibljivosti hrbtenice, merjene z BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*), in telesne funkcije, merjene z BASFI ($p < 0,0001$). Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, je bilo značilno več izboljšanj z zdravjem povezane kakovosti življenja, ocenjene z ASQoL, EQ-5D ter telesno in duševno komponento SF-36, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Prav tako je bilo v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, značilno več izboljšanj v produktivnosti, ocenjene z večjim zmanjšanjem splošne nezmožnosti za delo in aktivnosti, kar so ocenili z vprašalnikom WPAI.

Za vse zgoraj opisane opazovane dogodke so bili v 16. tednu rezultati statistično značilni tudi v populaciji OSI.

Pri obeh populacijah, AT in OSI, so se izboljšanja znakov in simptomov, gibljivosti hrbtenice, telesne funkcije, kakovosti življenja in produktivnosti, ki so jih opazili v 16. tednu pri bolnikih, ki so se zdravili z golimumabom 50 mg, nadaljevala tudi pri tistih, ki so ostali v študiji v 52. tednu.

GO-BACK

Učinkovitost in varnost nadaljnjega zdravljenja z golimumabom (s polno ali zmanjšano pogostnostjo odmerjanja) v primerjavi s prenehanjem zdravljenja so ocenili pri odraslih bolnikih (starih od 18 do 45 let) z aktivnim nr-aksialnim SpA, ki so dosegli trajno remisijo med 10-mesečnim odprtim zdravljenjem z golimumabom vsak mesec (GO-BACK). Primerni bolniki (ki so do 4. meseca dosegli klinični odziv ter so imeli 7. in 10. mesec neaktivno bolezen [ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score $< 1,3$]), ki so vstopili v dvojno slepo fazo prenehanja zdravljenja, so bili randomizirani na nadaljnje zdravljenje z golimumabom vsak mesec (polna shema zdravljenja, $N = 63$), na nadaljnje zdravljenje z golimumabom na 2 meseca (shema zmanjšane zdravljenja, $N = 63$) ali na prejetje placeba vsak mesec (prenehanje zdravljenja, $N = 62$) za obdobje do približno 12 mesecev.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona aktivnosti bolezni. Bolnikom, pri katerih se je pojavil ponoven zagon bolezni, tj. so imeli na 2 zaporednih pregledih obakrat bodisi absolutno vrednost ASDAS $\geq 2,1$ bodisi povečano vrednost po prenehanju zdravljenja za $\geq 1,1$ glede na 10. mesec (konec obdobja odprtega zdravljenja), so v odprti fazi ponovnega zdravljenja znova uvedli golimumab vsak mesec za ugotovitev kliničnega odziva.

Klinični odziv po prenehanju dvojno slepega zdravljenja

Med 188 bolniki z neaktivno boleznijo, ki so prejeli vsaj en odmerek iz sheme dvojno slepega zdravljenja, je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona bolezni značilno ($p < 0,001$) večji med tistimi, ki so nadaljevali zdravljenje z golimumabom po shemi polnega (84,1 %) ali zmanjšane (68,3 %) zdravljenja, kot med tistimi, ki so prenehali prejemati zdravilo (33,9 %) (preglednica 8).

Preglednica 8

Analiza deleža udeležencev brez ponovnega zagona bolezni^a Populacija celotnega nabora za analizo (2. obdobje – dvojno slepo)

			Razlika v % v primerjavi s placebom
--	--	--	-------------------------------------

Zdravljenje	n/N	%	Ocena (95 % IZ) ^b	Vrednost p ^b
GLM s.c. vsak mesec	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM s.c. na 2 meseca	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
placebo	21/62	33,9		

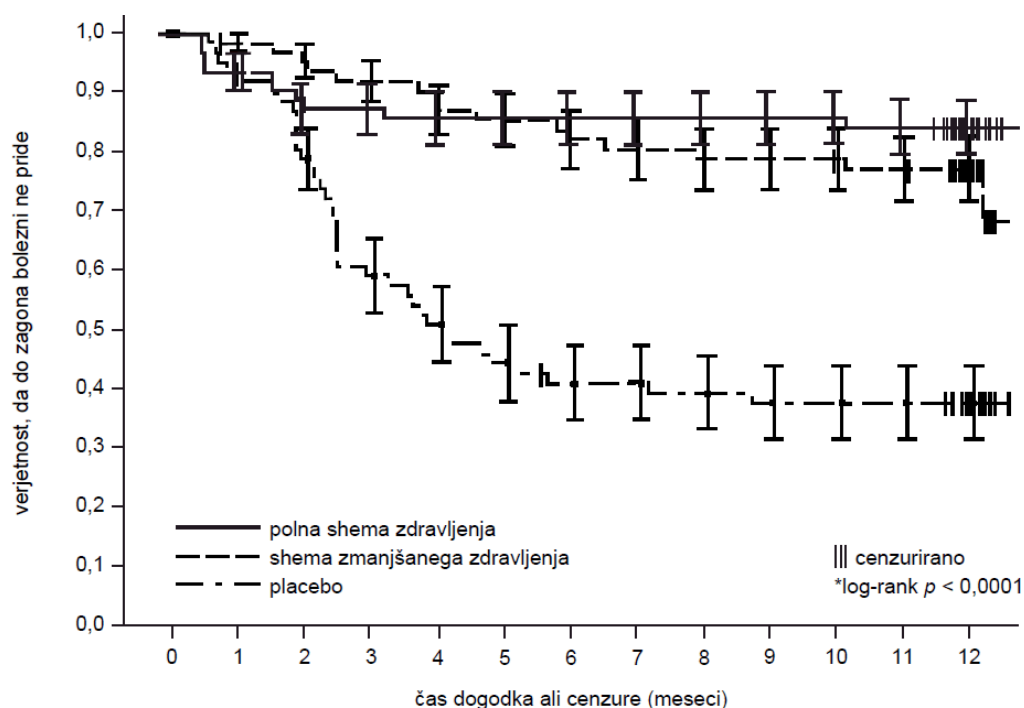
Celotni nabor za analizo vključuje vse randomizirane udeležence, ki so v 1. obdobju dosegli neaktivno bolezen in so prejeli vsaj en odmerek zdravljenja iz slepe študije.

^c Opredeljeno kot ocena ASDAS, ki je na 2 zaporednih obiskih znašala obakrat absolutno $\geq 2,1$ ali pa je bila po prenehanju zdravljenja za $\geq 1,1$ večja kot 10. mesec (23. obisk).

^d Stopnja napake tipa I zaradi primerjave več zdravljenj (GLM (Generalized linear models) s.c. enkrat na mesec v primerjavi s placebom ter GLM s.c. na 2 meseca v primerjavi s placebom) je bila nadzorovana z uporabo zaporednega (postopno zniževanje) postopka testiranja. Izračunano na podlagi stratificirane metode Miettinen in Nurminen z vrednostjo CRP (> 6 mg/l ali ≤ 6 mg/l) kot stratifikacijskim dejavnikom. Udeleženci, ki so 2. obdobje prekinili predčasno in pred "ponovnim zagonom bolezni", bodo obravnavani kot udeleženci s "ponovnim zagonom bolezni".

N = celotno število udeležencev, n = število udeležencev brez ponovnega zagona bolezni, GLM = golimumab, s.c. = subkutano.

Razlika v času do prvega ponovnega zagona bolezni med skupino, ki je prenehala z zdravljenjem, ter obema skupinama z golimumabom je prikazana na sliki 1 (log-rank $p < 0,0001$ za vsako od obeh primerjav). V skupini s placebom so se ponovni zagoni bolezni začeli približno 2 meseca po prenehanju uporabe golimumaba, večina pa se jih je pojavila v 4 mesecih po prenehanju zdravljenja (slika 1). Slika 1: Kaplan-Meierjeva analiza časa do prvega ponovnega zagona bolezni



udeleženci s tveganjem

GLM vsak mesec	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM na 2 meseca	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	19
placebo	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	10

*Opazovani dogodek ni prilagojen za multipliciteto. Stratificirano glede na vrednost CRP (> 6 mg/l ali ≤ 6 mg/l). Ponovni zagon bolezni je bil opredeljen kot ocena ASDAS, ki je na 2 zaporednih obiskih znašala obakrat absolutno $\geq 2,1$ ali pa je bila po prenehanju zdravljenja za $\geq 1,1$ večja kot 10. mesec (23. obisk). Udeleženci brez ponovnega zagona bolezni so bili cenzurirani v času prekinitve ali 13. mesec 2. obdobja dvojno slepega zdravljenja. Začetek 2. obdobja predstavlja 1. dan Kaplan-Meierjeve analize za celoten nabor za analizo.

Klinični odziv na ponovno zdravljenje ponovnega zagona bolezni

Klinični odziv je bil opredeljen kot izboljšanje ocene BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease

Activity Index) za ≥ 2 ali ≥ 50 % glede na povprečje 2 zaporednih ocen BASDAI, pripisanih ponovnemu zagonu bolezni. Od 53 udeležencev v shemah z zmanjšanim odmerjanjem ali prenehanjem zdravljenja, ki so imeli potrjen ponovni zagon bolezni, jih je 51 (96,2 %) doseglo klinični odziv na golimumab v prvih 3 mesecih ponovnega zdravljenja, čeprav je manj bolnikov (71,7 %) odziv ohranilo vse 3 mesece.

Ulcerozni kolitis pri odraslih

Učinkovitost golimumaba so ocenili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah pri odraslih bolnikih.

V indukcijski študiji (*PURSUIT-Induction*) so ocenili bolnike z zmerno do zelo aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12; endoskopska delna ocena ≥ 2), ki so se nezadostno odzvali na konvencionalne načine zdravljenja, jih niso prenašali ali so bili odvisni od kortikosteroidov. V delu študije, namenjenemu potrditvi odmerka, so 761 bolnikov randomizirali na eno od treh shem: 400 mg golimumaba subkutano v tednu 0 in 200 mg v 2. tednu, 200 mg golimumaba subkutano v tednu 0 in 100 mg v 2. tednu ali placebo subkutano v tednih 0 in 2. Dovoljeni so bili sočasni ustaljeni odmerki peroralnih aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulatorjev. V tej študiji so ocenili učinkovitost golimumaba do 6. tedna.

Rezultati vzdrževalne študije (*PURSUIT-Maintenance*) so temeljili na oceni 456 bolnikov, ki so med predhodno indukcijo z golimumabom dosegli klinični odziv. Bolnike so randomizirali tako, da so prejeli 50 mg golimumaba, 100 mg golimumaba ali placebo subkutano vsake 4 tedne. Dovoljeni so bili sočasni ustaljeni odmerki peroralnih aminosalicilatov in/ali imunomodulatorjev. Odmerke kortikosteroidov je bilo treba postopoma zmanjšati ob začetku vzdrževalne študije. V tej študiji so ocenili učinkovitost golimumaba do 54. tedna. Bolniki, ki so do 54. tedna zaključili vzdrževalno študijo, so nadaljevali z zdravljenjem v podaljšanju študije, kjer so ocenili učinkovitost do 216. tedna. Ocena učinkovitosti v podaljšanju študije je temeljila na spremembah glede uporabe kortikosteroidov, zdravnikovi splošni oceni (PGA - *Physician's Global Assessment*) aktivnosti bolezni ter izboljšanju kakovosti življenja, merjenim z vprašalnikom IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Preglednica 9
Ključni izidi učinkovitosti iz študij PURSUIT - Induction in PURSUIT - Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Odstotek bolnikov			
Bolniki s kliničnim odzivom v 6. tednu ^a	30 %	51 %**	
Bolniki v klinični remisiji v 6. tednu ^b	6 %	18 %**	
Bolniki z zacelitvijo sluznice v 6. tednu ^c	29 %	42 %*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 100 mg N = 151
Odstotek bolnikov			
Vzdrževanje odziva (bolniki s kliničnim odzivom do 54. tedna) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Trajna remisija (bolniki v klinični remisiji tako v 30. tednu kot v 54. tednu) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

N = število bolnikov

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

^a Opredeljeno kot zmanjšanje ocene Mayo za ≥ 30 % in ≥ 3 točke v primerjavi z izhodiščem ob hkratnem zmanjšanju ocene rektalne krvavitve za ≥ 1 ali ob hkratni oceni rektalne krvavitve 0 ali 1.

^b Opredeljeno kot ocena Mayo ≤ 2 točki, pri čemer nobena posamezna delna ocena ni > 1 .

^c Opredeljeno kot 0 ali 1 na endoskopskem delu ocene Mayo.

- ^d Samo indukcija z golimumabom.
- ^e Aktivnost ulceroznega kolitisa so ocenili z oceno Mayo na 4 tedne (izgubo odziva so potrdili endoskopsko). Bolnik, ki je ohranjal odziv, je bil torej v stanju neprekinjenega kliničnega odziva ob vsakem ocenjevanju do 54. tedna.
- ^f Da je bolnik dosegel trajno remisijo, je moral biti v remisiji tako v 30. tednu kot v 54. tednu (in brez potrjene izgube odziva kadar koli do 54. tedna).
- ^g Med bolniki, lažjimi od 80 kg, je imel trajno klinično remisijo večji delež tistih bolnikov, ki so prejeli vzdrževalno zdravljenje s 50 mg, kot bolnikov, ki so prejeli placebo.

Trajno zacelitev sluznice (zaceljena sluznica v 30. in 54. tednu) je doseglo več bolnikov, ki so prejeli golimumab, tako prejemnikov odmerka 50 mg (42 %, nominalna vrednost $p < 0,05$) kot prejemnikov odmerka 100 mg (42 %, vrednost $p < 0,005$), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (27 %).

Med 54 % bolnikov (247/456), ki so na začetku študije PURSUIT-Maintenance sočasno prejeli kortikosteroide, je bil delež bolnikov, ki se jim je klinični odziv ohranil do 54. tedna in v tem tednu niso sočasno prejeli kortikosteroidov, večji v skupini s 50 mg (38 %, 30/78) in skupini s 100 mg (30 %, 25/82) kot v skupini, ki je prejela placebo (21 %, 18/87). Delež bolnikov, ki do 54. tedna niso več uporabljali kortikosteroidov, je bil večji v skupini s 50 mg (41 %, 32/78) in v skupini s 100 mg (33 %, 27/82) kot v skupini, ki je prejela placebo (22 %, 19/87). Med bolniki, ki so bili vključeni v podaljšano študijo, se je delež tistih, ki niso uporabljali kortikosteroidov, v splošnem ohranil do 216. tedna.

Bolniki, ki v študijah PURSUIT-Induction v 6. tednu niso dosegli kliničnega odziva, so v študiji PURSUIT-Maintenance prejeli 100 mg golimumaba vsake 4 tedne. V 14. tednu je 28 % teh bolnikov doseglo odziv, opredeljen z delno oceno Mayo (zmanjšanje za ≥ 3 točke v primerjavi z začetkom indukcije). V 54. tednu so bili klinični izidi, ki so jih opazili pri teh bolnikih, podobni kliničnim izidom, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so dosegli klinični odziv v 6. tednu.

V 6. tednu je golimumaba v primerjavi z izhodiščem značilno izboljšalo kakovost življenja, merjeno s spremembo za bolezen specifične ocene vprašalnika IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). Med bolniki, ki so prejeli vzdrževalno zdravljenje z golimumabom, se je izboljšanje kakovosti življenja, merjeno z IBDQ, ohranilo do 54. tedna.

Približno 63 % bolnikov, ki so prejeli golimumab na začetku podaljšanja študije (56. teden), je nadaljevalo zdravljenje do konca študije (zadnji odmerek golimumaba v 212. tednu).

Pediatrična populacija

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Varnost in učinkovitost golimumaba so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji odtegnitve zdravila (GO-KIDS) pri 173 otrocih (starih od 2 do 17 let) z aktivnim pJIA z vsaj 5 aktivno prizadetimi sklepi in nezadostnim odzivom na MTX. V študijo so bili vključeni otroci s poliartritisom s pozitivnim ali negativnim revmatoidnim faktorjem, razširjen oligoartritis, juvenilni psoriatični artritis ali sistemski JIA brez trenutnih sistemskih simptomov). Izhodiščno mediano število aktivno prizadetih sklepov je bilo 12, mediana CRP pa 0,17 mg/dl.

Prvi del študije je obsegal 16-tedensko odprto fazo, v kateri je 173 vključenih otrok prejelo 30 mg/m² (največ 50 mg) golimumaba subkutano vsake 4 tedne v kombinaciji z MTX. 154 otrok, ki so v 16. tednu dosegli odziv ACR Ped 30, so vključili v drugi del študije, in sicer v randomizirano fazo odtegnitve zdravila, v kateri so vsake 4 tedne prejeli 30 mg/m² (največ 50 mg) golimumaba in MTX ali placebo in MTX. Po ponovnem zagonu bolezni so otroci prejeli 30 mg/m² (največ 50 mg) golimumaba in MTX. V 48. tednu so otroke vključili v dolgoročno podaljšano študijo.

V tej študiji so otroci že od 4. tedna pokazali odzive ACR Ped 30, 50, 70 in 90.

V 16. tednu je imelo 87 % otrok odziv ACR Ped 30, 79 % otrok odziv ACR Ped 50, 66 % otrok odziv ACR Ped 70 in 36 % otrok odziv ACR Ped 90. V 16. tednu je imelo 34 % otrok neaktivno bolezen, kar

je pomenilo, da je zanje veljalo vse od naštetega v nadaljevanju: odsotnost sklepov z aktivnim artritisom; odsotnost zvišane telesne temperature, izpuščajev, serozitisa, splenomegalije, hepatomegalije ali generalizirane limfadenopatije povezane z JIA; brez aktivnega uveitisa; normalne vrednosti ESR (< 20 mm/uro) ali CRP ($< 1,0$ mg/dl); splošna ocena aktivnosti bolezni s strani zdravnika (≤ 5 mm glede na VAS); trajanje jutranje okorelosti < 15 minut.

V 16. tednu se je pri vseh komponentah ACR Ped pokazalo klinično pomembno izboljšanje glede na izhodiščno vrednost (glejte preglednico 10).

Preglednica 10
Izboljšanje komponent ACR Ped glede na izhodiščno vrednost v 16. tednu^a

	Mediani odstotek izboljšanja
	Golimumab 30 mg/m ² n ^b = 173
Zdravnikova splošna ocena aktivnosti bolezni (VAS ^c 0- 10 cm)	88 %
Bolnikova ali starševa splošna ocena počutja (VAS 0-10 cm)	67 %
Število aktivno prizadetih sklepov	92 %
Število sklepov z omejenim obsegom gibljivosti	80 %
Telesna funkcija po CHAQ ^d	50 %
ESR (mm/h) ^e	33 %

^a izhodišče = teden 0

^b "n": število vključenih bolnikov

^c VAS (Visual Analogue Scale): vizualna analogna skala

^d CHAQ (Child Health Assessment Questionnaire): vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja otrok

^e ESR (erythrocyte sedimentation rate) (mm/h): hitrost sedimentacije eritrocitov (milimetri na uro)

Primarni opazovani dogodek, opredeljen kot delež otrok z odzivom ACR Ped 30 v 16. tednu ter brez ponovnega zagona bolezni med 16. in 48. tednom, ni bil dosežen. Pri večini otrok med 16. in 48. tednom ni prišlo do ponovnega zagona bolezni (59 % v skupini, ki je prejela golimumab in MTX ter 53 % v skupini, ki je prejela placebo in MTX; $p = 0,41$).

Analize primarnega opazovanega dogodka pri vnaprej določeni podskupini glede na izhodiščni CRP (≥ 1 mg/dl v primerjavi z < 1 mg/dl) so med osebami z izhodiščnim CRP ≥ 1 mg/dl pokazale višjo stopnjo ponovnega zagona bolezni pri tistih, zdravljenih s placebom in MTX (87 %), v primerjavi s tistimi, zdravljenimi z golimumabom in MTX (40 %) ($p = 0,0068$).

V 48. tednu je 53 % otrok iz skupine, ki je prejela golimumab in MTX, in 55 % otrok iz skupine, ki je prejela placebo in MTX, doseglo odziv ACR Ped 30; 40 % otrok iz skupine, ki je prejela golimumab in MTX, in 28 % otrok iz skupine, ki je prejela placebo in MTX, je doseglo neaktivno bolezen.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost golimumaba so ocenili v multicentrični, odprti študiji faze III (PURSUIT 2), ki je bila zasnovana za vključitev otrok, starih 2 do 17 let z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom, opredeljeno kot izhodiščna skupna ocena Mayo od 6 do vključno 12 in endoskopsko delno oceno ≥ 2 . Otroci, ki so bili že izpostavljeni zaviralcem TNF- α , niso bili primerni za sodelovanje v študiji. Od 69 preiskovancev jih je večina (97,1 %) prejela zdravila za ulcerozni kolitis (kortikosteroide, imunomodulatorje in/ali 5-aminosalicilno kislino); 52,2 % preiskovancev je prejelo kortikosteroide in 88,4 % jih je prejelo peroralno 5-aminosalicilno kislino. Povprečna starost preiskovancev je bila 13,4 leta (od 4 do 17 let). 53,6 % (37) preiskovancev je bilo ženskega spola. Povprečna telesna masa je bila 52,4 kg (od 16 do 107 kg). Izhodiščne karakteristike bolezni za celotno populacijo bolnikov, ki je prejela golimumab, so bile reprezentativne tudi za pediatrične bolnike z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom.

V indukcijski fazi (od tedna 0 do 6. tedna) so otroci prejeli golimumab subkutano v odmerku na osnovi telesne mase v tednu 0 in 2. tednu. Otroci s telesno maso ≥ 45 kg so prejeli fiksni indukcijski

odmerek 200 mg subkutano v tednu 0 in 100 mg v 2. tednu. Otroci s telesno maso < 45 kg so prejeli indukcijski odmerek, prilagojen na telesno površino, 120 mg/m² subkutano (do največ 200 mg) v tednu 0 in 60 mg/m² subkutano (do največ 100 mg) v 2. tednu. V 6. tednu so pri otrocih ocenili varnost in učinkovitost zdravljenja.

V vzdrževalni fazi (od 6. do 54. tedna) so otroci, ki so dosegli klinični odziv na golimumab (zmanjšanje skupne ocene Mayo od izhodiščne vrednosti za $\geq 30\%$ in za ≥ 3 točke skupaj z bodisi zmanjšanjem delne ocene krvavitve iz danke od izhodiščne vrednosti za ≥ 1 ali z delno oceno krvavitve iz danke 0 ali 1 po oceni lokalnega pregleda izvidov endoskopije), še naprej prejeli golimumab subkutano v odmerku 100 mg (otroci s telesno maso ≥ 45 kg) ali 60 mg/m² (otroci s telesno maso < 45 kg) vsake 4 tedne do konca 50. tedna. Otroci, ki niso dosegli kliničnega odziva v 6. tednu, so lahko prejeli dodatna odmerka v 6. in 10. tednu, v 14. tednu pa so ocenili njihov odziv in se glede na to odločili, ali bodo ti otroci še naprej prejeli golimumab vsake 4 tedne do 50. tedna. Od 41 otrok, ki so vstopili v vzdrževalno fazo, jih je 39 ostalo v študiji do 54. tedna (kar zadošča za določanje učinkovitosti glede na skupno oceno Mayo).

Primarni opazovani dogodek je bila klinična remisija glede na oceno Mayo in je bila opredeljena kot ocena Mayo ≤ 2 točki, pri čemer nobena posamezna delna ocena ni > 1 (na osnovi endoskopske delne ocene Mayo po presoji lokalnega zdravnika endoskopista). Klinično remisijo v 6. tednu so opažali pri skupaj 22 otrocih (31,9 %). Od otrok s kliničnim odzivom v 6. tednu jih je bilo v 54. tednu v klinični remisiji še 31,7 %.

Preglednica 11
Ključni rezultati glede učinkovitosti iz študij PURSUIT 2 – Induction in
PURSUIT 2 – Maintenance

PURSUIT 2 – Induction	
Primarni opazovani dogodek	Golimumab N=69
Osebe v klinični remisiji glede na oceno Mayo v 6. tednu ^a	22 (31,9%)
Glavni sekundarni opazovani dogodki	
Osebe s kliničnim odzivom v 6. tednu ^b	39 (56,5%)
Osebe z endoskopskim celjenjem v 6. tednu ^c	28 (40,6%)
PURSUIT 2 – Maintenance	
Glavni sekundarni opazovani dogodki	Golimumab N=41
Osebe v klinični remisiji glede na oceno Mayo v 54. tednu ^{a,c}	13 (31,7%)
Osebe z endoskopskim celjenjem v 54. tednu ^c	15 (36,6%)
Osebe v klinični remisiji glede na oceno Mayo v 54. tednu iz skupine oseb, ki so bile v klinični remisiji v 6. tednu ^{a,d,e}	12 (54,5%)

N = število bolnikov

^a Klinična remisija je opredeljena kot ocena Mayo ≤ 2 točki, pri čemer nobena posamezna delna ocena ni > 1.

^b Klinični odziv je opredeljen kot zmanjšanje ocene Mayo od izhodiščne za $\geq 30\%$ in ≥ 3 točke skupaj z bodisi zmanjšanjem delne ocene krvavitve iz danke od izhodiščne vrednosti za ≥ 1 točko ali z delno oceno krvavitve iz danke 0 ali 1.

^c Endoskopsko celjenje je opredeljeno kot endoskopska delna ocena 0 ali 1 na osnovi lokalne izvedbe endoskopije.

^d Imenovalce tega razmerja je število oseb, ki so bile v klinični remisiji v 6. tednu.

^e Za osebe, ki niso pridobile endoskopske ocene v 54. tednu, je veljalo, da niso v klinični remisiji..

Imunogenost

Med zdravljenjem z golimumabom se lahko razvijejo protitelesa proti golimumabu. Nastanek protiteles proti golimumabu je lahko povezan z zmanjšano sistemsko izpostavljenostjo golimumabu, vendar ni bila ugotovljena nobena očitna korelacija med razvojem protiteles in učinkovitostjo. Prisotnost protiteles proti golimumabu lahko poveča možnost za reakcijo na mestu vboda (glejte poglavje 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem subkutanem injiciranju golimumaba zdravim preiskovancem ali bolnikom z revmatoidnim artritisom je bila mediana vrednost časa do dosega največje serumske koncentracije zdravila ($t_{\max}$) od 2 do 6 dni. S subkutanim injiciranjem 50 mg golimumaba zdravim preiskovancem so dosegli srednjo vrednost $\pm$ standardno deviacijo največje serumske koncentracije zdravila ($C_{\max}$) $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

Po enkratni subkutani injekciji 100 mg zdravila je bila absorpcija golimumaba podobna ne glede na to, ali je bilo zdravilo injicirano v nadlaht, trebuh ali stegno, srednja vrednost absolutne biološke uporabnosti pa je bila 51 %. Ker je imel golimumab po subkutani uporabi približno odmerku sorazmerno farmakokinetiko, je pričakovati podobno absolutno biološko uporabnost tudi po 50 mg ali 200 mg odmerku.

Porazdelitev

Po enkratnem intravenskem odmerku zdravila je bila vrednost njegovega srednjega porazdelitvenega volumna $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Izločanje

Sistemi očistek golimumaba so ocenili na $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/dan/kg}$. Vrednost končne razpolovne dobe zdravila so ocenili na približno 12 ± 3 dni pri zdravih preiskovancih, podobne vrednosti pa so dobili tudi pri bolnikih z RA, PsA, AS ali UK.

Ko so bolnikom z RA, PsA ali AS subkutano injicirali 50 mg golimumaba na vsake 4 tedne, so njegove serumske koncentracije dosegle stanje dinamičnega ravnovesja do 12. tedna. Pri sočasni uporabi MTX je zdravljenje s 50 mg golimumaba subkutano na vsake 4 tedne vodilo do srednje vrednosti ($\pm$ standardna deviacija) najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ pri bolnikih z RA z aktivnim RA kljub zdravljenju z MTX, približno $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ pri bolnikih z aktivnim PsA in približno $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ pri bolnikih z AS. Po subkutani uporabi 50 mg golimumaba vsake 4 tedne je bila povprečna najnižja serumska koncentracija golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z nr-aksialnim SpA podobna kot pri bolnikih z AS.

Bolniki z RA, PsA ali AS, ki sočasno niso prejemali MTX, so imeli približno 30 % manjše najnižje koncentracije golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja od tistih, ki so prejemali golimumab skupaj z MTX. Pri omejenem številu bolnikov z RA, ki so bili zdravljeni z golimumabom subkutano več kot 6 mesecev, je sočasna uporaba MTX zmanjšala navidezni očistek golimumaba za približno 36 %. Vendar je analiza populacijske farmakokinetike pokazala, da sočasna uporaba nesteroidnih antirevmatikov, peroralnih kortikosteroidov ali sulfasalazina ni vplivala na navidezni očistek golimumaba.

Po uvedbi indukcijskega odmerka 200 mg golimumaba v tednu 0 oziroma 100 mg golimumaba v 2. tednu ter poznejšo uporabo vzdrževalnih odmerkov 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano na 4 tedne pri bolnikih z UK je koncentracija golimumaba v serumu dosegla stanje dinamičnega ravnovesja približno 14 tednov po začetku zdravljenja. Zdravljenje s 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano vsake 4 tedne med vzdrževalnim zdravljenjem je povzročilo povprečno najnižjo serumsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ (odmerek 50 mg) in $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ (odmerek 100 mg).

Pri bolnikih z UK, ki so prejemali 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano vsake 4 tedne, sočasna uporaba imunomodulatorjev ni bistveno vplivala na najnižjo koncentracijo golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja.

Bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti golimumabu, so imeli običajno nizke najnižje vrednosti serumskih koncentracij golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja (glejte poglavje 5.1).

Linearnost

Pri bolnikih z RA se je pri golimumabu pokazala približno odmerku sorazmerna farmakokinetika v razponu od 0,1 do 10,0 mg/kg po enkratnem intravenskem odmerku zdravila. Po enkratnem subkutanem odmerku so pri zdravih preiskovancih v razponu odmerkov od 50 mg do 400 mg opazali približno odmerku sorazmerno farmakokinetiko.

Učinek telesne mase na farmakokinetiko

Pokazala se je tendenca k naraščanju navideznega očistka golimumaba pri naraščajoči telesni masi bolnika (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis Farmakokinetiko golimumaba so določili pri 173 otrocih s pJIA, starih od 2 do 17 let. V študiji pJIA so otroci, ki so prejeli 30 mg/m² (največ 50 mg) golimumaba subkutano vsake 4 tedne, dosegli mediane najnižje koncentracije golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja, ki so bile podobne v vseh starostnih skupinah in so bile prav tako podobne ali rahlo zvišane v primerjavi s koncentracijami pri odraslih bolnikih z RA, ki so prejeli 50 mg golimumaba vsake 4 tedne.

Modeliranje in simulacija populacijske farmakokinetike/farmakodinamike pri otrocih s pJIA sta potrdila zvezo med serumsko izpostavljenostjo golimumabu in klinično učinkovitostjo ter dokazujeta, da pri otrocih s pJIA, ki so težki najmanj 40 kg, režim odmerjanja 50 mg golimumaba vsake 4 tedne dosega podobne izpostavljenosti tistim, ki so se pokazale kot učinkovite pri odraslih.

Ulcerozni kolitis

Farmakokinetika golimumaba je bila pri pediatričnih bolnikih podobna kot pri odraslih z ulceroznim kolitisom. Populacijska farmakokinetika je potrdila, da priporočeni režim odmerjanja golimumaba pri pediatričnih bolnikih v celotnem razponu telesne mase povzroči enako ali nekoliko večjo serumsko izpostavljenost golimumabu kot pri odraslih bolnikih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije mutagenosti, študije plodnosti pri živalih in dolgoročne študije kancerogenosti z golimumabom niso bile opravljene.

V študiji plodnosti in splošne sposobnosti razmnoževanja pri miših je bilo ob uporabi analognega protitelesa, ki selektivno zavira funkcionalno aktivnost mišjega TNF- α , število brejih miši zmanjšano. Ni znano, ali je bil ta izsledek posledica učinkov zdravila na samce in/ali na samice. V študiji vpliva na razvoj na miših z uporabo istega analognega protitelesa oziroma v študiji na opicah Cynomolgus z uporabo golimumaba ni bilo nobenih znakov toksičnosti zdravila za samice, embriotoksičnosti ali teratogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sorbitol (E420)

L-histidin

L-histidinijev monohidroklorid monohidrat

poloksamer 188

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2 °C in 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo GOBIVAZ se lahko shranjuje pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjenega na škatli. Novi datum izteka roka uporabnosti je treba napisati na škatlo (do 30 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika).

Ko se zdravilo GOBIVAZ enkrat shranjuje na sobni temperaturi, se ga ne sme vrniti nazaj v hladilnik. Zdravilo GOBIVAZ je treba zavreči, če se ga ne uporabi znotraj 30 dni shranjevanja na sobni temperaturi.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

GOBIVAZ 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,5 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (brizga iz stekla tipa 1) s pritrjeno iglo (iz nerjavečega jekla) in ščitnikom igle. Zdravilo GOBIVAZ je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo oziroma 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske brizge.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo GOBIVAZ je na voljo v obliki napolnjenih injekcijskih brizg za enkratno uporabo. V vsakem pakiranju so navodila za uporabo, v katerih je podrobno opisana uporaba brizge. Ko bolnik vzame napolnjeno injekcijsko brizgo iz hladilnika, mora počakati 30 minut, preden si injicira zdravilo GOBIVAZ, da bo brizga dosegla sobno temperaturo. Brizge se ne sme stresati.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna ter brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev beljakovin. Pri raztopinah, ki vsebujejo beljakovine, tak videz ni neobičajen. Zdravila GOBIVAZ se ne sme uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali vsebuje vidne tuje delce.

Obsežna navodila za pripravo in dajanje zdravila GOBIVAZ v napolnjeni injekcijski brizgi so podana v navodilu za uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1988/003 1 napolnjena injekcijska brizga

EU/1/25/1988/004 3 napolnjene injekcijske brizge

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. november 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<https://www.ema.europa.eu>

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

GOBIVAZ 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En 1 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg golimumaba*.

* Humano monoklonsko protitelo IgG1 κ , ki ga izdelujejo v celični liniji mišjega hibridoma s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 41 mg (E420) sorbitola na 100 mg odmerka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do svetlo rumena.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis (RA)

Zdravilo GOBIVAZ v kombinaciji z metotreksatom (MTX) je indicirano za:

- i. zdravljenje zmernega do hudega, aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, če je bil odziv na zdravljenje z antirevmatikami, ki vplivajo na potek bolezni (*disease-modifying anti-rheumatic drug* - DMARD), vključno z MTX, nezadosten;
- ii. zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki predhodno niso bili zdravljeni z MTX.

Uporaba golimumaba v kombinaciji z MTX je pokazala zmanjšanje hitrosti napredovanja okvare sklepov, kar so merili z rentgenskim slikanjem, in izboljšanje delovanja sklepov.

Za informacije glede indikacije poliartrikularni juvenilni idiopatski artritis, prosimo, glejte SmPC za zdravilo GOBIVAZ 50 mg.

Psoriatični artritis (PsA)

Zdravilo GOBIVAZ, samo ali v kombinaciji z MTX, je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, pri katerih je bil odziv na prejšnje zdravljenje z DMARD nezadosten. Pokazalo se je, da uporaba golimumaba zmanjša hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov, kar so merili z rentgenskim slikanjem pri bolnikih s poliartrikularnimi simetričnimi podtipi bolezni (glejte poglavje 5.1), in izboljša telesno funkcijo.

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Zdravilo GOBIVAZ je indicirano za zdravljenje hudega, aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri

odraslih, ki so se nezadovoljivo odzvali na običajno terapijo.

Neradiografski aksialni spondiloarthritis (nr-aksialni SpA)

Zdravilo GOBIVAZ je indicirano za zdravljenje odraslih s hudim aktivnim neradiografskim aksialnim spondiloartritisom z objektivnimi znaki vnetja, na katera kažeta zvišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali magnetnoresonančno slikanje (MRI), ki se na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) niso ustrezno odzvali ali jih ne prenašajo.

Ulcerozni kolitis (UK)

Zdravilo GOBIVAZ je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi in 6-merkaptopurinom (6-MP) ali azatioprinom (AZA), in tistih, ki takšnega zdravljenja ne prenesejo ali imajo zanj medicinske kontraindikacije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati usposobljeni zdravniki, ki imajo izkušnje s področja diagnostike in zdravljenja revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, neradiografskega aksialnega spondiloartritisa ali ulceroznega kolitisa. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom GOBIVAZ, morajo dobiti kartico za bolnika.

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

Zdravilo GOBIVAZ 50 mg dajemo enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.

Zdravilo GOBIVAZ uporabljamo skupaj z MTX.

Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloarthritis

Zdravilo GOBIVAZ 50 mg dajemo enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.

Za vse zgoraj navedene indikacije podatki, ki so na voljo, kažejo, da je klinični odziv običajno dosežen v 12 do 14 tednih zdravljenja (po 3 do 4 odmerkih). Pri bolnikih, pri katerih ni nobenih znakov koristnega učinka zdravljenja v tem času, pa je treba premisliti, ali je nadaljevanje terapije smiselno.

Bolniki s telesno maso več kot 100 kg

Za vse zgoraj navedene indikacije pri bolnikih z RA, PsA, AS ali nr-aksialnim SpA s telesno maso več kot 100 kg, ki niso dosegli zadovoljivega kliničnega odziva na zdravljenje po 3 do 4 odmerkih, je potrebno premisliti, ali bi bilo umestno povečanje odmerka golimumaba na 100 mg enkrat na mesec. Upoštevati je potrebno povečano tveganje za pojav določenih resnih neželenih učinkov pri odmerku 100 mg v primerjavi z odmerkom 50 mg (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih ni nobenih znakov koristnega učinka zdravljenja niti po prejemu 3 do 4 dodatnih 100 mg odmerkov, pa je treba premisliti, ali je nadaljevanje zdravljenja sploh smiselno.

Ulcerozni kolitis

Bolniki s telesno maso manj kot 80 kg

Začetni odmerek zdravila GOBIVAZ je 200 mg, ki mu sledi 100 mg v 2. tednu. Bolniki z ustreznim odzivom morajo v 6. tednu ter nato vsake 4 tedne prejeti odmerek 50 mg. Za bolnike z nezadostnim odzivom je morda bolj koristno, da nadaljujejo s prejetjem odmerka 100 mg v 6. tednu in nato vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Bolniki s telesno maso 80 kg ali več

Začetni odmerek zdravila GOBIVAZ je 200 mg, ki mu sledi 100 mg v 2. tednu, nato 100 mg vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Med vzdrževalnim zdravljenjem je mogoče odmerke kortikosteroidov postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 do 14 tednih zdravljenja (po 4

odmerkih). O nadaljevanju zdravljenja je treba premisliti pri bolnikih, pri katerih v tem obdobju ni opaznih terapevtskih koristi.

Izpuščeni odmerek

Če si bolnik pozabi injicirati zdravilo GOBIVAZ na načrtovani datum, si mora pozabljeni odmerek injicirati takoj, ko se spomni. Bolnikom je treba naročiti, naj si ne injicirajo dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Pri naslednjem odmerku je treba upoštevati naslednja navodila:

- če je bolnik zamudil z odmerkom manj kot 2 tedna, si mora injicirati pozabljeni odmerek in ohraniti prvotni režim odmerjanja.
- če je bolnik zamudil z odmerkom več kot 2 tedna, si mora injicirati pozabljeni odmerek in od datuma te injekcije naprej uvesti nov režim odmerjanja.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

Pri starejših ni potrebna prilagoditev odmerka.

Okvara ledvic in jeter

Golimumab pri teh populacijah bolnikov ni bilo raziskano. Priporočil za odmerjanje ni mogoče podati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila GOBIVAZ pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili ugotovljeni za nobeno indikacijo razen za pJIA in pUC. Podatkov ni na voljo. Zdravilo GOBIVAZ ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 2 let, za zdravljenje pJIA ali pUC. Zdravila GOBIVAZ 100 mg v napolnjenem injekcijskem peresniku niso preučevali pri pediatrični populaciji in ni priporočljivo za uporabo pri tej populaciji. Za odmerjanje in način uporabe pri bolnikih s pUC (starih 2 leti ali več in s telesno maso najmanj 15 kg) glejte poglavje 4.2 v SmPC-ju za 50 mg ali 100 mg v napolnjeni injekcijski brizgi. Za odmerjanje in način uporabe pri bolnikih s pJIA glejte poglavje 4.2 v SmPC-ju za 50 mg v napolnjeni injekcijski brizgi ali 50 mg v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Način uporabe

Zdravilo GOBIVAZ je namenjeno za subkutano uporabo. Po ustreznem usposabljanju o tehniki subkutanega injiciranja, si lahko bolniki zdravilo injicirajo sami, če njihov zdravnik presodi, da je to primerno, po potrebi tudi pod zdravniškim nadzorom. Bolnikom je treba naročiti, naj si injicirajo celotno količino zdravila GOBIVAZ v skladu z obsežnimi navodili za uporabo, ki so na voljo v navodilu za uporabo. Če je potrebnih več injekcij, jih je treba dati na različna mesta na telesu. Vsak napolnjen injekcijski peresnik je namenjen za enkratno uporabo pri enem bolniku in ga je treba takoj po uporabi zavreči.

Za navodila glede injiciranja glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza (TB) ali druge hude okužbe, kot je sepsa, ter oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno ali hudo srčno popuščanje (razredov III/IV po klasifikaciji NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Bolnike je treba pred, med in po zdravljenju z golimumabom natančno spremljati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko izločanje golimumaba iz telesa traja do 5 mesecev, je treba v tem času bolnika še naprej spremljati. Če se pri bolniku pojavi resna okužba ali sepsa, bolnik golimumaba ne sme več prejemati (glejte poglavje 4.3).

Golimumaba se ne sme dajati bolnikom s klinično pomembno aktivno okužbo. Pri odločanju glede uporabe golimumaba pri bolnikih s kronično okužbo ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi je potrebna previdnost. Bolnike je treba ustrezno poučiti o potencialnih dejavnikih tveganja za okužbe ter o izogibanju izpostavljenosti le-tim.

Bolniki, ki jemljejo zaviralce TNF, so bolj občutljivi za resne okužbe.

Pri bolnikih, ki so prejeli golimumab, so poročali o bakterijskih okužbah (vključno s sepsa in pljučnico), mikobakterijskih okužbah (vključno s TB), invazivnih glivnih okužbah in oportunističnih okužbah, vključno s smrtnimi primeri. Nekatere od teh resnih okužb so se pojavile pri bolnikih na sočasni imunosupresivni terapiji, ki poleg osnovne bolezni prav tako lahko prispeva k povečani občutljivosti za okužbe. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z golimumabom pojavi nova okužba, je treba natančno spremljati in pri njih opraviti vse diagnostične preiskave. Če se pri bolniku pojavita nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo golimumaba prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protiglivično terapijo, dokler okužba ni obvladana.

Pri bolnikih, ki so bivali v krajih ali potovali v kraje, kjer so invazivne glivne okužbe, kot so histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza, endemske, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja s tem zdravilom. Pri bolnikih s tveganjem, ki so zdravljeni z golimumabom, je treba v primeru pojava resne sistemske bolezni posumiti na invazivno glivno okužbo. Če je mogoče, se je pri teh bolnikih treba o diagnozi in empiričnem protiglivičnem zdravljenju posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z invazivnimi glivnimi okužbami.

Tuberkuloza

Pri bolnikih, ki so prejeli golimumab, so poročali o pojavu tuberkuloze. Poudariti je treba, da je bila v večini teh poročil tuberkuloza izven pljuč in je nastopila bodisi v obliki lokalne ali diseminirane bolezni.

Pred začetkom zdravljenja z golimumabom je treba pri vseh bolnikih oceniti, ali imajo morda aktivno oziroma neaktivno ("latentno") tuberkulozo. Ta ocena mora vključevati podrobno zdravstveno anamnezo z osebno anamnezo glede tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov s tuberkulozo in predhodnim in/ali sedanjim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, npr. tuberkulinski kožni test ali krvno preiskavo ter slikanje prsnega koša (v skladu z lokalnimi priporočili). Priporočljivo je, da se izvedba teh preiskav vpiše na kartico za bolnika. Zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, opozarjamo na tveganje za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imajo oslavljen imunski sistem.

V primeru diagnoze aktivne tuberkuloze se zdravljenja z golimumabom ne sme uvesti (glejte poglavje 4.3).

V primeru suma na latentno tuberkulozo se je treba posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze. V vseh spodaj opisanih primerih je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja z golimumabom.

V primeru diagnoze neaktivne ("latentne") tuberkuloze je pred uvedbo golimumaba potrebno začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s protituberkulozno terapijo, ter v skladu z lokalnimi priporočili. Pri bolnikih, ki imajo več dejavnikov tveganja oziroma pomembne dejavnike tveganja za tuberkulozo in negativen test na latentno tuberkulozo, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom premisliti o uvedbi protituberkulozne terapije. Tudi pri tistih bolnikih, ki so imeli v preteklosti latentno ali aktivno tuberkulozo in pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom premisliti o uporabi protituberkulozne terapije.

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom med ali po zdravljenju latentne tuberkuloze, so se pojavili primeri aktivne tuberkuloze. Bolnike, ki prejemajo golimumab, vključno z bolniki z negativnimi testi za latentno tuberkulozo, z bolniki, ki se zdravijo za latentno tuberkulozo, ali z bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni za okužbo s tuberkulozo, je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne tuberkuloze.

Vse bolnike je treba opozoriti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med ali po zdravljenju z golimumabom pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. dolgotrajen kašelj, hujšanje/izguba telesne mase, nekoliko zvišana telesna temperatura).

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, vključno z golimumabom, in so kronični prenašalci tega virusa (t.j. imajo pozitiven izvid na njegov površinski antigen), je nastopila reaktivacija hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo tudi do smrtnega izida.

Pred začetkom zdravljenja z golimumabom je treba bolnike testirati na okužbo z virusom hepatitisa B (HBV). Pri tistih bolnikih, ki imajo pozitiven izvid na okužbo z virusom HBV, je priporočljiv posvet z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B.

Prenašalce virusa HBV, ki potrebujejo zdravljenje z golimumabom, je treba ves čas zdravljenja in še nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. Na voljo ni dovolj podatkov o zdravljenju bolnikov, ki so prenašalci HBV, s protivirusno terapijo ob zdravljenju z antagonistom TNF za preprečevanje reaktivacije HBV. Pri bolnikih, pri katerih pride do reaktivacije HBV, je treba golimumab ukiniti in jim uvesti učinkovito protivirusno terapijo ob ustreznem podpornem zdravljenju.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Morebitna vloga zdravljenja z zaviralci TNF pri nastanku malignih bolezni ni znana. Na osnovi sedanjega znanja ni mogoče izključiti morebitnega tveganja za nastanek limfomov, levkemije ali drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, zato je pri premisleku o uvedbi zdravljenja z zaviralci TNF pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti malignom, oziroma pri premisleku glede nadaljevanja zdravljenja pri tistih bolnikih, ki se jim pojavi malignom, potrebna previdnost.

Malignomi pri pediatričnih bolnikih

Pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih (do 22 leta starosti), ki so se zdravili z zaviralci TNF (začetek zdravljenja je bil pri starosti ≤ 18 let), so v času trženja zdravila poročali o pojavu malignomov, od katerih so bili nekateri smrtni. Približno v polovici primerov je šlo za limfome, drugi primeri pa so zadevali več različnih malignomov, med drugim tudi redke malignome, običajno povezane z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF, ni mogoče izključiti tveganja za nastanek malignomov.

Limfom in levkemija

V nadzorovanem delu kliničnih preskušanj z vsemi zaviralci TNF, vključno z golimumabom, so opazili več primerov limfoma pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, kot pri tistih iz kontrolne skupine. V kliničnih preskušanjih faze IIb in faze III z golimumabom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA), psoriatičnim artritisom (PsA) in ankilozirajočim spondilitisom (AS) je bila incidenca limfoma pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, večja od pričakovane incidence za splošno populacijo. Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in dolgotrajno, močno aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za limfom in levkemijo povečano, kar dodatno zaplete oceno tveganja.

Pri bolnikih, zdravljenih z drugimi zaviralci TNF, so v času trženja poročali o redkih primerih hepatospleničnega T-celičnega limfoma (HSTCL) (glejte poglavje 4.8). Ta redka vrsta T-celičnega limfoma poteka zelo agresivno in se po navadi konča s smrtnim izidom. Večina primerov se je pojavila pri mladostnikih in mladih odraslih moškega spola, od katerih so skoraj vsi sočasno prejeli azatioprin (AZA) ali 6-merkaptopurin (6-MP) za zdravljenje vnetne črevesne bolezni. Možno tveganje

kombinirane uporabe AZA ali 6-MP in golimumaba je treba skrbno pretehtati. Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF, ni mogoče izključiti tveganja za nastanek hepatospleničnega T-celičnega limfoma.

Drugi malignomi razen limfoma

V nadzorovanem delu kliničnih preskušanj faze IIb in faze III z golimumabom pri bolnikih z RA, PsA, AS in ulceroznim kolitisom (UK) je bila incidenca nelimfomskih malignomov (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) pri skupini, ki je prejela golimumab, podobna kot pri kontrolnih skupinah.

Displazija/karcinom kolona

Ni znano, ali zdravljenje z golimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom) ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in med potekom bolezni v rednih intervalih spremljati glede displazije. To mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili. Pri bolnikih z novo diagnosticirano displazijo, zdravljenih z golimumabom, je treba skrbno pregledati tveganja in koristi za posameznega bolnika in razmisliti, ali naj se zdravljenje nadaljuje.

V eksploratornem kliničnem preskušanju za oceno uporabe golimumaba pri bolnikih s hudo trdovratno astmo so pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, poročali o večjem številu malignomov kot pri tistih iz kontrolne skupine (glejte poglavje 4.8). Pomen tega izsledka ni znan.

V eksploratornem kliničnem preskušanju za oceno uporabe drugega zaviralca TNF, infliksimaba, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) so poročali o večjem številu malignomov, večinoma v predelu pljuč ter glave in vratu, pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z infliksimabom, v primerjavi s tistimi iz kontrolne skupine. Vsi ti bolniki so imeli v anamnezi strastno kajenje. To pomeni, da je potrebna previdnost pri uporabi katerega koli antagonista TNF pri bolnikih s KOPB in pri tistih, ki imajo povečano tveganje za nastanek malignoma, ker veliko kadijo.

Kožni raki

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z golimumabom, so poročali o melanomu in karcinomu Merklovih celic (glejte poglavje 4.8). Periodično pregledovanje kože se priporoča za vse bolnike, predvsem pa za tiste z dejavniki tveganja za kožnega raka.

Kongestivno srčno popuščanje (*congestive heart failure* - CHF)

Pri uporabi zaviralcev TNF, vključno z golimumabom, so poročali o primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja (CHF) in primerih novonastalega CHF. Nekateri primeri so se končali s smrtnim izidom. V kliničnem preskušanju z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje CHF in povečano umrljivost zaradi CHF. Golimumaba niso proučevali pri bolnikih s CHF. Golimumab je treba pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razreda I ali II po klasifikaciji NYHA) previdno uporabljati. Bolnike je treba skrbno spremljati in pri tistih, ki se jim na novo pojavijo znaki srčnega popuščanja oziroma se ti poslabšajo, golimumab ukiniti (glejte poglavje 4.3).

Nevrološki dogodki

Uporaba zaviralcev TNF, vključno z golimumabom, je bila povezana s primeri novonastalih kliničnih simptomov in/ali rentgenskih znakov demielinizirajočih bolezni osrednjega živčevja, vključno z multiplo sklerozo ali s poslabšanjem teh znakov in simptomov in perifernimi motnjami demielinizacije. Pri bolnikih, ki so imeli že pred zdravljenjem demielinizirajočo bolezen oziroma se jim je ta pojavila pred kratkim, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja z zaviralci TNF. Če se te motnje pojavijo, je treba premisliti o prekinutvi zdravljenja z golimumabom (glejte poglavje 4.8).

Kirurški posegi

Izkušnje glede varnosti zdravljenja z golimumabom pri bolnikih, ki so imeli kirurški poseg, vključno z artroplastiko, so omejene. Če je pri bolniku načrtovan kirurški poseg, je treba upoštevati dolgo

razpolovno dobo zdravila. Bolnike, ki potrebujejo kirurški poseg med zdravljenjem z golimumabom, je treba skrbno spremljati glede morebitnih okužb ter sprejeti ustrezne ukrepe.

Imunosupresija

Obstaja možnost, da bodo zaviralci TNF, vključno z golimumabom, vplivali na obrambo osebe proti okužbam in malignim boleznim, saj je TNF mediator vnetja in spremeni celični imunski odziv.

Avtoimunski procesi

Relativno pomanjkanje TNF α , ki ga povzroči zdravljenje z zaviralci TNF, lahko vodi do sprožitve avtoimunskega procesa. Če se po zdravljenju z golimumabom pri bolniku pojavijo simptomi, ki kažejo na lupusu podoben sindrom, in ima bolnik pozitiven izvid za protitelesa proti dvojni vijačnici DNA, je treba zdravljenje z golimumabom ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Hematološki neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, vključno z golimumabom, so poročali o pojavu pancitopenije, levkopenije, nevtropenije, agranulocitoze, aplastične anemije in trombocitopenije. Vsem bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na pojav krvne diskrazije (npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve in bledica). Pri bolnikih s potrjenimi znatnimi hematološkimi motnjami je treba premisliti o ukinitvi zdravljenja z golimumabom.

Sočasna uporaba antagonistov TNF in anakinre

V kliničnih študijah so pri sočasni uporabi anakinre in drugega zaviralca TNF, t.j. etanercepta, opazili resne okužbe in nevtropenijo, brez dodatne klinične koristi. Zaradi narave neželenih učinkov, ki so jih opazili pri tej kombinirani terapiji, lahko pride do podobne toksičnosti tudi pri uporabi kombinacije anakinre in drugih zaviralcev TNF, zato kombiniranje golimumaba in anakinre ni priporočljivo.

Sočasna uporaba antagonistov TNF in abatacepta

V kliničnih študijah je bila sočasna uporaba antagonistov TNF in abatacepta v primerjavi z uporabo samih antagonistov TNF povezana s povečanim tveganjem za okužbe, vključno z resnimi okužbami, brez dodatne klinične koristi. Kombiniranje golimumaba in abatacepta ni priporočljivo.

Sočasna uporaba z drugimi biološkimi zdravili

Na voljo ni zadostnih podatkov o sočasni uporabi golimumaba z drugimi biološkimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje enakih bolezni, kot jih zdravimo z golimumabom. Sočasna uporaba golimumaba s temi biološkimi zdravili ni priporočljiva zaradi možnosti povečanega tveganja za okužbe in drugih potencialnih farmakoloških interakcij.

Prehod med posameznimi biološkimi antirevmatikami, ki vplivajo na potek bolezni (DMARD - *disease-modifying antirheumatic drugs*)

Pri prehodu z enega biološkega zdravila na drugega je potrebna previdnost, bolnike pa je treba še naprej spremljati, ker se zaradi prekrivanja biološke učinkovitosti lahko še poveča tveganje za neželene učinke, vključno z okužbami.

Cepjenja/povzročitelji okužb v terapevtske namene

Bolniki, zdravljeni z golimumabom, so lahko sočasno cepljeni, vendar ne z živimi cepivi (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Pri bolnikih, ki prejema anti-TNF terapijo, je na voljo malo podatkov o odzivu na cepljenje z živimi cepivi ali o sekundarnem prenosu okužbe, povzročene z živimi cepivi. Uporaba živih cepiv bi lahko povzročila klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami.

Uporaba povzročiteljev okužb, kot so žive oslabiljene bakterije (npr. instilacija BCG v mehur za zdravljenje raka), v druge terapevtske namene bi lahko povzročila klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami, zato se priporoča, da se jih ne daje sočasno z golimumabom.

Alergijske reakcije

V okviru izkušenj v obdobju trženja so poročali o resnih sistemskih preobčutljivostnih reakcijah (vključno z anafilaktično reakcijo) po uporabi golimumaba. Nekatere od teh reakcij so nastopile že po prvi uporabi golimumaba. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska

reakcija, je treba golimumab nemudoma ukiniti in uvesti ustrezno drugo terapijo.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

V študijah faze III pri bolnikih z RA, PsA, AS in UK na splošno niso opazili nobenih razlik v neželenih učinkih (NU), resnih neželenih učinkih (RNU) in resnih okužbah pri bolnikih, starih 65 let ali več, ki so prejeli golimumab, v primerjavi z mlajšimi bolniki. Pri starejših je potrebna previdnost pri zdravljenju, še posebej glede pojava okužb. V študiji nr-aksialnega SpA ni bilo bolnikov, starih 45 let ali več.

Okvara ledvic in jeter

Specifičnih študij golimumaba pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso izvedli. Golimumab je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo okvarjeno delovanje jeter (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Sorbitol

Zdravilo GOBIVAZ vsebuje sorbitol (E420). Pri bolnikih z redko dedno intoleranco za fruktozo je treba upoštevati aditivni učinek sočasno prejetih zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), ter zaužito količino sorbitola (ali fruktoze) (glejte poglavje 2).

Možnost napak pri zdravljenju

Zdravilo GOBIVAZ ima dovoljenje za promet v jakostih 50 mg in 100 mg za subkutano uporabo. Za aplikacijo pravilnega odmerka je pomembno, da uporabite pravo jakost, kot je navedeno v poglavju o odmerjanju (glejte poglavje 4.2). Previdnost je potrebna pri izbiri prave jakosti, da bolniki ne dobijo premajhnega ali prevelikega odmerka.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasna uporaba z drugimi biološkimi zdravili

Kombiniranje golimumaba z drugimi biološkimi zdravili za zdravljenje enakih bolezni, kot jih zdravimo z golimumabom, vključno z anakinro in abataceptom, ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

Živa cepiva/povzročitelji okužb v terapevtske namene

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z golimumabom (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Povzročiteljev okužb v terapevtske namene se ne sme dajati sočasno z golimumabom (glejte poglavje 4.4).

Metotreksat

Čprav sočasna uporaba MTX vodi do večjih najnižjih koncentracij golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z RA, PsA ali AS, podatki, ki so na voljo, ne kažejo potrebe po prilagoditvi odmerka, bodisi pri golimumabu ali pri MTX (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo za preprečevanje nosečnosti, in sicer še vsaj 6 mesecev po zadnjem zdravljenju z golimumabom.

Nosečnost

Obstaja manjša količina (približno 400) prospektivno zbranih podatkov o izpostavljenosti golimumabu med nosečnostjo, ki se je končala z rojstvom živorojenega otroka z znanimi izidi, vključno z 220 primeri izpostavljenosti golimumabu v prvem trimesečju nosečnosti. V severnoevropski

populacijski študiji, ki je vključevala 131 nosečnosti (in 134 dojenčkov), je bilo po *in utero* izpostavljenosti golimumabu 6/134 (4,5 %) dogodkov večjih prirojenih anomalij v primerjavi s 599/10 823 (5,5 %) dogodkov po izpostavljenosti nebiološkemu sistemskemu zdravljenju, ter 4,6 % dogodkov v primerjavi s študijo splošne populacije. Razmerja obojestranskih tveganj, prilagojena za moteče dejavnike, so bila OR 0,79 (95 % IZ 0,35-1,81) za golimumab v primerjavi z nebiološkim sistemskim zdravljenjem oziroma OR 0,95 (95 % IZ 0,42-2,16) za golimumab v primerjavi s splošno populacijo.

Ker je golimumab zaviralec TNF, bi lahko njegova uporaba v času nosečnosti vplivala na normalen imunski odziv pri novorojenčku. Študije pri živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Razpoložljivih kliničnih izkušenj je malo. Golimumab se sme med nosečnostjo uporabljati le, če je nujno potrebno.

Golimumab prehaja skozi placento. V serumu dojenčka matere, ki je bila v času nosečnosti zdravljena z monoklonskimi protitelesi, ki zavirajo TNF, so še 6 mesecev zaznavali navzočnost teh protiteles. Posledično lahko pri teh dojenčkih obstaja večje tveganje za okužbe. Dajanje živih cepiv dojenčkom, ki so bili izpostavljeni golimumabu *in utero*, ni priporočljivo še 6 mesecev po zadnji injekciji golimumaba, ki jo je mati prejela v času nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Dojenje

Ni znano, ali se golimumab izloča v materino mleko pri človeku in ali se po zaužitju absorbira v sistemski krvni obtok. Pokazalo se je, da golimumab pri opicah prehaja v materino mleko, in ker se tudi humani imunoglobulini izločajo v materino mleko, ženske med zdravljenjem z golimumabom in še najmanj 6 mesecev po njem ne smejo dojiti.

Plodnost

Študije vpliva golimumaba na plodnost pri živalih niso bile opravljene. Študija vpliva na plodnost pri miših z uporabo analognega protitelesa, ki selektivno zavira funkcionalno delovanje mišjega TNF α , ni pokazala nobenih pomembnih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo GOBIVAZ ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med uporabo zdravila GOBIVAZ se lahko vseeno pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

V nadzorovanem nadzorovanem obdobju ključnih preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS, nr-aksialnim SpA in UK je bil najpogostejši neželeni učinek zdravila okužba zgornjih dihal, ki se je pojavila pri 12,6 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, v primerjavi z 11,0 % bolnikov iz kontrolne skupine. Med najresnejše neželene učinke zdravila, o katerih so poročali pri golimumabu, sodijo resne okužbe (vključno s sepso, pljučnico, TB, invazivnimi glivnimi in oportunističnimi okužbami), motnje demielinizacije, reaktivacija okužbe s HBV, kongestivno srčno popuščanje, avtoimunski procesi (lupusu podoben sindrom), hematološke reakcije, resna sistemska preobčutljivost (vključno z anafilaktično reakcijo), vaskulitis, limfom in levkemija (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in pri uporabi golimumaba v obdobju trženja po vsem svetu, so navedeni v Preglednici 1. Neželeni učinki za navedene organske sisteme so podani po posameznih kategorijah pogostosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (pogostosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). Znotraj vsake skupine pogostosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1
Seznam neželenih učinkov v preglednici

Infekcijske in parazitske bolezni Zelo pogosti:	okužbe zgornjih dihal (nazofaringitis, faringitis, laringitis in rinitis)
Pogosti:	bakterijske okužbe (npr. celulitis), okužba spodnjih dihal (npr. pljučnica), virusne okužbe (npr. gripa in herpes), bronhitis, sinusitis, površinske glivične okužbe, absces
Občasni:	sepsa, vključno s septičnim šokom, pielonefritis
Redki:	tuberkuloza, oportunistične okužbe (npr. invazivne glivne okužbe [histoplazmoza, kokcidiodomikoza, pnevmocitoza], bakterijske, atipične mikobakterijske okužbe ter okužbe s protozoi), reaktivacija hepatitisa B, bakterijski artritis, infekcijski bursitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe Občasni:	novotvorbe (npr. kožni rak, ploščatocelični karcinom in melanocitni nevus)
Redki:	limfom, levkemija, melanom, karcinom Merklovih celic
Neznana pogostnost:	hepatosplenični T-celični limfom*, Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema Pogosti:	levkopenija (vključno z nevtropenijo), anemija
Občasni:	rombocitopenija, pancitopenija
Redki:	aplastična anemija, agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema Pogosti:	alergijske reakcije (bronhospazem, preobčutljivost, urtikarija), pozitiven izvid na avtoprotitelesa
Redki:	resne sistemske preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaktično reakcijo), vaskulitis (sistemski), sarkoidoza
Bolezni endokrinega sistema Občasni:	bolezni ščitnice (npr. hipotiroza, hipertiroza in golša)
Presnovne in prehranske motnje Občasni:	zvečana vrednost glukoze v krvi, zvečana vrednost lipidov
Psihiatrične motnje Pogosti:	depresija, nespečnost
Bolezni živčevja Pogosti:	omotica, glavobol, parestezija
Občasni:	motnje ravnotežja
Redki:	motnje demielinizacije (centralne in periferne), disgevzija
Očesne bolezni Občasni:	motnje vida (npr. zamegljen vid in zmanjšana ostrina vida), konjunktivitis, očesne alergije (na primer pruritus in draženje)
Srčne bolezni Občasni:	aritmija, ishemična bolezen koronarnih arterij
Redki:	kongestivno srčno popuščanje (novonastalo ali poslabšanje obstoječega)
Žilne bolezni Pogosti:	Hipertenzija
Občasni:	tromboza (npr. globoka venska tromboza in aortna tromboza), vročinski oblivi
Redki:	Raynaudov fenomen
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora Pogosti:	astma in sorodni simptomi (npr. piskanje v pljučih in

	Občasni:	hiperaktivnost bronhijev) intersticijska pljučna bolezen
Bolezni prebavil	Pogosti:	dispepsija, bolečine v prebavilih in trebuhu, navzea,
	Občasni:	vnetne bolezni prebavil (npr. gastritis in kolitis), stomatitis zaprtost, gastro-ezofagealna refluksna bolezen
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti:	zvišana vrednost alaninaminotransferaze, zvišana vrednost
	Občasni:	aspartataminotransferaze holelitiaza, jetrne bolezni
Bolezni kože in podkožja	Pogosti:	pruritus, izpuščaj, alopecija, dermatitis
	Občasni:	bulozne kožne reakcije, psoriaza (novonastala ali poslabšanje že obstoječe psoriaze, palmarno/plantarna in pustulozna), urtikarija
	Redki:	lihenoidne reakcije, luščenje kože, vaskulitis (kožni)
	Neznana pogostnost:	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Redki:	lupusu podoben sindrom
Bolezni sečil	Redki:	bolezni sečnega mehurja, bolezni ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni:	bolezni dojk, menstrualne motnje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti:	zvišana telesna temperatura, astenija, reakcija na mestu injiciranja (npr. eritem na mestu injiciranja, urtikarija, zatrđlina, bolečina, podplutba, pruritus, draženje in parestezija), tiščanje v prsnem košu
	Redki:	slabše celjenje
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Pogosti:	zlomi kosti

* Opaženo pri drugih zaviralcih TNF.

V tem poglavju je mediano trajanje spremljanja bolnikov (približno 4 leta) na splošno predstavljeno za vse načine uporabe golimumaba. Kjer je uporaba golimumaba opredeljena z odmerkom, je mediano trajanje spremljanja bolnikov spremenljivo (približno 2 leti za odmerek 50 mg in približno 3 leta za odmerek 100 mg), saj so bolniki morda prehajali med odmerki.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V nadzorovanem obdobju ključnih preskušanj je bil najpogostejši neželeni učinek okužba zgornjih dihal, ki se je pojavil pri 12,6 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom (incidenca na 100 preiskovanec-let: 60,8; 95 % IZ: 55,0, 67,1) v primerjavi z 11,0 % bolnikov iz kontrolne skupine (incidenca na 100 preiskovanec-let: 54,5; 95 % IZ: 46,1, 64,0). V nadzorovanih in nenadzorovanih delih študij z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 4 leta je bila incidenca okužb zgornjih dihal na 100 preiskovanec-let 34,9 dogodka; 95 % IZ: 33,8, 36,0 za bolnike, zdravljene z golimumabom.

V nadzorovanem obdobju ključnih preskušanj so opazili okužbe pri 23,0 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom (incidenca na 100 preiskovanec-let: 132,0; 95 % IZ: 123,3, 141,1), v primerjavi z 20,2 % bolnikov iz kontrolne skupine (incidenca na 100 preiskovanec-let: 122,3; 95 % IZ: 109,5,

136,2). V nadzorovanih in nenadzorovanih delih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 4 leta je bila incidenca okužb na 100 preiskovanec-let 81,1 dogodka; 95 % IZ: 79,5, 82,8 za bolnike, zdravljene z golimumabom.

V nadzorovanem obdobju preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA so opazili resne okužbe pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Incidenca resnih okužb na 100 preiskovanec-let spremljanja je bila v nadzorovanem obdobju preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA 7,3; 95 % IZ: 4,6, 11,1 za skupino, ki je prejela golimumab v odmerku 100 mg, 2,9; 95 % IZ: 1,2, 6,0 za skupino, ki je prejela golimumab v odmerku 50 mg, in 3,6; 95 % IZ: 1,5, 7,0 za skupino, ki je prejela placebo. V nadzorovanem obdobju preskušanj indukcije z golimumabom pri bolnikih z UK so se resne okužbe pojavile pri 0,8 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, v primerjavi z 1,5 % bolnikov iz kontrolnih skupin. Resne okužbe, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so vključevale tuberkulozo, bakterijske okužbe, vključno s sepsa in pljučnico, invazivne glivne in ostale oportunistične okužbe. Nekatere od njih so bile smrtne. V nadzorovanih in nenadzorovanih delih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let je bila incidenca resnih okužb, vključno z oportunističnimi okužbami in tuberkulozo, večja med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot med tistimi, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg. Incidenca vseh resnih okužb na 100 preiskovanec-let je bila 4,1; 95 % IZ: 3,6, 4,5, pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, in 2,5; 95 % IZ: 2,0, 3,1, pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg.

Malignomi

Limfom

Incidenca limfoma je bila v ključnih preskušanjih pri bolnikih zdravljenih z golimumabom večja od pričakovane za splošno populacijo. V nadzorovanih in nenadzorovanih delih teh preskušanj z medianim trajanjem spremljanja do 3 let, so opazili večjo incidenco limfoma med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg.

Diagnozo limfoma so postavili pri 11 preiskovancih (pri 1 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 50 mg, in pri 10 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 100 mg). Incidenca (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja je bila 0,03 dogodka (0,00, 0,15) za zdravljenje s 50 mg golimumaba, 0,13 dogodka (0,06, 0,24) za zdravljenje s 100 mg golimumaba in 0,00 dogodka (0,00, 0,57) za placebo. Večina limfomov se je pojavila v študiji GO-AFTER, v katero so bili vključeni bolniki, ki so bili že prej izpostavljeni zdravilom proti TNF in pri katerih je bilo trajanje bolezni daljše in je bila le-ta bolj odporna na zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Drugi malignomi razen limfoma

V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj in v času približno 4-letnega spremljanja bolnikov je bila incidenca nelimfomskih malignomov (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) pri skupini, ki je prejela golimumab, podobna kot pri kontrolnih skupinah. V približno 4 letih spremljanja je bila incidenca nelimfomskih malignih bolezni (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) podobna kot v splošni populaciji.

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so diagnozo nemelanomskega kožnega raka postavili pri 5 preiskovancih, ki so prejeli placebo, 10 preiskovancih, zdravljenih s 50 mg golimumaba, in 31 preiskovancih, zdravljenih s 100 mg golimumaba z naslednjima incidencama (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja: 0,36 (0,26, 0,49) skupno za golimumab in 0,87 (0,28, 2,04) za placebo.

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so diagnozo drugih malignomov poleg melanoma, nemelanomskega kožnega raka in limfoma postavili pri 5 preiskovancih, ki so prejeli placebo, 21 preiskovancih, zdravljenih s 50 mg golimumaba, in 34 preiskovancih, zdravljenih s 100 mg golimumaba z naslednjima incidencama (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja: 0,48 (0,36, 0,62) skupno za golimumab in 0,87 (0,28, 2,04) za placebo (glejte poglavje 4.4).

Prijavljeni primeri v kliničnih študijah pri bolnikih z astmo

V eksploratorni klinični študiji so bolniki s hudo persistentno astmo subkutano prejeli uvajalni odmerek golimumaba (150 % določenega terapevtskega odmerka) v tednu 0, potem pa so subkutano prejeli 200 mg golimumaba, 100 mg golimumaba ali 50 mg golimumaba na vsake 4 tedne, do 52. tedna. Poročali so o osmih malignomih v skupinah, zdravljenih z golimumabom ($n = 230$), in nobenem v skupini, ki je prejela placebo ($n = 79$). O limfomu so poročali pri 1 bolniku, o nemelanomskem kožnem raku pri 2 bolnikih in o drugih malignomih pri 5 bolnikih. Pri tem niso opazili, da bi se določena vrsta malignoma pojavljala bolj pogosto.

Med s placebom kontroliranim delom te študije je bila incidenca (95 % IZ) vseh malignomov na 100 preiskovanec-let spremljanja v skupini, ki je prejela golimumab, 3,19 (1,38, 6,28). V tej študiji je bila incidenca (95 % IZ) limfoma na 100 preiskovanec-let spremljanja v skupini, ki je prejela golimumab, 0,40 (0,01, 2,20), medtem ko je za nemelanomske vrste kožnega raka znašala 0,79 (0,10, 2,86) in 1,99 (0,64, 4,63) za druge malignome. Pri preiskovancih, ki so prejeli placebo, pa je bila incidenca (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja teh malignomov 0,00 (0,00, 2,94). Pomen tega izsledka ni znan.

Nevrološki dogodki

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so opazili večjo incidenco demielinizirajočih bolezni pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg (glejte poglavje 4.4).

Zvišanje jetrnih encimov

V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA se je pojavilo blago zvišanje vrednosti ALT (> 1 in < 3 x zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN)), in sicer v podobnih odstotkih pri bolnikih iz skupine, ki je prejela golimumab, kot pri tistih iz kontrolne skupine (22,1 % do 27,4 % bolnikov). V študijah AS in nr-aksialnega SpA je imelo blago zvišanje vrednosti ALT večje število bolnikov, zdravljenih z golimumabom (26,9 %), kot bolnikov iz kontrolne skupine (10,6 %). V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 5 let je bila incidenca blagega zvišanja vrednosti ALT pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, podobna kot pri tistih iz kontrolne skupine v študijah RA in PsA. V nadzorovanem obdobju ključnih preskušanj indukcije z golimumabom pri bolnikih z UK se je blago zvišanje ALT (> 1 in < 3 x (ZMN)) pojavilo pri podobnem deležu bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in bolnikov v kontrolni skupini (8,0 % pri prvih in 6,9 % pri drugih). V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z UK z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 2 leti je bil delež bolnikov z blagimi zvišanji ALT med vzdrževalnim delom študije UK med prejemniki golimumaba 24,7 %.

V nadzorovanem obdobju ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in AS so bila zvišanja vrednosti ALT ≥ 5 x ZMN občasna in so jih opazili več pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom (0,4 % do 0,9 %), kot pri tistih iz kontrolne skupine (0,0 %). Takšne tendence niso opazili v skupini bolnikov s PsA. V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA in AS z medianim trajanjem spremljanja bolnikov 5 let je bila incidenca zvišanja vrednosti ALT ≥ 5 x ZMN pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, podobna kot pri tistih iz kontrolne skupine. Na splošno so bila ta zvišanja asimptomatična in nenormalne vrednosti so se zmanjšale ali vrnila na normalo bodisi ob nadaljnjem zdravljenju, po ukinitvi golimumaba ali po spremembi sočasno predpisanih zdravil. V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih študije (do 1 leta) pri bolnikih z nr-aksialnim SpA niso poročali o nobenih primerih. V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj indukcije z golimumabom pri UK so se zvišanja ALT na ≥ 5 x ZMN pojavila pri podobnem deležu bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in bolnikov, ki so prejeli placebo (0,3 % pri prvih in 1,0 % pri drugih). V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z UK z medianim spremljanjem bolnikov približno 2 leti je bil delež bolnikov z zvišanji ALT na ≥ 5 x ZMN 0,8 % pri bolnikih, ki so med vzdrževalnim delom študije UK prejeli golimumab.

V okviru ključnih preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA se je pri enem bolniku (v preskušanju RA) z obstoječimi motnjami jeter, ki je med zdravljenjem z golimumabom prejel tudi druga zdravila, ki so zameglila stanje, pojavil neinfekcijski hepatitis z zlatenico s smrtnim izidom.

Vloge golimumaba kot dejavnika, ki dodatno prispeva k takemu stanju ali ga poslabša, pri tem dogodku ni mogoče izključiti.

Reakcije na mestu injiciranja

V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj je imelo 5,4 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, reakcije na mestu injiciranja, v primerjavi z 2,0 % bolnikov iz kontrolne skupine. Prisotnost protiteles proti golimumabu lahko poveča tveganje za reakcije na mestu injiciranja. Večinoma so bile reakcije na mestu injiciranja blage do zmerne, najpogostejši znak te reakcije pa je bil eritem na mestu injiciranja. Pojav reakcije na mestu injiciranja običajno ne zahteva ukinitve zdravljenja.

V kontroliranih preskušanjih faze IIb in/ali faze III pri bolnikih z RA, PsA, AS, nr-aksialnim SpA, hudo persistentno astmo in preskušanjih faze II/III pri bolnikih z UK se pri nobenem bolniku, zdravljene z golimumabom, niso pojavile anafilaktične reakcije.

Avtoimunska protitelesa

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj je bil v času enoletnega spremljanja bolnikov izvid na protitelesa ANA na novo pozitiven pri 3,5 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in pri 2,3 % bolnikov iz kontrolne skupine (s titri 1:160 ali več). Po 1 letu spremljanja bolnikov, ki so imeli na začetku študije negativen izvid na dsDNA, je bila pogostnost pojava protiteles proti dsDNA 1,1 %.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).*

4.9 Preveliko odmerjanje

V klinični študiji so bolniki prejeli enkratne intravenske odmerke do 10 mg/kg in ni prišlo do toksičnosti, ki bi omejevala odmerke. V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča, da se bolnika spremlja glede kakršnih koli znakov ali simptomov neželenih učinkov in se mu nemudoma uvede ustrezno simptomatično zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α), oznaka ATC: L04AB06

Zdravilo GOBIVAZ je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>

Mehanizem delovanja

Golimumab je humano monoklonsko protitelo, ki z veliko afiniteto tvori stabilne komplekse tako s topnimi kot s transmembranskimi bioaktivnimi oblikami človeškega TNF- α , kar preprečuje vezavo TNF- α na njegove receptorje.

Farmakodinamični učinki

Vezava humanega TNF na golimumab nevtralizira ekspresijo adhezijskih molekul E-selektina, žilne celične adhezijske molekule (VCAM)-1 in medcelične adhezijske molekule (ICAM)-1 na celični površini človeških endotelijskih celic, ki jo sproži TNF- α . *In vitro* pa golimumab zavira tudi s TNF sproženo sekrecijo interleukina (IL)-6, IL-8 in spodbujevalnega faktorja za granulocitno-makrofagne kolonije (GM-CSF) iz človeških endotelijskih celic.

Opazili so tudi izboljšanje vrednosti C-reaktivnega proteina (CRP) v primerjavi s skupinami, ki so prejemale placebo. Zdravljenje z golimumabom je v primerjavi s kontrolno skupino povzročilo tudi pomembno zmanjšanje serumske koncentracije IL-6, ICAM-1, matriksne metaloproteinaze (MMP)-3 in žilnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGF) glede na izhodišče. Poleg tega so bile koncentracije TNF- α zmanjšane pri bolnikih z RA in AS, koncentracije IL-8 pa so bile zmanjšane pri bolnikih s PsA. Te spremembe so opazili ob prvi oceni stanja (v 4. tednu) po prvem prejemu golimumaba in so se običajno ohranjale do 24. tedna.

Klinična učinkovitost

Revmatoidni artritis

Učinkovitost golimumaba so dokazali v treh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih in s placebom nadzorovanim študijah pri 1500 bolnikih, starih ≥ 18 let, ki so jim postavili diagnozo zmerno do močno aktivnega revmatoidnega artritisa po kriterijih Ameriškega združenja za revmatologijo (*American College of Rheumatology* - ACR) najmanj 3 mesece pred presejalnim pregledom. Ti bolniki so imeli najmanj 4 otekle in 4 boleče sklepe. Golimumab ali placebo so jim subkutano dajali na vsake 4 tedne.

V študiji GO-FORWARD so ovrednotili 444 bolnikov, ki so imeli aktivni revmatoidni artritis kljub prejetemu stalnemu odmerku MTX najmanj 15 mg/teden in pred tem niso bili zdravljeni z zaviralcem TNF. Te bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo in MTX, golimumab 50 mg in MTX, golimumab 100 mg in MTX, ali pa golimumab 100 mg in placebo. Bolniki, ki so prejeli placebo in MTX, so po 24. tednu prešli na zdravljenje z golimumabom 50 mg in MTX. V 52. tednu pa so bolnike vključili v podaljšek odprte dolgoročne študije.

V študiji GO-AFTER pa so ovrednotili 445 bolnikov, ki so se pred tem zdravili z enim ali več zaviralci TNF, t.j. adalimumabom, etanerceptom ali infliksimabom. Te bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo, golimumab 50 mg ali golimumab 100 mg. Bolnikom so dovolili, da v času študije nadaljujejo s sočasno DMARD terapijo z MTX, sulfasalazinom (SSZ) in/ali hidroksiklorokinom (HCQ). Navedeni razlogi za ukinitve predhodne terapije z zaviralci TNF so bili nezadostna učinkovitost (58 %), neprenašanje zdravila (13 %) in drugi razlogi poleg varnosti ali učinkovitosti (29 %, večinoma iz finančnih razlogov).

V študiji GO-BEFORE so ovrednotili 637 bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki še niso prejeli MTX in pred tem niso bili zdravljeni z zdravilom proti TNF. Bolnike so naključno razvrstili v več skupin: za prejetje placeba in MTX, za prejetje golimumaba 50 mg in MTX, za prejetje golimumaba 100 mg in MTX ali pa za prejetje golimumaba 100 mg in placeba. V 52. tednu so bolnike vključili v odprto, dolgoročno podaljšanje študije, v katerem so pri bolnikih, ki so prejeli placebo in MTX in so imeli najmanj en boleč ali otekel sklep, prešli na prejetje golimumaba 50 mg in MTX.

V študiji GO-FORWARD je bil primarni opazovani dogodek sestavljen iz odstotka bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu in izboljšanje rezultatov vprašalnika za oceno zdravstvenega stanja (Health Assessment Questionnaire - HAQ) v 24. tednu glede na začetek študije. V študiji GO-AFTER je bil primarni opazovani dogodek odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu. V študiji GO-BEFORE je bil primarni opazovani dogodek sestavljen iz odstotka bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 50 v 24. tednu, in spremembe rezultata na po Sharpu modificirani lestvici van der Heijde (vdH-S) v 52. tednu glede na izhodiščne vrednosti. Poleg določitve primarnega končnega rezultata(ov) so opravili tudi dodatne ocene vpliva zdravljenja z golimumabom na znake in simptome artritisa, radiografski odziv, telesno funkcijo in z zdravjem povezano kakovost življenja.

V 104. tednu študij GO-FORWARD in GO-BEFORE ter 24. tednu študije GO-AFTER na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja golimumaba s 50 mg ali 100 mg ob sočasnem jemanju MTX. V skladu z načrtom vsake izmed študij revmatoidnega artritisa so bolniki v dolgotrajnem podaljšanju po presoji zdravnika lahko zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom golimumaba.

Znaki in simptomi

Bistveni rezultati za ACR za golimumab v odmerku 50 mg v 14., 24. in 52. tednu za GO-FORWARD, GO-AFTER in GO-BEFORE so prikazani v Preglednici 2 in opisani v nadaljevanju. Odzive so opazili že ob prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi golimumaba.

V študiji GO-FORWARD med 89 preiskovanci, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je prejela 50 mg golimumaba in MTX, jih je v 104. tednu 48 še vedno prejelo to zdravljenje. Od tega je imelo v 104. tednu 40 bolnikov odziv ACR 20, 33 jih je imelo odziv ACR 50, 24 pa odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opazili od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-AFTER je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, večji pri bolnikih, ki so prejeli golimumab kot pri tistih, ki so prejeli placebo, ne glede na prijavljen razlog za ukinitve enega ali več prej uporabljenih zaviralcev TNF.

Preglednica 2

Ključni rezultati glede učinkovitosti iz nadzorovanih delov študij GO-FORWARD, GO-AFTER in GO-BEFORE

	GO-FORWARD aktiven RA kljub prejemanju metotreksata		GO-AFTER aktiven RA, ki je bil pred tem zdravljen z enim ali več zaviralci TNF		GO-BEFORE aktiven RA, predhodno še nezdravljen z MTX	
	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov						
ACR 20						
14. teden	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
24. teden	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
14. teden	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
24. teden	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
14. teden	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
24. teden	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami.

* p ≤ 0,001

NA (not applicable): ni relevantno

V študiji GO-BEFORE primarne analize pri bolnikih z zmernim do hudim revmatoidnim artritisom (skupno za skupini, ki sta prejeli golimumab 50 mg in 100 mg z MTX, v primerjavi s skupino, ki je prejela samo MTX za ACR50) v 24. tednu niso bile statistično značilne (p = 0,053). V 52. tednu je bil pri celotni populaciji odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR, v skupini, ki je prejela golimumab 50 mg in MTX, na splošno višji, vendar ne značilno drugačen kot v skupini, ki je prejela samo MTX (glejte Preglednico 2). Izvedene so bile tudi dodatne analize pri podskupinah, ki so reprezentativne za navedeno populacijo bolnikov s hudim, aktivnim in napredujočim revmatoidnim artritisom. Na splošno se je pokazal večji učinek golimumaba 50 mg z MTX v primerjavi s samim MTX pri navedeni populaciji v primerjavi s celotno populacijo.

V študijah GO-FORWARD in GO-AFTER so opazili klinično pomembne in statistično značilne odzive na lestvici aktivnosti bolezni (Disease Activity Scale – DAS 28) ob vsaki predhodno določeni časovni točki, v 14. tednu in v 24. tednu ($p \leq 0,001$). Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela zdravilo GOBIVAZ, so se pri tistih, ki so se še naprej zdravili z golimumabom, odzivi DAS 28 ohranili vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne vrednosti odzivov DAS 28 opazili od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-BEFORE so merili velik klinični odziv, ki je bil opredeljen kot ohranjanje odziva ACR 70 skozi neprekinjeno obdobje 6 mesecev. V 52. tednu je v skupini, ki je prejela golimumab 50 mg z MTX, 15 % bolnikov doseglo velik klinični odziv, v primerjavi s samo 7 % bolnikov iz skupine, ki je prejela placebo z MTX ($p = 0,018$). Med 159 preiskovanci, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je prejela golimumab 50 mg z MTX, jih je bilo v 104. tednu 96 še vedno na tem zdravljenju. Med njimi je imelo v 104. tednu 85 bolnikov odziv ACR 20, 66 bolnikov odziv ACR 50 in 53 bolnikov odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opazili od 104. do 256. tedna.

Radiografski odziv

V študiji GO-BEFORE so uporabili spremembo od začetne vrednosti rezultata vdH-S, ki je sestavljen rezultat za strukturne okvare in na podlagi katerega radiografsko merimo število in velikost erozij v sklepih ter stopnjo zoženja sklepne špranje v rokah/zapestjih in stopalih za oceno stopnje strukturnih okvar. Ključni rezultati za uporabo golimumaba v odmerku 50 mg v 52. tednu so predstavljeni v Preglednici 3.

Število bolnikov brez novih erozij ali s spremembo glede na začetne vrednosti skupnega rezultata $\text{vdH-S} \leq 0$ je bilo statistično značilno večje pri skupini bolnikov, zdravljenih z golimumabom, kot pa v kontrolni skupini ($p = 0,003$). Tudi radiografski učinki, ki so jih ugotovili v 52. tednu, so se ohranili do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne radiografske učinke opazili od 104. do 256. tedna.

Preglednica 3
Radiografska srednja vrednost (SD) sprememb glede na začetne vrednosti skupnega rezultata vdH-S v 52. tednu pri celotni skupini bolnikov, vključenih v študijo GO-BEFORE

	Placebo + MTX	GOBIVAZ 50 mg + MTX
n^a	160	159
Skupni rezultat		
Začetna vrednost	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Sprememba glede na začetno vrednost	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Rezultat za erozije		
Začetna vrednost	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Sprememba glede na začetno vrednost	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Rezultat JSN		
Začetna vrednost	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Sprememba glede na začetno vrednost	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n odraža randomizirane bolnike

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Telesna funkcija in z zdravjem povezana kakovost življenja

Telesno funkcijo in stopnjo invalidnosti so v študijah GO-FORWARD in GO-AFTER ocenjevali kot ločena končna rezultata s pomočjo indeksa invalidnosti HAQ DI. V teh študijah so z golimumabom dosegli klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje rezultata HAQ DI glede na začetek študije v primerjavi s kontrolno skupino v 24. tednu. Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela golimumab, se je pri tistih, ki so se še naprej zdravili z

golimumabom, izboljšanje rezultata na lestvici HAQ DI ohranilo vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobno izboljšanje rezultata HAQ DI opazili od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-FORWARD so pokazali klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja, merjene z oceno vprašalnika SF-36 (dela, povezanega s telesnim zdravjem) pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, v primerjavi s placebom v 24. tednu. Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela golimumab, se je pri tistih, ki so se še naprej zdravili z golimumabom, izboljšanje rezultata vprašalnika SF-36 glede telesnega zdravja ohranilo vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobno izboljšanje rezultata vprašalnika SF-36 glede telesnega zdravja opazili od 104. do 256. tedna. V študijah GO-FORWARD in GO-AFTER so opazili statistično značilno izboljšanje utrujenosti, kar so merili s funkcionalno oceno na lestvici utrujenosti pri zdravljenju kronične bolezni (FACIT-F).

Psoriatični artritis

Varnost in učinkovitost golimumaba so ovrednotili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji (GO-REVEAL) pri 405 odraslih bolnikih z aktivnim PsA (z ≥ 3 oteklimi sklepi in ≥ 3 bolečimi sklepi) kljub prejetju nesteroidnih antirevmatikov (NSAID) ali terapije DMARD. Bolniki v tej študiji so imeli diagnozo psoriatičnega artritisa najmanj 6 mesecev in so imeli najmanj blago psoriatično bolezen. V študijo so bili vključeni bolniki z vsemi podvrstami psoriatičnega artritisa, vključno s poliartrikularnim artritiskom brez revmatoidnih vozličev (43 %), asimetričnim perifernim artritiskom (30 %), distalnim artritiskom interfalangealnih sklepov (DIP) (15 %), spondilitisom s perifernim artritiskom (11 %) in artritiskom mutilans (1 %). Prejšnje zdravljenje z zaviralci TNF pa ni bilo več dovoljeno. Bolniki so prejeli golimumab ali placebo subkutano na vsake 4 tedne. Vse bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino za placebo, golimumab v odmerku 50 mg, ali golimumab v odmerku 100 mg. Bolniki, ki so prejeli placebo, so po 24. tednu prešli na golimumab v odmerku 50 mg. V 52. tednu pa so ti bolniki vstopili v odprto, dolgoročno podaljšanje študije. Približno 48 % bolnikov je še naprej jemalo stalne odmerke metotreksata (≤ 25 mg/teden). Sočasna primarna končna opazovana dogodka sta bila odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu, in sprememba v skupni oceni vdH-S, prilagojeni za PsA, v 24. tednu glede na začetne vrednosti

V 104. tednu na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja golimumaba s 50 mg ali 100 mg. V skladu z načrtom študije so bolniki v dolgotrajnem podaljšanju lahko po presoji zdravnika zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom golimumaba.

Znaki in simptomi

Ključni rezultati za 50 mg odmerek v 14. tednu in 24. tednu so prikazani v Preglednici 4 in opisani v nadaljevanju.

Preglednica 4
Ključni rezultati glede učinkovitosti iz študije GO-REVEAL

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	113	146
Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov		
ACR 20		
14. teden	9 %	51 %
24. teden	12 %	52 %
ACR 50		
14. teden	2 %	30 %
24. teden	4 %	32 %
ACR 70		
14. teden	1 %	12 %
24. teden	1 %	19 %
PASI^b 75^c		

14. teden	3 %	40 %
24. teden	1 %	56 %

* $p < 0,05$ za vse primerjave

^a n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami

^b Indeks površine psoriaze in jakosti bolezni (PASI)

^c Na podlagi podskupine bolnikov ≥ 3 % prizadete telesne površine (BSA) na začetku študije, 79 bolnikov (69,9 %) v skupini za prejetje placeba in 109 (74,3 %) v skupini za prejetje golimumaba v odmerku 50 mg.

Odziv so opazili že pri prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi golimumaba. Podobne odzive ACR 20 v 14. tednu so opazili pri bolnikih s podvrstami psoriatičnega artritisa, t.j. pri poliartikularnem artritisu brez revmatoidnih vozličev in pri asimetričnem perifernem artritisu. Število bolnikov z drugimi podvrstami psoriatičnega artritisa pa je bilo premajhno, da bi omogočilo smiselno oceno. Odzivi, ki so jih opazili v skupini bolnikov, zdravljenih z golimumabom, so bili podobni kot pri bolnikih, ki so sočasno prejemali MTX oziroma ga niso prejemali. Od 146 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni v skupino za prejetje golimumaba v odmerku 50 mg, jih je bilo v 104. tednu 70 še vedno na tem zdravljenju. Od teh 70 bolnikov jih je imelo 64 odziv ACR 20, 46 odziv ACR 50 in 31 odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opažali od 104. do 256. tedna.

Statistično značilen odziv na zdravljenje, merjen z DAS28, so opazili tudi v 14. in 24. tednu ($p < 0,05$).

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so v 24. tednu opazili izboljšanje parametrov periferne aktivnosti psoriatičnega artritisa (npr. števila oteklih sklepov, števila bolečih oziroma občutljivih sklepov, daktilitisa in entezitisa). Zdravljenje z golimumabom je vodilo do bistvenega izboljšanja telesne funkcije, ki so jo ocenili z vprašalnikom HAQ DI, pa tudi do bistvenega izboljšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja, ki so jo izmerili z rezultati za telesno in duševno komponento vprašalnika SF-36. Pri bolnikih, ki so se ves čas zdravili z golimumabom, odkar so bili v to skupino naključno razvrščeni na začetku študije, so se vrednosti odzivov DAS28 in HAQ DI ohranjale vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne vrednosti odzivov DAS 28 in rezultatov HAQ DI opažali od 104. do 256. tedna.

Radiografski odziv

Strukturne okvare v obojem - v dlaneh in stopalih - so ocenjevali z rentgenskim slikanjem na podlagi sprememb v oceni vdH-S, prilagojeni za PsA z dodatkom distalnih interfalangealnih sklepov roke, v primerjavi z začetnimi vrednostmi.

Zdravljenje z golimumabom v odmerku 50 mg je zmanjšalo hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov v primerjavi s placebom v 24. tednu. To so merili na podlagi sprememb v skupni modificirani oceni vdH-S glede na začetne vrednosti (v skupini za prejetje placeba je srednja vrednost ocene $\pm$ SD znašala $0,27 \pm 1,3$, v primerjavi z $-0,16 \pm 1,3$ v skupini za prejetje golimumaba; $p = 0,011$). Od 146 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni v skupino za prejetje golimumaba v odmerku 50 mg, so bili rentgenski podatki za 52. teden na voljo pri 126 bolnikih, od katerih jih 77 % ni kazalo nikakršnega napredovanja bolezni v primerjavi z začetnimi vrednostmi. V 104. tednu pa so bili rentgenski podatki na voljo za 114 bolnikov in 77 % jih ni kazalo nikakršnega napredovanja bolezni v primerjavi z začetnimi vrednostmi. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, se pri podobnem odstotku bolnikov od 104. do 256. tedna ni pokazalo nobeno poslabšanje bolezni glede na začetno stanje.

Aksialni spondiloarthritis

Ankilozirajoči spondilitis

Varnost in učinkovitost golimumaba so ovrednotili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji (GO-RAISE) pri 356 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (opredeljenim z Bathovim indeksom aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI) ≥ 4 in VAS za skupno jakost bolečin v hrbtu ≥ 4 na lestvici od 0 do 10 cm). Bolniki, ki so bili vključeni v to študijo, so imeli aktivno bolezen kljub obstoječemu ali prejšnjemu zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatiki ali terapijo DMARD in se pred tem niso zdravili z zaviralci TNF.

Golimumab ali placebo so jim dajali subkutano na vsake 4 tedne. Te bolnike so naključno razporedili v skupine za prejemanje placeba, golimumaba 50 mg ali golimumaba 100 mg in so jim dovolili nadaljevati s sočasno terapijo DMARD (MTX, sulfasalazin in/ali hidroksiklorokvin). Primarni končni rezultat je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ASAS 20 na lestvici študijske skupine za oceno ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group - ASAS) v 14. tednu. S placebom nadzorovani podatki o učinkovitosti zdravila so bili zbrani in analizirani za čas do 24. tedna.

Bistveni rezultati za 50 mg odmerek so prikazani v Preglednici 5 in opisani v nadaljevanju. V 24. tednu na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja golimumaba s 50 mg ali 100 mg. V skladu z načrtom študije, so bolniki v dolgotrajnem podaljšanju po presoji zdravnika lahko zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom golimumaba.

Preglednica 5
Ključni rezultati glede učinkovitosti iz študije GO-RAISE

	Placebo	Golimumaba 50 mg*
n ^a	78	138
Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov		
ASAS 20		
14. teden	22 %	59 %
24. teden	23 %	56 %
ASAS 40		
14. teden	15 %	45 %
24. teden	15 %	44 %
ASAS 5/6		
14. teden	8 %	50 %
24. teden	13 %	49 %

* $p \leq 0,001$ za vse primerjave

^a n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami

Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podoben delež bolnikov z odzivom ASAS 20 in ASAS 40 opažali od 24. do 256. tedna.

V 14. in 24. tednu so opazili tudi statistično značilne odzive glede BASDAI 50, 70 in 90 ($p \leq 0,017$). Izboljšanje bistvenih meril aktivnosti bolezni so opazili že ob prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi golimumaba in se je ohranjalo v času do 24. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podoben delež spremembe odziva BASDAI glede na začetno vrednost opažali od 24. do 256. tedna. Pri bolnikih so ugotovili stalno učinkovitost ne glede na uporabo terapije DMARD (MTX, sulfasalazin in/ali hidroksiklorokvin), izvid antigena HLA-B27 ali vrednosti CRP na začetku študije, ki so jih določili na podlagi odziva ASAS 20 v 14. tednu.

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, se signifikantno izboljšanje telesne funkcije glede na BASFI kažejo v času 14. in 24. tedna. Tudi z zdravjem povezana kakovost življenja, merjena s telesno komponento rezultata SF-36, se je bistveno izboljšala v 14. in 24. tednu. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobno izboljšanje telesne funkcije in z zdravjem povezane kakovosti življenja opažali od 24. do 256. tedna.

Neradiografski aksialni spondiloartritis

GO-AHEAD

Varnost in učinkovitost golimumaba so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (GO-AHEAD) pri 197 odraslih bolnikih s hudim aktivnim nr-aksialnim SpA (opredeljenih kot tisti bolniki, ki so izpolnjevali razvrstitvena merila ASAS za aksialni spondiloartritis, vendar niso izpolnjevali modificiranih newyorških meril za AS). Bolniki, vključeni v

to študijo, so imeli aktivno bolezen (opredeljeno z BASDAI ≥ 4 in oceno vseh bolečin v hrbtu na vizualni analogni skali (VAS) ≥ 4 , vsako na lestvici od 0 do 10 cm) kljub trenutnemu ali predhodnemu zdravljenju z NSAID ter se predhodno niso zdravili z nobenim biološkim zdravilom, vključno z zdravili proti TNF. Bolnike so randomizirali v placebo skupino in skupino, ki je prejela golimumab 50 mg subkutano vsake 4 tedne. V 16. tednu so bolniki vstopili v obdobje odprtega zdravljenja, v katerem so vsi bolniki prejeli 50 mg golimumaba subkutano vsake 4 tedne do 48. tedna z ocenjevanjem učinkovitosti do 52. tedna in spremljanjem varnosti do 60. tedna. Približno 93 % bolnikov, ki so prejeli golimumab na začetku obdobja odprtega zdravljenja v podaljšanju študije (16. teden), je nadaljevalo zdravljenje do konca študije (52. teden). Analize so bile narejene za obe populaciji: populacijo vseh zdravljenih (*All Treated* - AT, N = 197) in populacijo z objektivnimi znaki vnetja (*Objective Signs of Inflammation* - OSI, N = 158, opredeljeni z zvišanjem CRP in/ali dokazi sakroilitisa na MRI v izhodišču). S placebo nadzorovane podatke o učinkovitosti so zbirali in analizirali za obdobje do 16 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so v 16. tednu dosegli odziv ASAS 20. Ključni rezultati so prikazani v preglednici 6 in opisani spodaj.

Preglednica 6
Ključni izidi učinkovitosti v študiji GO-AHEAD v 16. tednu

Izboljšanje znakov in simptomov				
	Populacija vseh zdravljenih (AT)		Populacija z objektivnimi znaki vnetja (OSI)	
	Placebo	GOBIVAZ 50 mg	Placebo	GOBIVAZ 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Odzivni, % bolnikov				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS delna remisija	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Zavrto vnetje v sakroiliakalnih (SI) sklepkih, merjeno z MRI				
	Placebo	GOBIVAZ 50 mg	Placebo	GOBIVAZ 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Povprečna sprememba seštevka SPARCC ^d MRI v sakroiliakalnih sklepkih	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n odraža randomizirane in zdravljene bolnike

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

^c n pomeni število bolnikov s podatki MRI v izhodišču in 16. tednu

^d SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* - Kanadski konzorcij za raziskovanje spondilartritisa)

** p < 0,0001 za primerjave golimumaba s placebo

* p < 0,05 za primerjave golimumaba s placebo

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom 50 mg, so v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, v 16. tednu ugotovili statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov hudega aktivnega nr-aksialnega SpA (preglednica 6). Izboljšanja so opazili tekom prvega ocenjevanja (4. teden) po prvi uporabi golimumaba. Rezultat SPARCC, merjen z MRI, je v 16. tednu pokazal statistično značilno zmanjšanje vnetja SI sklepov pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom 50 mg, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (preglednica 6). Tudi bolečine, ocenjene z VAS za vse bolečine v hrbtu in za nočne bolečine v hrbtu, ter aktivnost bolezni, merjena z ASDAS-C, so se pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom 50 mg, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, od izhodišča do 16. tedna statistično značilno izboljšale (p < 0,0001).

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom 50 mg, so v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, dokazali statistično značilno izboljšanje gibljivosti hrbtenice, merjene z BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*), in telesne funkcije, merjene z BASFI (p < 0,0001). Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, je bilo značilno več izboljšanj z zdravjem povezane kakovosti življenja,

ocenjene z ASQoL, EQ-5D ter telesno in duševno komponento SF-36, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Prav tako je bilo v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, značilno več izboljšanj v produktivnosti, ocenjene z večjim zmanjšanjem splošne nezmožnosti za delo in aktivnosti, kar so ocenili z vprašalnikom WPAI.

Za vse zgoraj opisane opazovane dogodke so bili v 16. tednu rezultati statistično značilni tudi v populaciji OSI.

Pri obeh populacijah, AT in OSI, so se izboljšanja znakov in simptomov, gibljivosti hrbtenice, telesne funkcije, kakovosti življenja in produktivnosti, ki so jih opazili v 16. tednu pri bolnikih, ki so se zdravili z golimumabom 50 mg, nadaljevala tudi pri tistih, ki so ostali v študiji v 52. tednu.

GO-BACK

Učinkovitost in varnost nadaljnjega zdravljenja z golimumabom (s polno ali zmanjšano pogostnostjo odmerjanja) v primerjavi s prenehanjem zdravljenja so ocenili pri odraslih bolnikih (starih od 18 do 45 let) z aktivnim nr-aksialnim SpA, ki so dosegli trajno remisijo med 10-mesečnim odprtim zdravljenjem z golimumabom vsak mesec (GO-BACK). Primerni bolniki (ki so do 4. meseca dosegli klinični odziv ter so imeli 7. in 10. mesec neaktivno bolezen [ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score < 1,3]), ki so vstopili v dvojno slepo fazo prenehanja zdravljenja, so bili randomizirani na nadaljnje zdravljenje z golimumabom vsak mesec (polna shema zdravljenja, N = 63), na nadaljnje zdravljenje z golimumabom na 2 meseca (shema zmanjšane zdravljenja, N = 63) ali na prejetje placeba vsak mesec (prenehanje zdravljenja, N = 62) za obdobje do približno 12 mesecev.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona aktivnosti bolezni. Bolnikom, pri katerih se je pojavil ponoven zagon bolezni, tj. so imeli na 2 zaporednih pregledih obakrat bodisi absolutno vrednost ASDAS $\geq 2,1$ bodisi povečano vrednost po prenehanju zdravljenja za $\geq 1,1$ glede na 10. mesec (konec obdobja odprtega zdravljenja), so v odprti fazi ponovnega zdravljenja znova uvedli golimumab vsak mesec za ugotovitev kliničnega odziva.

Klinični odziv po prenehanju dvojno slepega zdravljenja

Med 188 bolniki z neaktivno boleznijo, ki so prejeli vsaj en odmerek iz sheme dvojno slepega zdravljenja, je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona bolezni značilno ($p < 0,001$) večji med tistimi, ki so nadaljevali zdravljenje z golimumabom po shemi polnega (84,1 %) ali zmanjšane (68,3 %) zdravljenja, kot med tistimi, ki so prenehali prejemati zdravilo (33,9 %) (preglednica 7).

Preglednica 7

Analiza deleža udeležencev brez ponovnega zagona bolezni^a Populacija celotnega nabora za analizo (2. obdobje – dvojno slepo)

Zdravljenje	n/N	%	Razlika v % v primerjavi s placebom	
			Ocena (95 % IZ) ^b	Vrednost p ^b
GLM s.c. vsak mesec	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM s.c. na 2 meseca	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
placebo	21/62	33,9		

Celotni nabor za analizo vključuje vse randomizirane udeležence, ki so v 1. obdobju dosegli neaktivno bolezen in so prejeli vsaj en odmerek zdravljenja iz slepe študije.

^a Opredeljeno kot ocena ASDAS, ki je na 2 zaporednih obiskih znašala obakrat absolutno $\geq 2,1$ ali pa je bila po prenehanju zdravljenja za $\geq 1,1$ večja kot 10. mesec (23. obisk).

^b Stopnja napake tipa I zaradi primerjave več zdravljenj (GLM (Generalized linear models) s.c. enkrat na mesec v primerjavi s placebom ter GLM s.c. na 2 meseca v primerjavi s placebom) je bila nadzorovana z uporabo zaporednega (postopno zniževanje) postopka testiranja. Izračunano na podlagi stratificirane metode Miettinen in Nurminen z vrednostjo CRP (> 6 mg/l ali ≤ 6 mg/l) kot stratifikacijskim dejavnikom.

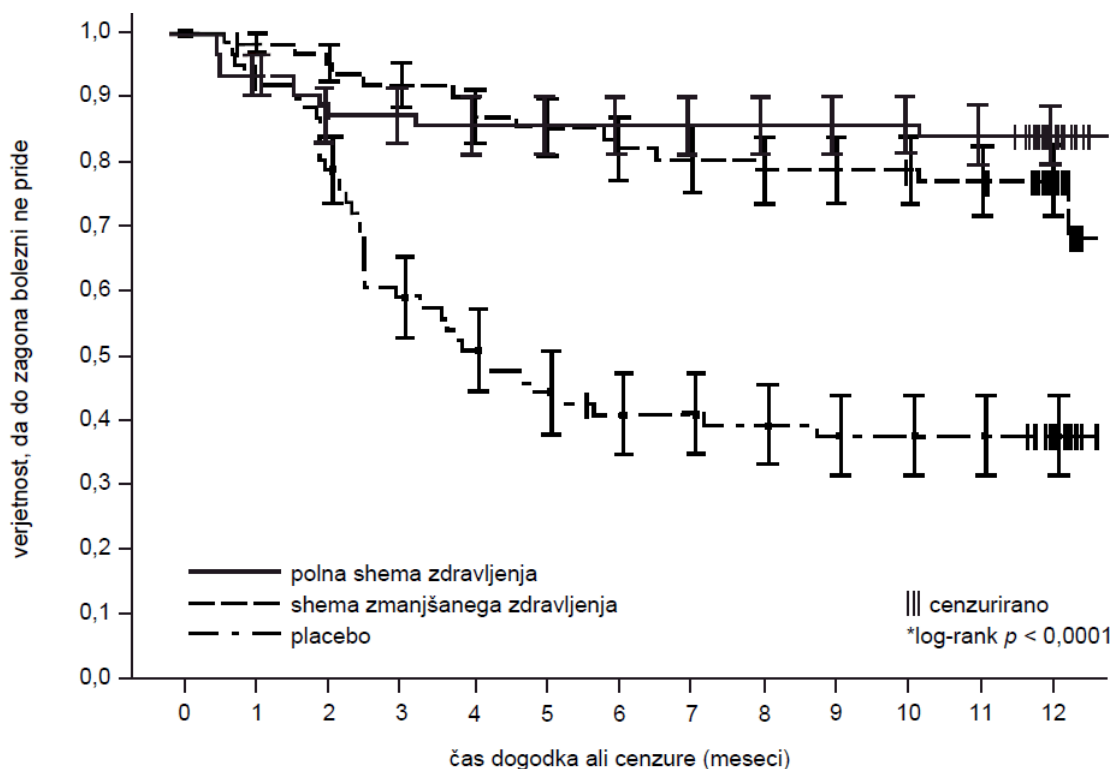
Udeleženci, ki so 2. obdobje prekinili predčasno in pred "ponovnim zagonom bolezni", bodo obravnavani kot udeleženci s "ponovnim zagonom bolezni".

N = celotno število udeležencev, n = število udeležencev brez ponovnega zagona bolezni, GLM = golimumab, s.c. = subkutano.

Razlika v času do prvega ponovnega zagona bolezni med skupino, ki je prenehala z zdravljenjem, ter obema skupinama z golimumabom je prikazana na sliki 1 (log-rank $p < 0,0001$ za vsako od obeh

primerjav). V skupini s placebom so se ponovni zagoni bolezni začeli približno 2 meseca po prenehanju uporabe golimumaba, večina pa se jih je pojavila v 4 mesecih po prenehanju zdravljenja (slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierjeva analiza časa do prvega ponovnega zagona bolezni



udeleženci s tveganjem

GLM vsak mesec	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM na 2 meseca	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	19
placebo	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	10

*Opazovani dogodek ni prilagojen za multipliciteto. Stratificirano glede na vrednost CRP (> 6 mg/l ali ≤ 6 mg/l). Ponovni zagon bolezni je bil opredeljen kot ocena ASDAS, ki je na 2 zaporednih obiskih znašala obakrat absolutno $\geq 2,1$ ali pa je bila po prenehanju zdravljenja za $\geq 1,1$ večja kot 10. mesec (23. obisk). Udeleženci brez ponovnega zagona bolezni so bili cenzurirani v času prekinitve ali 13. mesec 2. obdobja dvojno slepega zdravljenja. Začetek 2. obdobja predstavlja 1. dan Kaplan-Meierjeve analize za celoten nabor za analizo.

Klinični odziv na ponovno zdravljenje ponovnega zagona bolezni

Klinični odziv je bil opredeljen kot izboljšanje ocene BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) za ≥ 2 ali ≥ 50 % glede na povprečje 2 zaporednih ocen BASDAI, pripisanih ponovnemu zagonu bolezni. Od 53 udeležencev v shemah z zmanjšanim odmerjanjem ali prenehanjem zdravljenja, ki so imeli potrjen ponovni zagon bolezni, jih je 51 (96,2 %) doseglo klinični odziv na golimumab v prvih 3 mesecih ponovnega zdravljenja, čeprav je manj bolnikov (71,7 %) odziv ohranilo vse 3 mesece.

Ulcerozni kolitis

Učinkovitost golimumaba so ocenili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah pri odraslih bolnikih.

V indukcijski študiji (*PURSUIT-Induction*) so ocenili bolnike z zmerno do zelo aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12; endoskopska delna ocena ≥ 2), ki so se nezadostno odzvali na konvencionalne načine zdravljenja, jih niso prenašali ali so bili odvisni od kortikosteroidov. V delu študije, namenjenemu potrditvi odmerka, so 761 bolnikov randomizirali na eno od treh shem: 400 mg golimumaba subkutano v tednu 0 in 200 mg v 2. tednu, 200 mg golimumaba subkutano v tednu 0 in 100 mg v 2. tednu ali placebo subkutano v tednih 0 in 2. Dovoljeni so bili sočasni ustaljeni odmerki

peroralnih aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulatorjev. V tej študiji so ocenili učinkovitost golimumaba do 6. tedna.

Rezultati vzdrževalne študije (*PURSUIT-Maintenance*) so temeljili na oceni 456 bolnikov, ki so med predhodno indukcijo z golimumabom dosegli klinični odziv. Bolnike so randomizirali tako, da so prejeli 50 mg golimumaba, 100 mg golimumaba ali placebo subkutano vsake 4 tedne. Dovoljeni so bili sočasni ustaljeni odmerki peroralnih aminosalicilatov in/ali imunomodulatorjev. Odmerke kortikosteroidov je bilo treba postopoma zmanjšati ob začetku vzdrževalne študije. V tej študiji so ocenili učinkovitost golimumaba do 54. tedna. Bolniki, ki so do 54. tedna zaključili vzdrževalno študijo, so nadaljevali z zdravljenjem v podaljšanju študije, kjer so ocenili učinkovitost do 216. tedna. Ocena učinkovitosti v podaljšanju študije je temeljila na spremembah glede uporabe kortikosteroidov, zdravnikovi splošni oceni (PGA - *Physician's Global Assessment*) aktivnosti bolezni ter izboljšanju kakovosti življenja, merjenim z vprašalnikom IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Preglednica 8

Ključni izidi učinkovitosti iz študij PURSUIT - Induction in PURSUIT - Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Odstotek bolnikov			
Bolniki s kliničnim odzivom v 6. tednu ^a	30 %	51 %**	
Bolniki v klinični remisiji v 6. tednu ^b	6 %	18 %**	
Bolniki z zacelitvijosluznice v 6. tednu ^c	29 %	42 %*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 100 mg N = 151
Odstotek bolnikov			
Vzdrževanje odziva (bolniki s kliničnim odzivom do 54. tedna) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Trajna remisija (bolniki v klinični remisiji tako v 30. tednu kot v 54. tednu) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

N = število bolnikov

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Opredeljeno kot zmanjšanje ocene Mayo za ≥ 30 % in ≥ 3 točke v primerjavi z izhodiščem ob hkratnem zmanjšanju ocene rektalne krvavitve za ≥ 1 ali ob hkratni oceni rektalne krvavitve 0 ali 1.

^b Opredeljeno kot ocena Mayo ≤ 2 točki, pri čemer nobena posamezna delna ocena ni > 1

^c Opredeljeno kot 0 ali 1 na endoskopskem delu ocene Mayo.

^d Samo indukcija z golimumabom.

^e Aktivnost ulceroznega kolitisa so ocenili z oceno Mayo na 4 tedne (izgubo odziva so potrdili endoskopsko). Bolnik, ki je ohranjal odziv, je bil torej v stanju neprekinjenega kliničnega odziva ob vsakem ocenjevanju do 54. tedna.

^f Da je bolnik dosegel trajno remisijo, je moral biti v remisiji tako v 30. tednu kot v 54. tednu (in brez potrjene izgube odziva kadar koli do 54. tedna).

^g Med bolniki, lažjimi od 80 kg, je imel trajno klinično remisijo večji delež tistih bolnikov, ki so prejeli vzdrževalno zdravljenje s 50 mg, kot bolnikov, ki so prejeli placebo.

Trajno zacelitev sluznice (zaceljena sluznica v 30. in 54. tednu) je doseglo več bolnikov, ki so prejeli golimumab, tako prejemnikov odmerka 50 mg (42 %, nominalna vrednost p < 0,05) kot prejemnikov odmerka 100 mg (42 %, vrednost p < 0,005), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (27 %).

Med 54 % bolnikov (247/456), ki so na začetku študije PURSUIT-Maintenance sočasno prejeli kortikosteroide, je bil delež bolnikov, ki se jim je klinični odziv ohranil do 54. tedna in v tem tednu niso sočasno prejeli kortikosteroidov, večji v skupini s 50 mg (38 %, 30/78) in skupini s 100 mg (30 %, 25/82) kot v skupini, ki je prejela placebo (21 %, 18/87). Delež bolnikov, ki do 54. tedna niso

več uporabljali kortikosteroidov, je bil večji v skupini s 50 mg (41 %, 32/78) in v skupini s 100 mg (33 %, 27/82) kot v skupini, ki je prejela placebo (22 %, 19/87). Med bolniki, ki so bili vključeni v podaljšano študijo, se je delež tistih, ki niso uporabljali kortikosteroidov, v splošnem ohranil do 216. tedna.

Bolniki, ki v študijah PURSUIT-Induction v 6. tednu niso dosegli kliničnega odziva, so v študiji PURSUIT-Maintenance prejeli 100 mg golimumaba vsake 4 tedne. V 14. tednu je 28 % teh bolnikov doseglo odziv, opredeljen z delno oceno Mayo (zmanjšanje za ≥ 3 točke v primerjavi z začetkom indukcije). V 54. tednu so bili klinični izidi, ki so jih opazili pri teh bolnikih, podobni kliničnim izidom, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so dosegli klinični odziv v 6. tednu.

V 6. tednu je golimumab v primerjavi z izhodiščem značilno izboljšal kakovost življenja, merjeno s spremembo za bolezen specifične ocene vprašalnika IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). Med bolniki, ki so prejeli vzdrževalno zdravljenje z golimumabom, se je izboljšanje kakovosti življenja, merjeno z IBDQ, ohranilo do 54. tedna.

Približno 63 % bolnikov, ki so prejeli golimumab na začetku podaljšanja študije (56. teden), je nadaljevalo zdravljenje do konca študije (zadnji odmerek golimumaba v 212. tednu).

Imunogenost

Med zdravljenjem z golimumabom se lahko razvijejo protitelesa proti golimumabu. Nastanek protiteles proti golimumabu je lahko povezan z zmanjšano sistemsko izpostavljenostjo golimumabu, vendar ni bila ugotovljena nobena očitna korelacija med razvojem protiteles in učinkovitostjo. Prisotnost protiteles proti golimumabu lahko poveča možnost za reakcijo na mestu vboda (glejte poglavje 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem subkutanem injiciranju golimumaba zdravim preiskovancem ali bolnikom z revmatoidnim artritisom je bila mediana vrednost časa do dosega največje serumske koncentracije zdravila (t_{max}) od 2 do 6 dni. S subkutanim injiciranjem 50 mg golimumaba zdravim preiskovancem so dosegli srednjo vrednost $\pm$ standardno deviacijo največje serumske koncentracije zdravila (C_{max}) $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

Po enkratni subkutani injekciji 100 mg zdravila je bila absorpcija golimumaba podobna ne glede na to, ali je bilo zdravilo injicirano v nadlaht, trebuh ali stegno, srednja vrednost absolutne biološke uporabnosti pa je bila 51 %. Ker je imel golimumab po subkutani uporabi približno odmerku sorazmerno farmakokinetiko, je pričakovati podobno absolutno biološko uporabnost tudi po 50 mg ali 200 mg odmerku.

Porazdelitev

Po enkratnem intravenskem odmerku zdravila je bila vrednost njegovega srednjega porazdelitvenega volumna $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Izločanje

Sistemiški očistek golimumaba so ocenili na $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/dan/kg}$. Vrednost končne razpolovne dobe zdravila so ocenili na približno 12 ± 3 dni pri zdravih preiskovancih, podobne vrednosti pa so dobili tudi pri bolnikih z RA, PsA, AS ali UK.

Ko so bolnikom z RA, PsA ali AS subkutano injicirali 50 mg golimumaba na vsake 4 tedne, so njegove serumske koncentracije dosegle stanje dinamičnega ravnovesja do 12. tedna. Pri sočasni uporabi MTX je zdravljenje s 50 mg golimumaba subkutano na vsake 4 tedne vodilo do srednje vrednosti ($\pm$ standardna deviacija) najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ pri bolnikih z RA z aktivnim RA kljub zdravljenju z MTX, približno $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ pri bolnikih z aktivnim PsA in približno $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ pri bolnikih z AS. Po subkutani uporabi 50 mg golimumaba vsake 4 tedne je bila povprečna najnižja serumska koncentracija

golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z nr-aksialnim SpA podobna kot pri bolnikih z AS.

Bolniki z RA, PsA ali AS, ki sočasno niso prejeli MTX, so imeli približno 30 % manjše najnižje koncentracije golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja od tistih, ki so prejeli golimumab skupaj z MTX. Pri omejenem številu bolnikov z RA, ki so bili zdravljeni z golimumabom subkutano več kot 6 mesecev, je sočasna uporaba MTX zmanjšala navidezni očistek golimumaba za približno 36 %. Vendar je analiza populacijske farmakokinetike pokazala, da sočasna uporaba nesteroidnih antirevmatikov, peroralnih kortikosteroidov ali sulfasalazina ni vplivala na navidezni očistek golimumaba.

Po uvedbi indukcijskega odmerka 200 mg golimumaba v tednu 0 oziroma 100 mg golimumaba v 2. tednu ter poznejšo uporabo vzdrževalnih odmerkov 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano na 4 tedne pri bolnikih z UK je koncentracija golimumaba v serumu dosegla stanje dinamičnega ravnovesja približno 14 tednov po začetku zdravljenja. Zdravljenje s 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano vsake 4 tedne med vzdrževalnim zdravljenjem je povzročilo povprečno najnižjo serumsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ (odmerek 50 mg) in $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ (odmerek 100 mg).

Pri bolnikih z UK, ki so prejeli 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano vsake 4 tedne, sočasna uporaba imunomodulatorjev ni bistveno vplivala na najnižjo koncentracijo golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja.

Bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti golimumabu, so imeli običajno nizke najnižje vrednosti serumskih koncentracij golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja (glejte poglavje 5.1).

Linearnost

Pri bolnikih z RA se je pri golimumabu pokazala približno odmerku sorazmerna farmakokinetika v razponu od 0,1 do 10,0 mg/kg po enkratnem intravenskem odmerku zdravila. Po enkratnem subkutanem odmerku so pri zdravih preiskovancih v razponu odmerkov od 50 mg do 400 mg opazili približno odmerku sorazmerno farmakokinetiko.

Učinek telesne mase na farmakokinetiko

Pokazala se je tendenca k naraščanju navideznega očistka golimumaba pri naraščajoči telesni masi bolnika (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije mutagenosti, študije plodnosti pri živalih in dolgoročne študije kancerogenosti z golimumabom niso bile opravljene.

V študiji plodnosti in splošne sposobnosti razmnoževanja pri miših je bilo ob uporabi analognega protitelesa, ki selektivno zavira funkcionalno aktivnost mišjega TNF α , število brejih miši zmanjšano. Ni znano, ali je bil ta izsledok posledica učinkov zdravila na samce in/ali na samice. V študiji vpliva na razvoj na miših z uporabo istega analognega protitelesa oziroma v študiji na opicah Cynomolgus z uporabo golimumaba ni bilo nobenih znakov toksičnosti zdravila za samice, embriotoksičnosti ali teratogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sorbitol (E420)

L-histidin

L-histidinijev monohidroklorid monohidrat

poloksamer 188
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2 °C in 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zdravilo GOBIVAZ se lahko shranjuje pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjenega na škatli. Novi datum izteka roka uporabnosti je treba napisati na škatlo (do 30 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika).

Ko se zdravilo GOBIVAZ enkrat shranjuje na sobni temperaturi, se ga ne sme vrniti nazaj v hladilnik. Zdravilo GOBIVAZ je treba zavreči, če se ga ne uporabi znotraj 30 dni shranjevanja na sobni temperaturi.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

GOBIVAZ 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (brizga iz stekla tipa 1) s pritrjeno iglo (iz nerjavečega jekla) in ščitnikom igle v napolnjenem injekcijskem peresniku. Zdravilo GOBIVAZ je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik oziroma 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske peresnike.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo GOBIVAZ je na voljo v obliki napolnjenih injekcijskih peresnikov za enkratno uporabo. V vsakem pakiranju so navodila za uporabo, v katerih je podrobno opisana uporaba peresnika. Ko bolnik vzame napolnjen injekcijski peresnik iz hladilnika, mora počakati 30 minut, preden si injicira zdravilo GOBIVAZ, da bo peresnik dosegel sobno temperaturo. Peresnika se ne sme stresati.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna ter brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev beljakovin. Pri raztopinah, ki vsebujejo beljakovine, tak videz ni neobičajen. Zdravila GOBIVAZ se ne sme uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali vsebuje vidne tuje delce.

Obsežna navodila za pripravo in dajanje zdravila GOBIVAZ v napolnjenem injekcijskem peresniku so podana v navodilu za uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent

Dublin 9
D09 V504
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1988/005 1 napolnjen injekcijski peresnik
EU/1/25/1988/006 3 napolnjeni injekcijski peresniki

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. november 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

GOBIVAZ 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

GOBIVAZ 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena 1 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mg golimumaba*.

- * Humano monoklonsko protitelo IgG1 κ , ki ga izdelujejo v celični liniji mišjega hibridoma s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 41 mg sorbitola (E420) na 100 mg odmerka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija).

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do svetlo rumena.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis (RA)

Zdravilo GOBIVAZ v kombinaciji z metotreksatom (MTX) je indicirano za:

- zdravljenje zmerne do hudega, aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, če je bil odziv na zdravljenje z antirevmatiki, ki vplivajo na potek bolezni (*disease-modifying anti-rheumatic drug* - DMARD), vključno z MTX, nezadosten;
- zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki predhodno niso bili zdravljeni z MTX.

Uporaba golimumaba v kombinaciji z MTX je pokazala zmanjšanje hitrosti napredovanja okvare sklepov, kar so merili z rentgenskim slikanjem, in izboljšanje delovanja sklepov.

Za informacije glede indikacije poliartrikularni juvenilni idiopatski artritis, prosimo, glejte SmPC za zdravilo GOBIVAZ 50 mg.

Psoriatični artritis (PsA)

Zdravilo GOBIVAZ, samo ali v kombinaciji z MTX, je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, pri katerih je bil odziv na prejšnje zdravljenje z DMARD nezadosten. Pokazalo se je, da uporaba golimumaba zmanjša hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov, kar so merili z rentgenskim slikanjem pri bolnikih s poliartrikularnimi simetričnimi podtipi bolezni (glejte poglavje 5.1), in izboljša telesno funkcijo.

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Zdravilo GOBIVAZ je indicirano za zdravljenje hudega, aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, ki so se nezadovoljivo odzvali na običajno terapijo.

Neradiografski aksialni spondiloarthritis (nr-aksialni SpA)

Zdravilo GOBIVAZ je indicirano za zdravljenje odraslih s hudim aktivnim neradiografskim aksialnim spondiloartritisom z objektivnimi znaki vnetja, na katera kažeta zvišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali magnetnoresonančno slikanje (MRI), ki se na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) niso ustrezno odzvali ali jih ne prenašajo.

Ulcerozni kolitis (UK)

Zdravilo GOBIVAZ je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi in 6-merkaptopurinom (6-MP) ali azatioprinom (AZA), in tistih, ki takšnega zdravljenja ne prenesejo ali imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih (paediatric ulcerative colitis, pUC)

Zdravilo GOBIVAZ je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih, starih 2 leti ali več in s telesno maso najmanj 15 kg, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje, vključno z zdravljenjem s kortikosteroidi in 6-merkaptopurinom (6-MP) ali azatioprinom (AZA), ter pri tistih, ki ne prenašajo takšnega zdravljenja ali imajo medicinske kontraindikacije zanj.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati usposobljeni zdravniki, ki imajo izkušnje s področja diagnostike in zdravljenja revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, neradiografskega aksialnega spondiloartritisa ali ulceroznega kolitisa. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom GOBIVAZ, morajo dobiti kartico za bolnika.

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

Zdravilo GOBIVAZ 50 mg dajemo enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.

Zdravilo GOBIVAZ uporabljamo skupaj z MTX.

Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloarthritis

Zdravilo GOBIVAZ 50 mg dajemo enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.

Za vse zgoraj navedene indikacije podatki, ki so na voljo, kažejo, da je klinični odziv običajno dosežen v 12 do 14 tednih zdravljenja (po 3 do 4 odmerkih). Pri bolnikih, pri katerih ni nobenih znakov koristnega učinka zdravljenja v tem času, pa je treba premisliti, ali je nadaljevanje terapije smiselno.

Bolniki s telesno maso več kot 100 kg

Za vse zgoraj navedene indikacije pri bolnikih z RA, PsA, AS ali nr-aksialnim SpA s telesno maso več kot 100 kg, ki niso dosegli zadovoljivega kliničnega odziva na zdravljenje po 3 do 4 odmerkih, je potrebno premisliti, ali bi bilo umestno povečanje odmerka golimumaba na 100 mg enkrat na mesec. Upoštevati je potrebno povečano tveganje za pojav določenih resnih neželenih učinkov pri odmerku 100 mg v primerjavi z odmerkom 50 mg (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih ni nobenih znakov koristnega učinka zdravljenja niti po prejemu 3 do 4 dodatnih 100 mg odmerkov, pa je treba premisliti, ali je nadaljevanje zdravljenja sploh smiselno.

Ulcerozni kolitis pri odraslih

Bolniki s telesno maso manj kot 80 kg

Začetni odmerek zdravila GOBIVAZ je 200 mg, ki mu sledi 100 mg v 2. tednu. Bolniki z ustreznim odzivom morajo v 6. tednu ter nato vsake 4 tedne prejeti odmerek 50 mg. Za bolnike z nezadostnim odzivom je morda bolj koristno, da nadaljujejo s prejemanjem odmerka 100 mg v 6. tednu in nato vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Bolniki s telesno maso 80 kg ali več

Začetni odmerek zdravila GOBIVAZ je 200 mg, ki mu sledi 100 mg v 2. tednu, nato 100 mg vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Med vzdrževalnim zdravljenjem je mogoče odmerke kortikosteroidov postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 do 14 tednih zdravljenja (po 4 odmerkih). O nadaljevanju zdravljenja je treba premisliti pri bolnikih, pri katerih v tem obdobju ni opaznih terapevtskih koristi.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih (pUC)

Priporočeni odmerek zdravila GOBIVAZ za bolnike z ulceroznim kolitisom, stare od 2 do 17 let, je odvisen od telesne mase (preglednica 1). Zdravilo GOBIVAZ se daje s subkutano injekcijo.

Preglednica 1: Odmerek zdravila GOBIVAZ za pediatrične bolnike z ulceroznim kolitisom

Bolnikova telesna masa	Indukcijski odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 6. tednu	Možnost zmanjšanja vzdrževalnega odmerka*
≥80 kg	200 mg v tednu 0 in 100 mg v 2. tednu	100 mg vsake štiri tedne	se ne uporablja
≥40 kg do <80 kg	200 mg v tednu 0 in 100 mg v 2. tednu	100 mg vsake štiri tedne	50 mg vsake štiri tedne
≥15 kg do <40 kg	100 mg v tednu 0 in 50 mg v 2. tednu	50 mg vsake štiri tedne	25 mg vsake štiri tedne **

* Zdravnik lahko razmisli o zmanjšanju vzdrževalnega odmerka pri bolnikih, ki so v remisiji v 54. tednu ali po njem.

** Za zdravilo GOBIVAZ ni na voljo farmacevtske oblike v napolnjeni injekcijski brizgi, ki bi omogočala odmerek 25 mg za pediatrične bolnike z ulceroznim kolitisom, ki tehtajo od ≥15 kg do <40 kg. Zato zdravila GOBIVAZ ni mogoče dajati bolnikom, ki potrebujejo odmerek 25 mg. Če je potreben odmerek 25 mg, je treba namesto tega uporabiti drugo zdravilo z golimumabom.

Za odmerjanje in način uporabe 50 mg odmerka golimumaba glejte poglavje 4.2 v SmPC-ju za 50 mg raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 do 14 tednih zdravljenja (po 4 odmerkih). Pri otrocih, pri katerih v tem času ni dokazov o terapevtski koristi zdravljenja, je treba premisliti o smiselnosti nadaljevanja zdravljenja.

Izpuščeni odmerek

Če si bolnik pozabi injicirati zdravilo GOBIVAZ na načrtovani datum, si mora pozabljeni odmerek injicirati takoj, ko se spomni. Bolnikom je treba naročiti, naj si ne injicirajo dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Pri naslednjem odmerku je treba upoštevati naslednja navodila:

- če je bolnik zamudil z odmerkom manj kot 2 tedna, si mora injicirati pozabljeni odmerek in ohraniti prvotni režim odmerjanja.
- če je bolnik zamudil z odmerkom več kot 2 tedna, si mora injicirati pozabljeni odmerek in od datuma te injekcije naprej uvesti nov režim odmerjanja.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

Pri starejših ni potrebna prilagoditev odmerka.

Okvara ledvic in jeter

Golimumab pri teh populacijah bolnikov ni bilo raziskano. Priporočil za odmerjanje ni mogoče podati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila GOBIVAZ pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili ugotovljeni za nobeno

indikacijo razen za pJIA in pUC. Podatkov ni na voljo. Zdravilo GOBIVAZ ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 2 let, za zdravljenje pJIA ali pUC.

Način uporabe

Zdravilo GOBIVAZ je namenjeno za subkutano uporabo. Po ustreznem usposabljanju o tehniki subkutanega injiciranja, si lahko bolniki zdravilo injicirajo sami, če njihov zdravnik presodi, da je to primerno, po potrebi tudi pod zdravniškim nadzorom. Bolnikom je treba naročiti, naj si injicirajo celotno količino zdravila GOBIVAZ v skladu z obsežnimi navodili za uporabo, ki so na voljo v navodilu za uporabo. Če je potrebnih več injekcij, jih je treba dati na različna mesta na telesu. Vsaka napolnjena injekcijska brizga je namenjena za enkratno uporabo pri enem bolniku in jo je treba takoj po uporabi zavreči.

Za navodila glede injiciranja glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza (TB) ali druge hude okužbe, kot je sepsa, ter oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno ali hudo srčno popuščanje (razredov III/IV po klasifikaciji NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Bolnike je treba pred, med in po zdravljenju z golimumabom natančno spremljati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko izločanje golimumaba iz telesa traja do 5 mesecev, je treba v tem času bolnika še naprej spremljati. Če se pri bolniku pojavi resna okužba ali sepsa, bolnik golimumaba ne sme več prejemati (glejte poglavje 4.3).

Golimumaba se ne sme dajati bolnikom s klinično pomembno aktivno okužbo. Pri odločanju glede uporabe golimumaba pri bolnikih s kronično okužbo ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi je potrebna previdnost. Bolnike je treba ustrezno poučiti o potencialnih dejavnikih tveganja za okužbe ter o izogibanju izpostavljenosti le-tem.

Bolniki, ki jemljejo zaviralce TNF, so bolj občutljivi za resne okužbe.

Pri bolnikih, ki so prejemali golimumab, so poročali o bakterijskih okužbah (vključno s sepsa in pljučnico), mikobakterijskih okužbah (vključno s TB), invazivnih glivnih okužbah in oportunističnih okužbah, vključno s smrtnimi primeri. Nekatere od teh resnih okužb so se pojavile pri bolnikih na sočasni imunosupresivni terapiji, ki poleg osnovne bolezni prav tako lahko prispeva k povečani občutljivosti za okužbe. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z golimumabom pojavi nova okužba, je treba natančno spremljati in pri njih opraviti vse diagnostične preiskave. Če se pri bolniku pojavita nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo golimumaba prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protiglivno terapijo, dokler okužba ni obvladana.

Pri bolnikih, ki so bivali v krajih ali potovali v kraje, kjer so invazivne glivne okužbe, kot so histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza, endemske, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja s tem zdravilom. Pri bolnikih s tveganjem, ki so zdravljeni z golimumabom, je treba v primeru pojava resne sistemske bolezni posumiti na invazivno glivno okužbo. Če je mogoče, se je pri teh bolnikih treba o diagnozi in empiričnem protiglivnem zdravljenju posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem

bolnikov z invazivnimi glivnimi okužbami.

Tuberkuloza

Pri bolnikih, ki so prejeli golimumab, so poročali o pojavu tuberkuloze. Poudariti je treba, da je bila v večini teh poročil tuberkuloza izven pljuč in je nastopila bodisi v obliki lokalne ali diseminirane bolezni.

Pred začetkom zdravljenja z golimumabom je treba pri vseh bolnikih oceniti, ali imajo morda aktivno oziroma neaktivno ("latentno") tuberkulozo. Ta ocena mora vključevati podrobno zdravstveno anamnezo z osebno anamnezo glede tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov s tuberkulozo in predhodnim in/ali sedanjim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, npr. tuberkulinski kožni test ali krvno preiskavo ter slikanje prsnega koša (v skladu z lokalnimi priporočili). Priporočljivo je, da se izvedba teh preiskav vpiše na kartico za bolnika. Zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, opozarjamo na tveganje za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imajo oslavljen imunski sistem.

V primeru diagnoze aktivne tuberkuloze se zdravljenja z golimumabom ne sme uvesti (glejte poglavje 4.3).

V primeru suma na latentno tuberkulozo se je treba posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze. V vseh spodaj opisanih primerih je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja z golimumabom.

V primeru diagnoze neaktivne ("latentne") tuberkuloze je pred uvedbo golimumaba potrebno začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s protituberkulozno terapijo, ter v skladu z lokalnimi priporočili. Pri bolnikih, ki imajo več dejavnikov tveganja oziroma pomembne dejavnike tveganja za tuberkulozo in negativen test na latentno tuberkulozo, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom premisliti o uvedbi protituberkulozne terapije. Tudi pri tistih bolnikih, ki so imeli v preteklosti latentno ali aktivno tuberkulozo in pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom premisliti o uporabi protituberkulozne terapije.

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom med ali po zdravljenju latentne tuberkuloze, so se pojavili primeri aktivne tuberkuloze. Bolnike, ki prejemajo golimumab, vključno z bolniki z negativnimi testi za latentno tuberkulozo, z bolniki, ki se zdravijo za latentno tuberkulozo, ali z bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni za okužbo s tuberkulozo, je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne tuberkuloze.

Vse bolnike je treba opozoriti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med ali po zdravljenju z golimumabom pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. dolgotrajen kašelj, hujšanje/izguba telesne mase, nekoliko zvišana telesna temperatura).

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, vključno z golimumabom, in so kronični prenašalci tega virusa (t.j. imajo pozitiven izvid na njegov površinski antigen), je nastopila reaktivacija hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo tudi do smrtnega izida.

Pred začetkom zdravljenja z golimumabom je treba bolnike testirati na okužbo z virusom hepatitisa B (HBV). Pri tistih bolnikih, ki imajo pozitiven izvid na okužbo z virusom HBV, je priporočljiv posvet z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B.

Prenašalce virusa HBV, ki potrebujejo zdravljenje z golimumabom, je treba ves čas zdravljenja in še nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. Na voljo ni dovolj podatkov o zdravljenju bolnikov, ki so prenašalci HBV, s protivirusno terapijo ob zdravljenju z antagonistom TNF za preprečevanje reaktivacije HBV. Pri bolnikih, pri katerih pride do reaktivacije HBV, je treba golimumab ukiniti in jim uvesti učinkovito protivirusno terapijo ob ustreznem podpornem zdravljenju.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Morebitna vloga zdravljenja z zaviralci TNF pri nastanku malignih bolezni ni znana. Na osnovi sedanjega znanja ni mogoče izključiti morebitnega tveganja za nastanek limfomov, levkemije ali drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, zato je pri premisleku o uvedbi zdravljenja z zaviralci TNF pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti malignom, oziroma pri premisleku glede nadaljevanja zdravljenja pri tistih bolnikih, ki se jim pojavi malignom, potrebna previdnost.

Malignomi pri pediatričnih bolnikih

Pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih (do 22 leta starosti), ki so se zdravili z zaviralci TNF (začetek zdravljenja je bil pri starosti ≤ 18 let), so v času trženja zdravila poročali o pojavu malignomov, od katerih so bili nekateri smrtni. Približno v polovici primerov je šlo za limfome, drugi primeri pa so zadevali več različnih malignomov, med drugim tudi redke malignome, običajno povezane z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF, ni mogoče izključiti tveganja za nastanek malignomov.

Limfom in levkemija

V nadzorovanem delu kliničnih preskušanj z vsemi zaviralci TNF, vključno z golimumabom, so opazili več primerov limfoma pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, kot pri tistih iz kontrolne skupine. V kliničnih preskušanjih faze IIb in faze III z golimumabom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA), psoriatičnim artritisom (PsA) in ankilozirajočim spondilitisom (AS) je bila incidenca limfoma pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, večja od pričakovane incidence za splošno populacijo. Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in dolgotrajno, močno aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za limfom in levkemijo povečano, kar dodatno zaplete oceno tveganja.

Pri bolnikih, zdravljenih z drugimi zaviralci TNF, so v času trženja poročali o redkih primerih hepatospleničnega T-celičnega limfoma (HSTCL) (glejte poglavje 4.8). Ta redka vrsta T-celičnega limfoma poteka zelo agresivno in se po navadi konča s smrtnim izidom. Večina primerov se je pojavila pri mladostnikih in mladih odraslih moškega spola, od katerih so skoraj vsi sočasno prejeli azatioprin (AZA) ali 6-merkaptopurin (6-MP) za zdravljenje vnetne črevesne bolezni. Možno tveganje kombinirane uporabe AZA ali 6-MP in golimumaba je treba skrbno pretehtati. Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF, ni mogoče izključiti tveganja za nastanek hepatospleničnega T-celičnega limfoma.

Drugi malignomi razen limfoma

V nadzorovanem delu kliničnih preskušanj faze IIb in faze III z golimumabom pri bolnikih z RA, PsA, AS in ulceroznim kolitisom (UK) je bila incidenca nelimfomskih malignomov (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) pri skupini, ki je prejela golimumab, podobna kot pri kontrolnih skupinah.

Displazija/karcinom kolona

Ni znano, ali zdravljenje z golimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom) ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in med potekom bolezni v rednih intervalih spremljati glede displazije. To mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili. Pri bolnikih z novo diagnosticirano displazijo, zdravljenih z golimumabom, je treba skrbno pregledati tveganja in koristi za posameznega bolnika in razmisliti, ali naj se zdravljenje nadaljuje.

V eksploratornem kliničnem preskušanju za oceno uporabe golimumaba pri bolnikih s hudo trdovratno astmo so pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, poročali o večjem številu malignomov kot pri tistih iz kontrolne skupine (glejte poglavje 4.8). Pomen tega izsledka ni znan.

V eksploratornem kliničnem preskušanju za oceno uporabe drugega zaviralca TNF, infliksimaba, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) so poročali o večjem številu malignomov, večinoma v predelu pljuč ter glave in vratu, pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z

infliksimabom, v primerjavi s tistimi iz kontrolne skupine. Vsi ti bolniki so imeli v anamnezi strastno kajenje. To pomeni, da je potrebna previdnost pri uporabi katerega koli antagonista TNF pri bolnikih s KOPB in pri tistih, ki imajo povečano tveganje za nastanek malignoma, ker veliko kadijo.

Kožni raki

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z golimumabom, so poročali o melanomu in karcinomu Merklovih celic (glejte poglavje 4.8). Periodično pregledovanje kože se priporoča za vse bolnike, predvsem pa za tiste z dejavniki tveganja za kožnega raka.

Kongestivno srčno popuščanje (*congestive heart failure* - CHF)

Pri uporabi zaviralcev TNF, vključno z golimumabom, so poročali o primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja (CHF) in primerih novonastalega CHF. Nekateri primeri so se končali s smrtnim izidom. V kliničnem preskušanju z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje CHF in povečano umrljivost zaradi CHF. Golimumaba niso proučevali pri bolnikih s CHF. Golimumab je treba pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razreda I ali II po klasifikaciji NYHA) previdno uporabljati. Bolnike je treba skrbno spremljati in pri tistih, ki se jim na novo pojavijo znaki srčnega popuščanja oziroma se ti poslabšajo, golimumab ukiniti (glejte poglavje 4.3).

Nevrološki dogodki

Uporaba zaviralcev TNF, vključno z golimumabom, je bila povezana s primeri novonastalih kliničnih simptomov in/ali rentgenskih znakov demielinizirajočih bolezni osrednjega živčevja, vključno z multiplo sklerozo ali s poslabšanjem teh znakov in simptomov in perifernimi motnjami demielinizacije. Pri bolnikih, ki so imeli že pred zdravljenjem demielinizirajočo bolezen oziroma se jim je ta pojavila pred kratkim, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja z zaviralci TNF. Če se te motnje pojavijo, je treba premisliti o prekinitvi zdravljenja z golimumabom (glejte poglavje 4.8).

Kirurški posegi

Izkušnje glede varnosti zdravljenja z golimumabom pri bolnikih, ki so imeli kirurški poseg, vključno z artroplastiko, so omejene. Če je pri bolniku načrtovan kirurški poseg, je treba upoštevati dolgo razpolovno dobo zdravljenja. Bolnike, ki potrebujejo kirurški poseg med zdravljenjem z golimumabom, je treba skrbno spremljati glede morebitnih okužb ter sprejeti ustrezne ukrepe.

Imunosupresija

Obstaja možnost, da bodo zaviralci TNF, vključno z golimumabom, vplivali na obrambo osebe proti okužbam in malignim boleznim, saj je TNF mediator vnetja in spremeni celični imunski odziv.

Avtoimunski procesi

Relativno pomanjkanje TNF α , ki ga povzroči zdravljenje z zaviralci TNF, lahko vodi do sprožitve avtoimunskega procesa. Če se po zdravljenju z golimumabom pri bolniku pojavijo simptomi, ki kažejo na lupusu podoben sindrom, in ima bolnik pozitiven izvid za protitelesa proti dvojni vijačnici DNA, je treba zdravljenje z golimumabom ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Hematološki neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, vključno z golimumabom, so poročali o pojavu pancitopenije, levkopenije, nevtropenije, agranulocitoze, aplastične anemije in trombocitopenije. Vsem bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na pojav krvne diskrazije (npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve in bledica). Pri bolnikih s potrjenimi znatnimi hematološkimi motnjami je treba premisliti o ukinitvi zdravljenja z golimumabom.

Sočasna uporaba antagonistov TNF in anakinre

V kliničnih študijah so pri sočasni uporabi anakinre in drugega zaviralca TNF, t.j. etanercepta, opazili resne okužbe in nevtropenijo, brez dodatne klinične koristi. Zaradi narave neželenih učinkov, ki so jih opazili pri tej kombinirani terapiji, lahko pride do podobne toksičnosti tudi pri uporabi kombinacije anakinre in drugih zaviralcev TNF, zato kombiniranje golimumaba in anakinre ni priporočljivo.

Sočasna uporaba antagonistov TNF in abatacepta

V kliničnih študijah je bila sočasna uporaba antagonistov TNF in abatacepta v primerjavi z uporabo samih antagonistov TNF povezana s povečanim tveganjem za okužbe, vključno z resnimi okužbami, brez dodatne klinične koristi. Kombiniranje golimumaba in abatacepta ni priporočljivo.

Sočasna uporaba z drugimi biološkimi zdravili

Na voljo ni zadostnih podatkov o sočasni uporabi golimumaba z drugimi biološkimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje enakih bolezni, kot jih zdravimo z golimumabom. Sočasna uporaba golimumaba s temi biološkimi zdravili ni priporočljiva zaradi možnosti povečanega tveganja za okužbe in drugih potencialnih farmakoloških interakcij.

Prehod med posameznimi biološkimi antirevmatikami, ki vplivajo na potek bolezni (DMARD - *disease-modifying antirheumatic drugs*)

Pri prehodu z enega biološkega zdravila na drugega je potrebna previdnost, bolnike pa je treba še naprej spremljati, ker se zaradi prekrivanja biološke učinkovitosti lahko še poveča tveganje za neželene učinke, vključno z okužbami.

Cepjenja/povzročitelji okužb v terapevtske namene

Bolniki, zdravljeni z golimumabom, so lahko sočasno cepljeni, vendar ne z živimi cepivi (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Pri bolnikih, ki prejemajo anti-TNF terapijo, je na voljo malo podatkov o odzivu na cepljenje z živimi cepivi ali o sekundarnem prenosu okužbe, povzročene z živimi cepivi. Uporaba živih cepiv bi lahko povzročila klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami.

Uporaba povzročiteljev okužb, kot so žive oslabiljene bakterije (npr. instilacija BCG v mehur za zdravljenje raka), v druge terapevtske namene bi lahko povzročila klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami, zato se priporoča, da se jih ne daje sočasno z golimumabom.

Alergijske reakcije

V okviru izkušenj v obdobju trženja so poročali o resnih sistemskih preobčutljivostnih reakcijah (vključno z anafilaktično reakcijo) po uporabi golimumaba. Nekatere od teh reakcij so nastopile že po prvi uporabi golimumaba. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba golimumab nemudoma ukiniti in uvesti ustrezno drugo terapijo.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

V študijah faze III pri bolnikih z RA, PsA, AS in UK na splošno niso opazili nobenih razlik v neželenih učinkih (NU), resnih neželenih učinkih (RNU) in resnih okužbah pri bolnikih, starih 65 let ali več, ki so prejeli golimumab, v primerjavi z mlajšimi bolniki. Pri starejših je potrebna previdnost pri zdravljenju, še posebej glede pojava okužb. V študiji nr-aksialnega SpA ni bilo bolnikov, starih 45 let ali več.

Okvara ledvic in jeter

Specifičnih študij golimumaba pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso izvedli. Golimumab je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo okvarjeno delovanje jeter (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Cepjenja

Priporočljivo je, da se pred uvedbo zdravljenja z golimumabom, če je le mogoče, pri pediatričnih bolnikih opravijo vsa cepljenja v skladu s trenutno veljavnimi smernicami za cepljenje (glejte poglavje Cepjenja/povzročitelji okužb v terapevtske namene zgoraj).

Pomožne snovi snovi z znanim učinkom

Sorbitol

Zdravilo GOBIVAZ vsebuje sorbitol (E420). Pri bolnikih z redko dedno intoleranco za fruktozo je treba upoštevati aditivni učinek sočasno prejetih zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), ter zaužito količino sorbitola (ali fruktoze) (glejte poglavje 2).

Možnost napak pri zdravljenju

Zdravilo GOBIVAZ ima dovoljenje za promet v jakostih 50 mg in 100 mg za subkutano uporabo. Za aplikacijo pravilnega odmerka je pomembno, da uporabite pravo jakost, kot je navedeno v poglavju o odmerjanju (glejte poglavje 4.2). Previdnost je potrebna pri izbiri prave jakosti, da bolniki ne dobijo premajhnega ali prevelikega odmerka.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasna uporaba z drugimi biološkimi zdravili

Kombiniranje golimumaba z drugimi biološkimi zdravili za zdravljenje enakih bolezni, kot jih zdravimo z golimumabom, vključno z anakinro in abataceptom, ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

Živa cepiva/povzročitelji okužb v terapevtske namene

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z golimumabom (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Povzročiteljev okužb v terapevtske namene se ne sme dajati sočasno z golimumabom (glejte poglavje 4.4).

Metotreksat

Čeprav sočasna uporaba MTX vodi do večjih najnižjih koncentracij golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z RA, PsA ali AS, podatki, ki so na voljo, ne kažejo potrebe po prilagoditvi odmerka, bodisi pri golimumabu ali pri MTX (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo za preprečevanje nosečnosti, in sicer še vsaj 6 mesecev po zadnjem zdravljenju z golimumabom.

Nosečnost

Obstaja manjša količina (približno 400) prospektivno zbranih podatkov o izpostavljenosti golimumabu med nosečnostjo, ki se je končala z rojstvom živorojenega otroka z znanimi izidi, vključno z 220 primeri izpostavljenosti golimumabu v prvem trimesečju nosečnosti. V severnoevropski populacijski študiji, ki je vključevala 131 nosečnosti (in 134 dojenčkov), je bilo po *in utero* izpostavljenosti golimumabu 6/134 (4,5 %) dogodkov večjih prirojenih anomalij v primerjavi s 599/10823 (5,5 %) dogodkov po izpostavljenosti nebiološkemu sistemskemu zdravljenju, ter 4,6 % dogodkov v primerjavi s študijo splošne populacije. Razmerja obetov, prilagojena za moteče dejavnike, so bila OR 0,79 (95 % IZ 0,35-1,81) za golimumab v primerjavi z nebiološkim sistemskim zdravljenjem oziroma OR 0,95 (95 % IZ 0,42-2,16) za golimumab v primerjavi s splošno populacijo.

Ker je golimumab zaviralec TNF, bi lahko njegova uporaba v času nosečnosti vplivala na normalen imunski odziv pri novorojenčku. Študije pri živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Razpoložljivih kliničnih izkušenj je malo. Golimumab se sme med nosečnostjo uporabljati le, če je nujno potrebno.

Golimumab prehaja skozi placento. V serumu dojenčka matere, ki je bila v času nosečnosti zdravljena z monoklonskimi protitelesi, ki zavirajo TNF, so še 6 mesecev zaznavali navzočnost teh protiteles. Posledično lahko pri teh dojenčkih obstaja večje tveganje za okužbe. Dajanje živih cepiv dojenčkom, ki so bili izpostavljeni golimumabu *in utero*, ni priporočljivo še 6 mesecev po zadnji injekciji golimumaba, ki jo je mati prejela v času nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Dojenje

Ni znano, ali se golimumab izloča v materino mleko pri človeku in ali se po zaužitju absorbira v sistemski krvni obtok. Pokazalo se je, da golimumab pri opicah prehaja v materino mleko, in ker se tudi humani imunoglobulini izločajo v materino mleko, ženske med zdravljenjem z golimumabom in

še najmanj 6 mesecev po njem ne smejo dojeti.

Plodnost

Študije vpliva golimumaba na plodnost pri živalih niso bile opravljene. Študija vpliva na plodnost pri miših z uporabo analognega protitelesa, ki selektivno zavira funkcionalno delovanje mišjega TNF- α , ni pokazala nobenih pomembnih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo GOBIVAZ ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med uporabo zdravila GOBIVAZ se lahko vseeno pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

V nadzorovanem obdobju ključnih preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS, nr-aksialnim SpA in UK je bil najpogostejši neželeni učinek zdravila okužba zgornjih dihal, ki se je pojavila pri 12,6 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, v primerjavi z 11,0 % bolnikov iz kontrolne skupine. Med najresnejše neželene učinke zdravila, o katerih so poročali pri golimumabu, sodijo resne okužbe (vključno s sepso, pljučnico, TB, invazivnimi glivnimi in oportunističnimi okužbami), motnje demielinizacije, reaktivacija okužbe s HBV, kongestivno srčno popuščanje, avtoimunski procesi (lupusu podoben sindrom), hematološke reakcije, resna sistemska preobčutljivost (vključno z anafilaktično reakcijo), vaskulitis, limfom in levkemija (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in pri uporabi golimumaba v obdobju trženja po vsem svetu, so navedeni v preglednici 2. Neželeni učinki za navedene organske sisteme so podani po posameznih kategorijah pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2
Seznam neželenih učinkov v preglednici

Infekcijske in parazitske bolezni Zelo pogosti:	okužbe zgornjih dihal (nazofaringitis, faringitis, laringitis in rinitis)
Pogosti:	bakterijske okužbe (npr. celulitis), okužba spodnjih dihal (npr. pljučnica), virusne okužbe (npr. gripa in herpes), bronhitis, sinusitis, površinske glivične okužbe, absces
Občasni:	sepsa, vključno s septičnim šokom, pielonefritis
Redki:	tuberkuloza, oportunistične okužbe (npr. invazivne glivne okužbe [histoplazmoza, kokcidioidomikoza, pnevmocitoza], bakterijske, atipične mikobakterijske okužbe ter okužbe s protozoi), reaktivacija hepatitisa B, bakterijski artritis, infekcijski bursitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe Občasni:	novotvorbe (npr. kožni rak, ploščatocelični karcinom in melanocitni nevus)
Redki:	limfom, levkemija, melanom, karcinom Merklovih celic
Neznana pogostnost:	hepatosplenični T-celični limfom*, Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema Pogosti:	levkopenija (vključno z nevtropenijo), anemija
Občasni:	rombocitopenija, pancitopenija
Redki:	aplastična anemija, agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema Pogosti:	alergijske reakcije (bronhospazem, preobčutljivost, urtikarija), pozitiven izvid na avtoprotitelesa
Redki:	resne sistemske preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaktično reakcijo), vaskulitis (sistemski), sarkoidoza
Bolezni endokrinega sistema Občasni:	bolezni ščitnice (npr. hipotiroza, hipertiroza in golša)
Presnovne in prehranske motnje Občasni:	zvečana vrednost glukoze v krvi, zvečana vrednost lipidov
Psihiatrične motnje Pogosti:	depresija, nespečnost
Bolezni živčevja Pogosti:	omotica, glavobol, parestezija
Občasni:	motnje ravnotežja
Redki:	motnje demielinizacije (centralne in periferne), disgevizija
Očesne bolezni Občasni:	motnje vida (npr. zamegljen vid in zmanjšana ostrina vida), konjunktivitis, očesne alergije (na primer pruritus in draženje)
Srčne bolezni Občasni:	aritmija, ishemična bolezen koronarnih arterij
Redki:	kongestivno srčno popuščanje (novonastalo ali poslabšanje obstoječega)
Žilne bolezni Pogosti:	Hipertenzija
Občasni:	tromboza (npr. globoka venska tromboza in aortna tromboza), vročinski oblivi
Redki:	Raynaudov fenomen
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	

	Pogosti:	astma in sorodni simptomi (npr. piskanje v pljučih in hiperaktivnost bronhijev)
	Občasni:	intersticijska pljučna bolezen
Bolezni prebavil	Pogosti:	dispepsija, bolečine v prebavilih in trebuhu, navzea, vnetne bolezni prebavil (npr. gastritis in kolitis), stomatitis
	Občasni:	zaprtost, gastro-ezofagealna refluksna bolezen
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti:	zvišana vrednost alaninaminotransferaze, zvišana vrednost aspartataminotransferaze
	Občasni:	holelitiaza, jetrne bolezni
Bolezni kože in podkožja	Pogosti:	pruritus, izpuščaj, alopecija, dermatitis
	Občasni:	bulozne kožne reakcije, psoriaza (novonastala ali poslabšanje že obstoječe psoriaze, palmarno/plantarna in pustulozna), urtikarija
	Redki:	lihenoidne reakcije, luščenje kože, vaskulitis (kožni)
	Neznana pogostnost:	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Redki:	lupusu podoben sindrom
Bolezni sečil	Redki:	bolezni sečnega mehurja, bolezni ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni:	bolezni dojk, menstrualne motnje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti:	zvišana telesna temperatura, astenija, reakcija na mestu injiciranja (npr. eritem na mestu injiciranja, urtikarija, zatrdlina, bolečina, podplutba, pruritus, draženje in parestezija), tiščanje v prsnem košu
	Redki:	slabše celjenje
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Pogosti:	zlomi kosti

* Opaženo pri drugih zaviralcih TNF.

V tem poglavju je mediano trajanje spremljanja bolnikov (približno 4 leta) na splošno predstavljeno za vse načine uporabe golimumaba. Kjer je uporaba golimumaba opredeljena z odmerkom, je mediano trajanje spremljanja bolnikov spremenljivo (približno 2 leti za odmerek 50 mg in približno 3 leta za odmerek 100 mg), saj so bolniki morda prehajali med odmerki.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V nadzorovanem obdobju ključnih preskušanj je bil najpogostejši neželeni učinek okužba zgornjih dihal, ki se je pojavil pri 12,6 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom (incidenca na 100 preiskovanec-let: 60,8; 95 % IZ: 55,0, 67,1) v primerjavi z 11,0 % bolnikov iz kontrolne skupine (incidenca na 100 preiskovanec-let: 54,5; 95 % IZ: 46,1, 64,0). V nadzorovanih in nenadzorovanih delih študij z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 4 leta je bila incidenca okužb zgornjih dihal na 100 preiskovanec-let 34,9 dogodkov; 95 % IZ: 33,8, 36,0 za bolnike, zdravljene z golimumabom.

V nadzorovanem obdobju ključnih preskušanj so opazili okužbe pri 23,0 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom (incidenca na 100 preiskovanec-let: 132,0; 95 % IZ: 123,3, 141,1), v primerjavi z

20,2 % bolnikov iz kontrolne skupine (incidenca na 100 preiskovanec-let: 122,3; 95 % IZ: 109,5, 136,2). V nadzorovanih in nenadzorovanih delih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 4 leta je bila incidenca okužb na 100 preiskovanec-let 81,1 dogodka; 95 % IZ: 79,5, 82,8 za bolnike, zdravljene z golimumabom.

V nadzorovanem obdobju preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA so opazili resne okužbe pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Incidenca resnih okužb na 100 preiskovanec-let spremljanja je bila v nadzorovanem obdobju preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA 7,3; 95 % IZ: 4,6, 11,1 za skupino, ki je prejela golimumab v odmerku 100 mg, 2,9; 95 % IZ: 1,2, 6,0 za skupino, ki je prejela golimumab v odmerku 50 mg, in 3,6; 95 % IZ: 1,5, 7,0 za skupino, ki je prejela placebo. V nadzorovanem obdobju preskušanj indukcije z golimumabom pri bolnikih z UK so se resne okužbe pojavile pri 0,8 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, v primerjavi z 1,5 % bolnikov iz kontrolnih skupin. Resne okužbe, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so vključevale tuberkulozo, bakterijske okužbe, vključno s sepsa in pljučnico, invazivne glivne in ostale oportunistične okužbe. Nekatere od njih so bile smrtne. V nadzorovanih in nenadzorovanih delih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let je bila incidenca resnih okužb, vključno z oportunističnimi okužbami in tuberkulozo, večja med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot med tistimi, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg. Incidenca vseh resnih okužb na 100 preiskovanec-let je bila 4,1; 95 % IZ: 3,6, 4,5, pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, in 2,5; 95 % IZ: 2,0, 3,1, pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg.

Malignomi

Limfom

Incidenca limfoma je bila v ključnih preskušanjih pri bolnikih zdravljenih z golimumabom večja od pričakovane za splošno populacijo. V nadzorovanih in nenadzorovanih delih teh preskušanj z medianim trajanjem spremljanja do 3 let, so opazili večjo incidenco limfoma med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg.

Diagnozo limfoma so postavili pri 11 preiskovancih (pri 1 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 50 mg, in pri 10 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 100 mg). Incidenca (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja je bila 0,03 dogodka (0,00, 0,15) za zdravljenje s 50 mg golimumaba, 0,13 dogodka (0,06, 0,24) za zdravljenje s 100 mg golimumaba in 0,00 dogodka (0,00, 0,57) za placebo. Večina limfomov se je pojavila v študiji GO-AFTER, v katero so bili vključeni bolniki, ki so bili že prej izpostavljeni zdravilom proti TNF in pri katerih je bilo trajanje bolezni daljše in je bila le-ta bolj odporna na zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Drugi malignomi razen limfoma

V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj in v času približno 4-letnega spremljanja bolnikov je bila incidenca nelimfomskih malignomov (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) pri skupini, ki je prejela golimumab, podobna kot pri kontrolnih skupinah. V približno 4 letih spremljanja je bila incidenca nelimfomskih malignih bolezni (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) podobna kot v splošni populaciji.

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so diagnozo nemelanomskega kožnega raka postavili pri 5 preiskovancih, ki so prejeli placebo, 10 preiskovancih, zdravljenih s 50 mg golimumaba, in 31 preiskovancih, zdravljenih s 100 mg golimumaba z naslednjima incidencama (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja: 0,36 (0,26, 0,49) skupno za golimumab in 0,87 (0,28, 2,04) za placebo.

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so diagnozo drugih malignomov poleg melanoma, nemelanomskega kožnega raka in limfoma postavili pri 5 preiskovancih, ki so prejeli placebo, 21 preiskovancih, zdravljenih s 50 mg golimumaba, in 34 preiskovancih, zdravljenih s 100 mg golimumaba z naslednjima incidencama (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja: 0,48 (0,36, 0,62) skupno za golimumab in 0,87 (0,28, 2,04) za placebo (glejte poglavje 4.4).

Prijavljeni primeri v kliničnih študijah pri bolnikih z astmo

V eksploratorni klinični študiji so bolniki s hudo persistentno astmo subkutano prejeli uvajalni odmerek golimumaba (150 % določenega terapevtskega odmerka) v tednu 0, potem pa so subkutano prejeli 200 mg golimumaba, 100 mg golimumaba ali 50 mg golimumaba na vsake 4 tedne, do 52. tedna. Poročali so o osmih malignomih v skupinah, zdravljenih z golimumabom ($n = 230$), in nobenem v skupini, ki je prejela placebo ($n = 79$). O limfomu so poročali pri 1 bolniku, o nemelanomskem kožnem raku pri 2 bolnikih in o drugih malignomih pri 5 bolnikih. Pri tem niso opazili, da bi se določena vrsta malignoma pojavljala bolj pogosto.

Med s placebom kontroliranim delom te študije je bila incidenca (95 % IZ) vseh malignomov na 100 preiskovanec-let spremljanja v skupini, ki je prejela golimumab, 3,19 (1,38, 6,28). V tej študiji je bila incidenca (95 % IZ) limfoma na 100 preiskovanec-let spremljanja v skupini, ki je prejela golimumab, 0,40 (0,01, 2,20), medtem ko je za nemelanomske vrste kožnega raka znašala 0,79 (0,10, 2,86) in 1,99 (0,64, 4,63) za druge malignome. Pri preiskovancih, ki so prejeli placebo, pa je bila incidenca (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja teh malignomov 0,00 (0,00, 2,94). Pomen tega izsledka ni znan.

Nevrološki dogodki

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so opazili večjo incidenco demielinizirajočih bolezni pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg (glejte poglavje 4.4).

Zvišanje jetrnih encimov

V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA se je pojavilo blago zvišanje vrednosti ALT (> 1 in $< 3 \times$ zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN)), in sicer v podobnih odstotkih pri bolnikih iz skupine, ki je prejela golimumab, kot pri tistih iz kontrolne skupine (22,1 % do 27,4 % bolnikov). V študijah AS in nr-aksialnega SpA je imelo blago zvišanje vrednosti ALT večje število bolnikov, zdravljenih z golimumabom (26,9 %), kot bolnikov iz kontrolne skupine (10,6 %). V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 5 let je bila incidenca blagega zvišanja vrednosti ALT pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, podobna kot pri tistih iz kontrolne skupine v študijah RA in PsA. V nadzorovanem obdobju ključnih preskušanj indukcije z golimumabom pri bolnikih z UK se je blago zvišanje ALT (> 1 in $< 3 \times$ (ZMN)) pojavilo pri podobnem deležu bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in bolnikov v kontrolni skupini (8,0 % pri prvih in 6,9 % pri drugih). V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z UK z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 2 leti je bil delež bolnikov z blagimi zvišanji ALT med vzdrževalnim delom študije UK med prejemniki golimumaba 24,7 %.

V nadzorovanem obdobju ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in AS so bila zvišanja vrednosti ALT $\geq 5 \times$ ZMN občasna in so jih opažali več pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom (0,4 % do 0,9 %), kot pri tistih iz kontrolne skupine (0,0 %). Takšne tendence niso opazili v skupini bolnikov s PsA. V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA in AS z medianim trajanjem spremljanja bolnikov 5 let je bila incidenca zvišanja vrednosti ALT $\geq 5 \times$ ZMN pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, podobna kot pri tistih iz kontrolne skupine. Na splošno so bila ta zvišanja asimptomatična in nenormalne vrednosti so se zmanjšale ali vrnila na normalo bodisi ob nadaljnjem zdravljenju, po ukinitvi golimumaba ali po spremembi sočasno predpisanih zdravil. V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih študije (do 1 leta) pri bolnikih z nr-aksialnim SpA niso poročali o nobenih primerih. V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj indukcije z golimumabom pri UK so se zvišanja ALT na $\geq 5 \times$ ZMN pojavila pri podobnem deležu bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in bolnikov, ki so prejeli placebo (0,3 % pri prvih in 1,0 % pri drugih). V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z UK z medianim spremljanjem bolnikov približno 2 leti je bil delež bolnikov z zvišanji ALT na $\geq 5 \times$ ZMN 0,8 % pri bolnikih, ki so med vzdrževalnim delom študije UK prejeli golimumab.

V okviru ključnih preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA se je pri enem bolniku (v preskušanju RA) z obstoječimi motnjami jeter, ki je med zdravljenjem z golimumabom prejemal

tudi druga zdravila, ki so zameglila stanje, pojavil neinfekcijski hepatitis z zlatenico s smrtnim izidom.

Vloge golimumaba kot dejavnika, ki dodatno prispeva k takemu stanju ali ga poslabša, pri tem dogodku ni mogoče izključiti.

Reakcije na mestu injiciranja

V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj je imelo 5,4 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, reakcije na mestu injiciranja, v primerjavi z 2,0 % bolnikov iz kontrolne skupine. Prisotnost protiteles proti golimumabu lahko poveča tveganje za reakcije na mestu injiciranja. Večinoma so bile reakcije na mestu injiciranja blage do zmerne, najpogostejši znak te reakcije pa je bil eritem na mestu injiciranja. Pojav reakcije na mestu injiciranja običajno ne zahteva ukinitve zdravljenja.

V kontroliranih preskušanjih faze IIb in/ali faze III pri bolnikih z RA, PsA, AS, nr-aksialnim SpA, hudo persistentno astmo in preskušanjih faze II/III pri bolnikih z UK se pri nobenem bolniku, zdravljenem z golimumabom, niso pojavile anafilaktične reakcije.

Avtoimunska protitelesa

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih ključnih preskušanj je bil v času enoletnega spremljanja bolnikov izvid na protitelesa ANA na novo pozitiven pri 3,5 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in pri 2,3 % bolnikov iz kontrolne skupine (s titri 1:160 ali več). Po 1 letu spremljanja bolnikov, ki so imeli na začetku študije negativen izvid na dsDNA, je bila pogostnost pojava protiteles proti dsDNA 1,1 %.

Pediatrična populacija

Ulcerozni kolitis

Varnost golimumaba so preučevali v študiji faze III pri 69 bolnikih z zmernim do močno aktivnim ulceroznim kolitisom, starih 4 do 17 let. Neželeni učinki, ki so jih opažali v tej študiji, so bili skladni z ugotovljenim varnostnim profilom golimumaba pri odraslih bolnikih z ulceroznim kolitisom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnemnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).*

4.9 Preveliko odmerjanje

V klinični študiji so bolniki prejeli enkratne intravenske odmerke do 10 mg/kg in ni prišlo do toksičnosti, ki bi omejevala odmerek. V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča, da se bolnika spremlja glede kakršnih koli znakov ali simptomov neželenih učinkov in se mu nemudoma uvede ustrezno simptomatično zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α), oznaka ATC: L04AB06

Zdravilo GOBIVAZ je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>

Mehanizem delovanja

Golimumab je humano monoklonsko protitelo, ki z veliko afiniteto tvori stabilne komplekse tako s topnimi kot s transmembranskimi bioaktivnimi oblikami človeškega TNF- α , kar preprečuje vezavo TNF- α na njegove receptorje.

Farmakodinamični učinki

Vezava humanega TNF na golimumab nevtralizira ekspresijo adhezijskih molekul E-selektina, žilne celične adhezijske molekule (VCAM)-1 in medcelične adhezijske molekule (ICAM)-1 na celični površini človeških endotelijskih celic, ki jo sproži TNF- α . *In vitro* pa golimumab zavira tudi s TNF sproženo sekrecijo interleukina (IL)-6, IL-8 in spodbujevalnega faktorja za granulocitno-makrofagne kolonije (GM-CSF) iz človeških endotelijskih celic.

Opazili so tudi izboljšanje vrednosti C-reaktivnega proteina (CRP) v primerjavi s skupinami, ki so prejemale placebo. Zdravljenje z golimumabom je v primerjavi s kontrolno skupino povzročilo tudi pomembno zmanjšanje serumske koncentracije IL-6, ICAM-1, matriksne metaloproteinaze (MMP)-3 in žilnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGF) glede na izhodišče. Poleg tega so bile koncentracije TNF- α zmanjšane pri bolnikih z RA in AS, koncentracije IL-8 pa so bile zmanjšane pri bolnikih s PsA. Te spremembe so opazili ob prvi oceni stanja (v 4. tednu) po prvem prejemu golimumaba in so se običajno ohranjale do 24. tedna.

Klinična učinkovitost

Revmatoidni artritis pri odraslih

Učinkovitost golimumaba so dokazali v treh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih in s placebo nadzorovanim študijah pri 1500 bolnikih, starih ≥ 18 let, ki so jim postavili diagnozo zmerno do močno aktivnega revmatoidnega artritisa po kriterijih Ameriškega združenja za revmatologijo (*American College of Rheumatology* - ACR) najmanj 3 mesece pred presejalnim pregledom. Ti bolniki so imeli najmanj 4 otekle in 4 boleče sklepe. Golimumab ali placebo so jim subkutano dajali na vsake 4 tedne.

V študiji GO-FORWARD so ovrednotili 444 bolnikov, ki so imeli aktivni revmatoidni artritis kljub prejetemu stalnemu odmerku MTX najmanj 15 mg/teden in pred tem niso bili zdravljeni z zaviralcem TNF. Te bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo in MTX, golimumab 50 mg in MTX, golimumab 100 mg in MTX, ali pa golimumab 100 mg in placebo. Bolniki, ki so prejeli placebo in MTX, so po 24. tednu prešli na zdravljenje z golimumabom 50 mg in MTX. V 52. tednu pa so bolnike vključili v podaljšek odprte dolgoročne študije.

V študiji GO-AFTER pa so ovrednotili 445 bolnikov, ki so se pred tem zdravili z enim ali več zaviralci TNF, t.j. adalimumabom, etanerceptom ali infliksimabom. Te bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo, golimumab 50 mg ali golimumab 100 mg. Bolnikom so dovolili, da v času študije nadaljujejo s sočasno DMARD terapijo z MTX, sulfasalazinom (SSZ) in/ali hidoksiklorokinom (HCQ). Navedeni razlogi za ukinitve predhodne terapije z zaviralci TNF so bili nezadostna učinkovitost (58 %), neprenašanje zdravila (13 %) in drugi razlogi poleg varnosti ali učinkovitosti (29 %, večinoma iz finančnih razlogov).

V študiji GO-BEFORE so ovrednotili 637 bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki še niso prejeli MTX in pred tem niso bili zdravljeni z zdravilom proti TNF. Bolnike so naključno razvrstili v več skupin: za prejetje placeba in MTX, za prejetje golimumaba 50 mg in MTX, za prejetje golimumaba 100 mg in MTX ali pa za prejetje golimumaba 100 mg in placeba. V 52. tednu so bolnike vključili v odprto, dolgoročno podaljšanje študije, v katerem so pri bolnikih, ki so prejeli placebo in MTX in so imeli najmanj en boleč ali otekel sklep, prešli na prejetje golimumaba 50 mg in MTX.

V študiji GO-FORWARD je bil primarni opazovani dogodek sestavljen iz odstotka bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu in izboljšanje rezultatov vprašalnika za oceno zdravstvenega stanja (Health Assessment Questionnaire - HAQ) v 24. tednu glede na začetek študije. V študiji GO-AFTER je bil primarni opazovani dogodek odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu. V študiji GO-BEFORE je bil primarni opazovani dogodek sestavljen iz odstotka bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 50 v 24. tednu, in spremembe rezultata na po Sharpu modificirani lestvici van der Heijde (vdH-S) v 52. tednu glede na izhodiščne vrednosti. Poleg določitve primarnega končnega rezultata(ov) so opravili tudi dodatne ocene vpliva zdravljenja z golimumabom na znake in simptome artritisa,

radiografski odziv, telesno funkcijo in z zdravjem povezano kakovost življenja.

V 104. tednu študij GO-FORWARD in GO-BEFORE ter 24. tednu študije GO-AFTER na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja golimumaba s 50 mg ali 100 mg ob sočasnem jemanju MTX. V skladu z načrtom vsake izmed študij revmatoidnega artritisa so bolniki v dolgotrajnem podaljšanju po presoji zdravnika lahko zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom golimumaba.

Znaki in simptomi

Bistveni rezultati za ACR za golimumab v odmerku 50 mg v 14., 24. in 52. tednu za GO-FORWARD, GO-AFTER in GO-BEFORE so prikazani v preglednici 3 in opisani v nadaljevanju. Odzive so opazili že ob prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi golimumaba.

V študiji GO-FORWARD med 89 preiskovanci, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je prejela 50 mg golimumaba in MTX, jih je v 104. tednu 48 še vedno prejelo to zdravljenje. Od tega je imelo v 104. tednu 40 bolnikov odziv ACR 20, 33 jih je imelo odziv ACR 50, 24 pa odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opazili od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-AFTER je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, večji pri bolnikih, ki so prejeli golimumab kot pri tistih, ki so prejeli placebo, ne glede na prijavljen razlog za ukinitve enega ali več prej uporabljenih zaviralcev TNF.

preglednica 3

Ključni rezultati glede učinkovitosti iz nadzorovanih delov študij GO-FORWARD, GO-AFTER in GO-BEFORE

	GO-FORWARD aktiven RA kljub prejemanju metotreksata		GO-AFTER aktiven RA, ki je bil pred tem zdravljen z enim ali več zaviralci TNF		GO-BEFORE aktiven RA, predhodno še nezdravljen z MTX	
	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov						
ACR 20						
14. teden	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
24. teden	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
14. teden	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
24. teden	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
14. teden	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
24. teden	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami.

* p ≤ 0,001

NA (not applicable): ni relevantno

V študiji GO-BEFORE primarne analize pri bolnikih z zmernim do hudim revmatoidnim artritisom (skupno za skupini, ki sta prejeli golimumab 50 mg in 100 mg z MTX, v primerjavi s skupino, ki je

prejemala samo MTX za ACR50) v 24. tednu niso bile statistično značilne ($p = 0,053$). V 52. tednu je bil pri celotni populaciji odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR, v skupini, ki je prejemala golimumab 50 mg in MTX, na splošno višji, vendar ne značilno drugačen kot v skupini, ki je prejemala samo MTX (glejte preglednico 3). Izvedene so bile tudi dodatne analize pri podskupinah, ki so reprezentativne za navedeno populacijo bolnikov s hudim, aktivnim in napredujočim revmatoidnim artritisom. Na splošno se je pokazal večji učinek golimumaba 50 mg z MTX v primerjavi s samim MTX pri navedeni populaciji v primerjavi s celotno populacijo.

V študijah GO-FORWARD in GO-AFTER so opazili klinično pomembne in statistično značilne odzive na lestvici aktivnosti bolezni (Disease Activity Scale – DAS 28) ob vsaki predhodno določeni časovni točki, v 14. tednu in v 24. tednu ($p \leq 0,001$). Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejemala zdravilo GOBIVAZ, so se pri tistih, ki so se še naprej zdravili z golimumabom, odzivi DAS 28 ohranili vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne vrednosti odzivov DAS 28 opazili od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-BEFORE so merili velik klinični odziv, ki je bil opredeljen kot ohranjanje odziva ACR 70 skozi neprekinjeno obdobje 6 mesecev. V 52. tednu je v skupini, ki je prejemala golimumab 50 mg z MTX, 15 % bolnikov doseglo velik klinični odziv, v primerjavi s samo 7 % bolnikov iz skupine, ki je prejemala placebo z MTX ($p = 0,018$). Med 159 preiskovanci, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je prejemala golimumab 50 mg z MTX, jih je bilo v 104. tednu 96 še vedno na tem zdravljenju. Med njimi je imelo v 104. tednu 85 bolnikov odziv ACR 20, 66 bolnikov odziv ACR 50 in 53 bolnikov odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opazili od 104. do 256. tedna.

Radiografski odziv

V študiji GO-BEFORE so uporabili spremembo od začetne vrednosti rezultata vdH-S, ki je sestavljen rezultat za strukturne okvare in na podlagi katerega radiografsko merimo število in velikost erozij v sklepih ter stopnjo zoženja sklepne špranje v rokah/zapestjih in stopalih za oceno stopnje strukturnih okvar. Ključni rezultati za uporabo golimumaba v odmerku 50 mg v 52. tednu so predstavljeni v preglednici 4.

Število bolnikov brez novih erozij ali s spremembo glede na začetne vrednosti skupnega rezultata $\text{vdH-S} \leq 0$ je bilo statistično značilno večje pri skupini bolnikov, zdravljenih z golimumabom, kot pa v kontrolni skupini ($p = 0,003$). Tudi radiografski učinki, ki so jih ugotovili v 52. tednu, so se ohranili do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne radiografske učinke opazili od 104. do 256. tedna.

Preglednica 4
Radiografska srednja vrednost (SD) sprememb glede na začetne vrednosti skupnega rezultata vdH-S v 52. tednu pri celotni skupini bolnikov, vključenih v študijo GO-BEFORE

	Placebo + MTX	GOBIVAZ 50 mg + MTX
n^a	160	159
Skupni rezultat		
Začetna vrednost	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Sprememba glede na začetno vrednost	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Rezultat za erozije		
Začetna vrednost	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Sprememba glede na začetno vrednost	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Rezultat JSN		
Začetna vrednost	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Sprememba glede na začetno vrednost	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n odraža randomizirane bolnike

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Telesna funkcija in z zdravjem povezana kakovost življenja

Telesno funkcijo in stopnjo invalidnosti so v študijah GO-FORWARD in GO-AFTER ocenjevali kot ločena končna rezultata s pomočjo indeksa invalidnosti HAQ DI. V teh študijah so z golimumabom dosegli klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje rezultata HAQ DI glede na začetek študije v primerjavi s kontrolno skupino v 24. tednu. Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela golimumab, se je pri tistih, ki so se še naprej zdravili z golimumabom, izboljšanje rezultata na lestvici HAQ DI ohranilo vse do 104. tedna.

Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobno izboljšanje rezultata HAQ DI opazili od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-FORWARD so pokazali klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja, merjene z oceno vprašalnika SF-36 (dela, povezanega s telesnim zdravjem) pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, v primerjavi s placebom v 24. tednu. Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela golimumab, se je pri tistih, ki so se še naprej zdravili z golimumabom, izboljšanje rezultata vprašalnika SF-36 glede telesnega zdravja ohranilo vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobno izboljšanje rezultata vprašalnika SF-36 glede telesnega zdravja opazili od 104. do 256. tedna. V študijah GO-FORWARD in GO-AFTER so opazili statistično značilno izboljšanje utrujenosti, kar so merili s funkcionalno oceno na lestvici utrujenosti pri zdravljenju kronične bolezni (FACIT-F).

Psoriatični artritis pri odraslih

Varnost in učinkovitost golimumaba so ovrednotili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji (GO-REVEAL) pri 405 odraslih bolnikih z aktivnim PsA (z ≥ 3 oteklimi sklepi in ≥ 3 bolečimi sklepi) kljub prejetju nesteroidnih antirevmatikov (NSAID) ali terapije DMARD. Bolniki v tej študiji so imeli diagnozo psoriatičnega artritisa najmanj 6 mesecev in so imeli najmanj blago psoriatično bolezen. V študijo so bili vključeni bolniki z vsemi podvrstami psoriatičnega artritisa, vključno s poliartrikularnim artritiskom brez revmatoidnih vozličev (43 %), asimetričnim perifernim artritiskom (30 %), distalnim artritiskom interfalangealnih sklepov (DIP) (15 %), spondilitisom s perifernim artritiskom (11 %) in artritiskom mutilans (1 %). Prejšnje zdravljenje z zaviralci TNF pa ni bilo več dovoljeno. Bolniki so prejeli golimumab ali placebo subkutano na vsake 4 tedne. Vse bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino za placebo, golimumab v odmerku 50 mg, ali golimumab v odmerku 100 mg. Bolniki, ki so prejeli placebo, so po 24. tednu prešli na golimumab v odmerku 50 mg. V 52. tednu pa so ti bolniki vstopili v odprto, dolgoročno podaljšanje študije. Približno 48 % bolnikov je še naprej jemalo stalne odmerke metotreksata (≤ 25 mg/teden). Sočasna primarna končna opazovana dogodka sta bila odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu, in sprememba v skupni oceni vdH-S, prilagojeni za PsA, v 24. tednu glede na začetne vrednosti

V 104. tednu na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja golimumaba s 50 mg ali 100 mg. V skladu z načrtom študije so bolniki v dolgotrajnem podaljšanju lahko po presoji zdravnika zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom golimumaba.

Znaki in simptomi

Ključni rezultati za 50 mg odmerek v 14. tednu in 24. tednu so prikazani v preglednici 5 in opisani v nadaljevanju.

Preglednica 5
Ključni rezultati glede učinkovitosti iz študije GO-REVEAL

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	113	146
Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov		
ACR 20		
14. teden	9 %	51 %
24. teden	12 %	52 %

ACR 50		
14. teden	2 %	30 %
24. teden	4 %	32 %
ACR 70		
14. teden	1 %	12 %
24. teden	1 %	19 %
PASI^b 75^c		
14. teden	3 %	40 %
24. teden	1 %	56 %

* $p < 0,05$ za vse primerjave

^d n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami

^e Indeks površine psoriaze in jakosti bolezni (PASI)

^f Na podlagi podskupine bolnikov ≥ 3 % prizadete telesne površine (BSA) na začetku študije, 79 bolnikov (69,9 %) v skupini za prejetje placeba in 109 (74,3 %) v skupini za prejetje golimumaba v odmerku 50 mg.

Odziv so opazili že pri prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi golimumaba. Podobne odzive ACR 20 v 14. tednu so opazili pri bolnikih s podvrstami psoriatičnega artritisa, t.j. pri poliartikularnem artritisu brez revmatoidnih vozličev in pri asimetričnem perifernem artritisu. Število bolnikov z drugimi podvrstami psoriatičnega artritisa pa je bilo premajhno, da bi omogočilo smiselno oceno. Odzivi, ki so jih opazili v skupini bolnikov, zdravljenih z golimumabom, so bili podobni kot pri bolnikih, ki so sočasno prejeli MTX oziroma ga niso prejeli. Od 146 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni v skupino za prejetje golimumaba v odmerku 50 mg, jih je bilo v 104. tednu 70 še vedno na tem zdravljenju. Od teh 70 bolnikov jih je imelo 64 odziv ACR 20, 46 odziv ACR 50 in 31 odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opazili od 104. do 256. tedna.

Statistično značilen odziv na zdravljenje, merjen z DAS28, so opazili tudi v 14. in 24. tednu ($p < 0,05$).

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so v 24. tednu opazili izboljšanje parametrov periferne aktivnosti psoriatičnega artritisa (npr. števila oteklih sklepov, števila bolečih oziroma občutljivih sklepov, daktilitisa in entezitisa). Zdravljenje z golimumabom je vodilo do bistvenega izboljšanja telesne funkcije, ki so jo ocenili z vprašalnikom HAQ DI, pa tudi do bistvenega izboljšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja, ki so jo izmerili z rezultati za telesno in duševno komponento vprašalnika SF-36. Pri bolnikih, ki so se ves čas zdravili z golimumabom, odkar so bili v to skupino naključno razvrščeni na začetku študije, so se vrednosti odzivov DAS28 in HAQ DI ohranjale vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobne vrednosti odzivov DAS 28 in rezultatov HAQ DI opazili od 104. do 256. tedna.

Radiografski odziv

Strukturne okvare v obojem - v dlaneh in stopalih - so ocenjevali z rentgenskim slikanjem na podlagi sprememb v oceni vdH-S, prilagojeni za PsA z dodatkom distalnih interfalangealnih sklepov roke, v primerjavi z začetnimi vrednostmi.

Zdravljenje z golimumabom v odmerku 50 mg je zmanjšalo hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov v primerjavi s placebom v 24. tednu. To so merili na podlagi sprememb v skupni modificirani oceni vdH-S glede na začetne vrednosti (v skupini za prejetje placeba je srednja vrednost ocene $\pm$ SD znašala $0,27 \pm 1,3$, v primerjavi z $-0,16 \pm 1,3$ v skupini za prejetje golimumaba; $p = 0,011$). Od 146 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni v skupino za prejetje golimumaba v odmerku 50 mg, so bili rentgenski podatki za 52. teden na voljo pri 126 bolnikih, od katerih jih 77 % ni kazalo nikakršnega napredovanja bolezni v primerjavi z začetnimi vrednostmi. V 104. tednu pa so bili rentgenski podatki na voljo za 114 bolnikov in 77 % jih ni kazalo nikakršnega napredovanja bolezni v primerjavi z začetnimi vrednostmi. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, se pri podobnem odstotku bolnikov od 104. do 256. tedna ni pokazalo nobeno poslabšanje bolezni glede na začetno stanje.

Aksialni spondiloartritis pri odraslih

Ankilozirajoči spondilitis pri odraslih

Varnost in učinkovitost golimumaba so ovrednotili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji (GO-RAISE) pri 356 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (opredeljenim z Bathovim indeksom aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI) ≥ 4 in VAS za skupno jakost bolečin v hrbtu ≥ 4 na lestvici od 0 do 10 cm). Bolniki, ki so bili vključeni v to študijo, so imeli aktivno bolezen kljub obstoječemu ali prejšnjemu zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatikami ali terapijo DMARD in se pred tem niso zdravili z zaviralci TNF. Golimumab ali placebo so jim dajali subkutano na vsake 4 tedne. Te bolnike so naključno razporedili v skupine za prejemanje placeba, golimumaba 50 mg ali golimumaba 100 mg in so jim dovolili nadaljevati s sočasno terapijo DMARD (MTX, sulfasalazin in/ali hidroklorokin). Primarni končni rezultat je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ASAS 20 na lestvici študijske skupine za oceno ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group - ASAS) v 14. tednu. S placebom nadzorovani podatki o učinkovitosti zdravlila so bili zbrani in analizirani za čas do 24. tedna.

Bistveni rezultati za 50 mg odmerek so prikazani v preglednici 6 in opisani v nadaljevanju. V 24. tednu na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja golimumaba s 50 mg ali 100 mg. V skladu z načrtom študije, so bolniki v dolgotrajnem podaljšanju po presoji zdravnika lahko zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom golimumaba.

Preglednica 6
Ključni rezultati glede učinkovitosti iz študije GO-RAISE

	Placebo	Golimumaba 50 mg*
n ^a	78	138
Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov		
ASAS 20		
14. teden	22 %	59 %
24. teden	23 %	56 %
ASAS 40		
14. teden	15 %	45 %
24. teden	15 %	44 %
ASAS 5/6		
14. teden	8 %	50 %
24. teden	13 %	49 %

* $p \leq 0,001$ za vse primerjave

^a n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami

Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podoben delež bolnikov z odzivom ASAS 20 in ASAS 40 opazili od 24. do 256. tedna.

V 14. in 24. tednu so opazili tudi statistično značilne odzive glede BASDAI 50, 70 in 90 ($p \leq 0,017$). Izboljšanje bistvenih meril aktivnosti bolezni so opazili že ob prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi golimumaba in se je ohranjalo v času do 24. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podoben delež spremembe odziva BASDAI glede na začetno vrednost opazili od 24. do 256. tedna. Pri bolnikih so ugotovili enako učinkovitost ne glede na uporabo terapije DMARD (MTX, sulfasalazin in/ali hidroklorokin), izvid antigena HLA-B27 ali vrednosti CRP na začetku študije, ki so jih določili na podlagi odziva ASAS 20 v 14. tednu.

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, se signifikantno izboljšanje telesne funkcije glede na BASFI kažejo v času 14. in 24. tedna. Tudi z zdravjem povezana kakovost življenja, merjena s telesno komponento rezultata SF-36, se je bistveno izboljšala v 14. in 24. tednu. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z golimumabom, so podobno izboljšanje telesne funkcije in z zdravjem povezane kakovosti življenja opazili od 24. do 256. tedna.

Neradiografski aksialni spondiloartritis pri odraslih

GO-AHEAD

Varnost in učinkovitost golimumaba so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (GO-AHEAD) pri 197 odraslih bolnikih s hudim aktivnim nr-aksialnim SpA (opredeljenih kot tisti bolniki, ki so izpolnjevali razvrstitvena merila ASAS za aksialni spondiloarthritis, vendar niso izpolnjevali modificiranih newyorških meril za AS). Bolniki, vključeni v to študijo, so imeli aktivno bolezen (opredeljeno z BASDAI ≥ 4 in oceno vseh bolečin v hrbtu na vizualni analogni skali (VAS) ≥ 4 , vsako na lestvici od 0 do 10 cm) kljub trenutnemu ali predhodnemu zdravljenju z NSAID ter se predhodno niso zdravili z nobenim biološkim zdravilom, vključno z zdravili proti TNF. Bolnike so randomizirali v placebo skupino in skupino, ki je prejela golimumab 50 mg subkutano vsake 4 tedne. V 16. tednu so bolniki vstopili v obdobje odprtega zdravljenja, v katerem so vsi bolniki prejeli 50 mg golimumaba subkutano vsake 4 tedne do 48. tedna z ocenjevanjem učinkovitosti do 52. tedna in spremljanjem varnosti do 60. tedna. Približno 93 % bolnikov, ki so prejeli golimumab na začetku obdobja odprtega zdravljenja v podaljšanju študije (16. teden), je nadaljevalo zdravljenje do konca študije (52. teden). Analize so bile narejene za obe populaciji: populacijo vseh zdravljenih (*All Treated* - AT, N = 197) in populacijo z objektivnimi znaki vnetja (*Objective Signs of Inflammation* - OSI, N = 158, opredeljeni z zvišanjem CRP in/ali dokazi sakroiliitisa na MRI v izhodišču). S placebom nadzorovane podatke o učinkovitosti so zbirali in analizirali za obdobje do 16 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so v 16. tednu dosegli odziv ASAS 20. Ključni rezultati so prikazani v preglednici 7 in opisani spodaj.

Preglednica 7
Ključni izidi učinkovitosti v študiji GO-AHEAD v 16. tednu

Izboljšanje znakov in simptomov				
	Populacija vseh zdravljenih (AT)		Populacija z objektivnimi znaki vnetja (OSI)	
	Placebo	GOBIVAZ 50 mg	Placebo	GOBIVAZ 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Odzivni, % bolnikov				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS delna remisija	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Zavrto vnetje v sakroiliakalnih (SI) sklepih, merjeno z MRI				
	Placebo	GOBIVAZ 50 mg	Placebo	GOBIVAZ 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Povprečna sprememba seštevka SPARCC ^d MRI v sakroiliakalnih sklepih	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^e n odraža randomizirane in zdravljene bolnike

^f Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein (AT-placebo, N = 90; AT- golimumab 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI- golimumab 50 mg, N = 71)

^g n pomeni število bolnikov s podatki MRI v izhodišču in 16. tednu

^h SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* - Kanadski konzorcij za raziskovanje spondilartritisa)

** p < 0,0001 za primerjave golimumaba s placebom

* p < 0,05 za primerjave golimumaba s placebom

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom 50 mg, so v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, v 16. tednu ugotovili statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov hudega aktivnega nr-aksialnega SpA (preglednica 7). Izboljšanja so opazili tekom prvega ocenjevanja (4. teden) po prvi uporabi golimumaba. Rezultat SPARCC, merjen z MRI, je v 16. tednu pokazal statistično značilno zmanjšanje vnetja SI sklepov pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom 50 mg, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (preglednica 7). Tudi bolečine, ocenjene z VAS za vse bolečine v hrbtu in za nočne bolečine v hrbtu, ter aktivnost bolezni, merjena z ASDAS-C, so se pri bolnikih, zdravljenih z

golimumabom 50 mg, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, od izhodišča do 16. tedna statistično značilno izboljšale ($p < 0,0001$).

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom 50 mg, so v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, dokazali statistično značilno izboljšanje gibljivosti hrbtenice, merjene z BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*), in telesne funkcije, merjene z BASFI ($p < 0,0001$). Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, je bilo značilno več izboljšanj z zdravjem povezane kakovosti življenja, ocenjene z ASQoL, EQ-5D ter telesno in duševno komponento SF-36, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Prav tako je bilo v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, značilno več izboljšanj v produktivnosti, ocenjene z večjim zmanjšanjem splošne nezmožnosti za delo in aktivnosti, kar so ocenili z vprašalnikom WPAI.

Za vse zgoraj opisane opazovane dogodke so bili v 16. tednu rezultati statistično značilni tudi v populaciji OSI.

Pri obeh populacijah, AT in OSI, so se izboljšanja znakov in simptomov, gibljivosti hrbtenice, telesne funkcije, kakovosti življenja in produktivnosti, ki so jih opazili v 16. tednu pri bolnikih, ki so se zdravili z golimumabom 50 mg, nadaljevala tudi pri tistih, ki so ostali v študiji v 52. tednu.

GO-BACK

Učinkovitost in varnost nadaljnjega zdravljenja z golimumabom (s polno ali zmanjšano pogostnostjo odmerjanja) v primerjavi s prenehanjem zdravljenja so ocenili pri odraslih bolnikih (starih od 18 do 45 let) z aktivnim nr-aksialnim SpA, ki so dosegli trajno remisijo med 10-mesečnim odprtim zdravljenjem z golimumabom vsak mesec (GO-BACK). Primerni bolniki (ki so do 4. meseca dosegli klinični odziv ter so imeli 7. in 10. mesec neaktivno bolezen [ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score $< 1,3$]), ki so vstopili v dvojno slepo fazo prenehanja zdravljenja, so bili randomizirani na nadaljnje zdravljenje z golimumabom vsak mesec (polna shema zdravljenja, $N = 63$), na nadaljnje zdravljenje z golimumabom na 2 meseca (shema zmanjšane zdravljenja, $N = 63$) ali na prejetje placeba vsak mesec (prenehanje zdravljenja, $N = 62$) za obdobje do približno 12 mesecev.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona aktivnosti bolezni. Bolnikom, pri katerih se je pojavil ponoven zagon bolezni, tj. so imeli na 2 zaporednih pregledih obakrat bodisi absolutno vrednost ASDAS $\geq 2,1$ bodisi povečano vrednost po prenehanju zdravljenja za $\geq 1,1$ glede na 10. mesec (konec obdobja odprtega zdravljenja), so v odprti fazi ponovnega zdravljenja znova uvedli golimumab vsak mesec za ugotovitev kliničnega odziva.

Klinični odziv po prenehanju dvojno slepega zdravljenja

Med 188 bolniki z neaktivno boleznijo, ki so prejeli vsaj en odmerek iz sheme dvojno slepega zdravljenja, je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona bolezni značilno ($p < 0,001$) večji med tistimi, ki so nadaljevali zdravljenje z golimumabom po shemi polnega (84,1 %) ali zmanjšane (68,3 %) zdravljenja, kot med tistimi, ki so prenehali prejemati zdravilo (33,9 %) (preglednica 8).

Preglednica 8
Analiza deleža udeležencev brez ponovnega zagona bolezni^a Populacija celotnega nabora za analizo (2. obdobje – dvojno slepo)

Zdravljenje	n/N	%	Razlika v % v primerjavi s placebom	
			Ocena (95 % IZ) ^b	Vrednost p ^b
GLM s.c. vsak mesec	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	$< 0,001$
GLM s.c. na 2 meseca	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	$< 0,001$
placebo	21/62	33,9		

Celotni nabor za analizo vključuje vse randomizirane udeležence, ki so v 1. obdobju dosegli neaktivno bolezen in so prejeli vsaj en odmerek zdravljenja iz slepe študije.

^a Opredeljeno kot ocena ASDAS, ki je na 2 zaporednih obiskih znašala obakrat absolutno $\geq 2,1$ ali pa je bila po prenehanju zdravljenja za $\geq 1,1$ večja kot 10. mesec (23. obisk).

^b Stopnja napake tipa I zaradi primerjave več zdravljenj (GLM (Generalized linear models) s.c. enkrat na mesec v primerjavi s placebom ter GLM s.c. na 2 meseca v primerjavi s placebom) je bila nadzorovana z uporabo zaporednega (postopno zniževanje) postopka testiranja. Izračunano na podlagi stratificirane metode Miettinen in Nurminen z vrednostjo

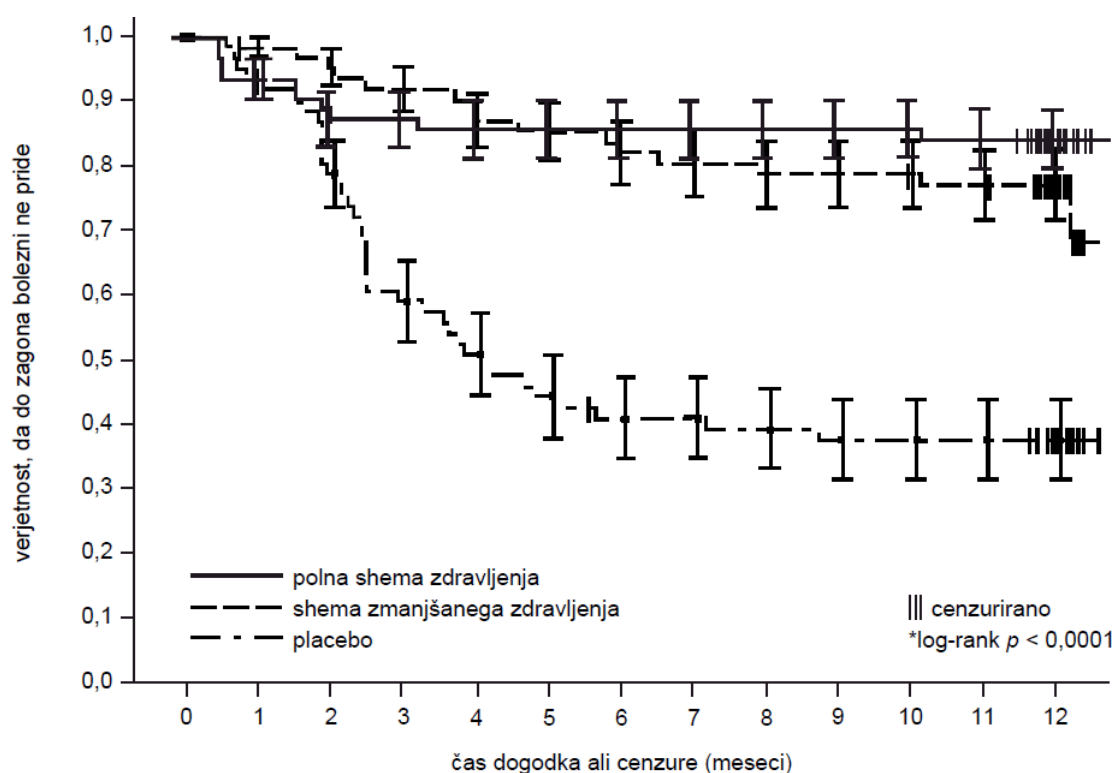
CRP (> 6 mg/l ali ≤ 6 mg/l) kot stratifikacijskim dejavnikom.

Udeleženci, ki so 2. obdobje prekinili predčasno in pred "ponovnim zagonom bolezni", bodo obravnavani kot udeleženci s "ponovnim zagonom bolezni".

N = celotno število udeležencev, n = število udeležencev brez ponovnega zagona bolezni, GLM = golimumab, s.c. = subkutano.

Razlika v času do prvega ponovnega zagona bolezni med skupino, ki je prenehala z zdravljenjem, ter obema skupinama z golimumabom je prikazana na sliki 1 (log-rank $p < 0,0001$ za vsako od obeh primerjav). V skupini s placebom so se ponovni zagoni bolezni začeli približno 2 meseca po prenehanju uporabe golimumaba, večina pa se jih je pojavila v 4 mesecih po prenehanju zdravljenja (slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierjeva analiza časa do prvega ponovnega zagona bolezni



udeleženci s tveganjem

GLM vsak mesec	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM na 2 meseca	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	45	19
placebo	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	10

*Opazovani dogodek ni prilagojen za multipliciteto. Stratificirano glede na vrednost CRP (> 6 mg/l ali ≤ 6 mg/l). Ponovni zagon bolezni je bil opredeljen kot ocena ASDAS, ki je na 2 zaporednih obiskih znašala obakrat absolutno $\geq 2,1$ ali pa je bila po prenehanju zdravljenja za $\geq 1,1$ večja kot 10. mesec (23. obisk). Udeleženci brez ponovnega zagona bolezni so bili cenzurirani v času prekinitve ali 13. mesec 2. obdobja dvojno slepega zdravljenja. Začetek 2. obdobja predstavlja 1. dan Kaplan-Meierjeve analize za celoten nabor za analizo.

Klinični odziv na ponovno zdravljenje ponovnega zagona bolezni

Klinični odziv je bil opredeljen kot izboljšanje ocene BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) za ≥ 2 ali ≥ 50 % glede na povprečje 2 zaporednih ocen BASDAI, pripisanih ponovnemu zagonu bolezni. Od 53 udeležencev v shemah z zmanjšanim odmerjanjem ali prenehanjem zdravljenja, ki so imeli potrjen ponovni zagon bolezni, jih je 51 (96,2 %) doseglo klinični odziv na golimumab v prvih 3 mesecih ponovnega zdravljenja, čeprav je manj bolnikov (71,7 %) odziv ohranilo vse 3 mesece.

Ulcerozni kolitis pri odraslih

Učinkovitost golimumaba so ocenili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah pri odraslih bolnikih.

V indukcijski študiji (*PURSUIT-Induction*) so ocenili bolnike z zmerno do zelo aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12; endoskopska delna ocena ≥ 2), ki so se nezadostno odzvali na konvencionalne načine zdravljenja, jih niso prenašali ali so bili odvisni od kortikosteroidov. V delu študije, namenjenemu potrditvi odmerka, so 761 bolnikov randomizirali na eno od treh shem: 400 mg golimumaba subkutano v tednu 0 in 200 mg v 2. tednu, 200 mg golimumaba subkutano v tednu 0 in 100 mg v 2. tednu ali placebo subkutano v tednih 0 in 2. Dovoljeni so bili sočasni ustaljeni odmerki peroralnih aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulatorjev. V tej študiji so ocenili učinkovitost golimumaba do 6. tedna.

Rezultati vzdrževalne študije (*PURSUIT-Maintenance*) so temeljili na oceni 456 bolnikov, ki so med predhodno indukcijo z golimumabom dosegli klinični odziv. Bolnike so randomizirali tako, da so prejeli 50 mg golimumaba, 100 mg golimumaba ali placebo subkutano vsake 4 tedne. Dovoljeni so bili sočasni ustaljeni odmerki peroralnih aminosalicilatov in/ali imunomodulatorjev. Odmerke kortikosteroidov je bilo treba postopoma zmanjšati ob začetku vzdrževalne študije. V tej študiji so ocenili učinkovitost golimumaba do 54. tedna. Bolniki, ki so do 54. tedna zaključili vzdrževalno študijo, so nadaljevali z zdravljenjem v podaljšanju študije, kjer so ocenili učinkovitost do 216. tedna. Ocena učinkovitosti v podaljšanju študije je temeljila na spremembah glede uporabe kortikosteroidov, zdravnikovi splošni oceni (PGA - *Physician's Global Assessment*) aktivnosti bolezni ter izboljšanju kakovosti življenja, merjenim z vprašalnikom IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Preglednica 9

Ključni izidi učinkovitosti iz študij PURSUIT - Induction in PURSUIT - Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Odstotek bolnikov			
Bolniki s kliničnim odzivom v 6. tednu ^a	30 %	51 %**	
Bolniki v klinični remisiji v 6. tednu ^b	6 %	18 %**	
Bolniki z zacelitvijo sluznice v 6. tednu ^c	29 %	42 %*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 100 mg N = 151
Odstotek bolnikov			
Vzdrževanje odziva (bolniki s kliničnim odzivom do 54. tedna) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Trajna remisija (bolniki v klinični remisiji tako v 30. tednu kot v 54. tednu) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

N = število bolnikov

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

^h Opredeljeno kot zmanjšanje ocene Mayo za ≥ 30 % in ≥ 3 točke v primerjavi z izhodiščem ob hkratnem zmanjšanju ocene rektalne krvavitve za ≥ 1 ali ob hkratni oceni rektalne krvavitve 0 ali 1.

ⁱ Opredeljeno kot ocena Mayo ≤ 2 točki, pri čemer nobena posamezna delna ocena ni > 1

^j Opredeljeno kot 0 ali 1 na endoskopskem delu ocene Mayo.

^k Samo indukcija z golimumabom.

^l Aktivnost ulceroznega kolitisa so ocenili z oceno Mayo na 4 tedne (izgubo odziva so potrdili endoskopsko). Bolnik, ki je ohranjal odziv, je bil torej v stanju neprekinjenega kliničnega odziva ob vsakem ocenjevanju do 54. tedna.

^m Da je bolnik dosegel trajno remisijo, je moral biti v remisiji tako v 30. tednu kot v 54. tednu (in brez izginotja odziva kadar koli do 54. tedna).

ⁿ Med bolniki, lažjimi od 80 kg, je imel trajno klinično remisijo večji delež tistih bolnikov, ki so prejeli vzdrževalno zdravljenje s 50 mg, kot bolnikov, ki so prejeli placebo.

Trajno zacelitev sluznice (zaceljena sluznica v 30. in 54. tednu) je doseglo več bolnikov, ki so prejeli golimumab, tako prejemnikov odmerka 50 mg (42 %, nominalna vrednost $p < 0,05$) kot

prejemnikov odmerka 100 mg (42 %, vrednost $p < 0,005$), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (27 %).

Med 54 % bolnikov (247/456), ki so na začetku študije PURSUIT-Maintenance sočasno prejeli kortikosteroide, je bil delež bolnikov, ki se jim je klinični odziv ohranil do 54. tedna in v tem tednu niso sočasno prejeli kortikosteroidov, večji v skupini s 50 mg (38 %, 30/78) in skupini s 100 mg (30 %, 25/82) kot v skupini, ki je prejela placebo (21 %, 18/87). Delež bolnikov, ki do 54. tedna niso več uporabljali kortikosteroidov, je bil večji v skupini s 50 mg (41 %, 32/78) in v skupini s 100 mg (33 %, 27/82) kot v skupini, ki je prejela placebo (22 %, 19/87). Med bolniki, ki so bili vključeni v podaljšano študijo, se je delež tistih, ki niso uporabljali kortikosteroidov, v splošnem ohranil do 216. tedna.

Bolniki, ki v študijah PURSUIT-Induction v 6. tednu niso dosegli kliničnega odziva, so v študiji PURSUIT-Maintenance prejeli 100 mg golimumaba vsake 4 tedne. V 14. tednu je 28 % teh bolnikov doseglo odziv, opredeljen z delno oceno Mayo (zmanjšanje za ≥ 3 točke v primerjavi z začetkom indukcije). V 54. tednu so bili klinični izidi, ki so jih opazili pri teh bolnikih, podobni kliničnim izidom, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so dosegli klinični odziv v 6. tednu.

V 6. tednu je golimumab v primerjavi z izhodiščem značilno izboljšalo kakovost življenja, merjeno s spremembo za bolezen specifične ocene vprašalnika IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). Med bolniki, ki so prejeli vzdrževalno zdravljenje z golimumabom, se je izboljšanje kakovosti življenja, merjeno z IBDQ, ohranilo do 54. tedna.

Približno 63 % bolnikov, ki so prejeli golimumab na začetku podaljšanja študije (56. teden), je nadaljevalo zdravljenje do konca študije (zadnji odmerek golimumaba v 212. tednu).

Pediatrična populacija

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost golimumaba so ocenili v multicentrični, odprti študiji faze III (PURSUIT 2), ki je bila zasnovana za vključitev otrok, starih 2 do 17 let, z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom, opredeljeno kot izhodiščna skupna ocena Mayo od 6 do vključno 12 in endoskopsko delno oceno ≥ 2 . Otroci, ki so bili že izpostavljeni zaviralcem TNF- α , niso bili primerni za sodelovanje v študiji. Od 69 preiskovancev jih je večina (97,1 %) prejela zdravlila za ulcerozni kolitis (kortikosteroide, imunomodulatorje in/ali 5-aminosalicilno kislino); 52,2 % preiskovancev je prejelo kortikosteroide in 88,4 % jih je prejelo peroralno 5-aminosalicilno kislino. Povprečna starost preiskovancev je bila 13,4 leta (od 4 do 17 let). 53,6 % (37) preiskovancev je bilo ženskega spola. Povprečna telesna masa je bila 52,4 kg (od 16 do 107 kg). Izhodiščne karakteristike bolezni za celotno populacijo bolnikov, ki je prejela golimumab, so bile reprezentativne tudi za pediatrične bolnike z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom.

V indukcijski fazi (od tedna 0 do 6. tedna) so otroci prejeli golimumab subkutano v odmerku na osnovi telesne mase v tednu 0 in 2. tednu. Otroci s telesno maso ≥ 45 kg so prejeli fiksni indukcijski odmerek 200 mg subkutano v tednu 0 in 100 mg v 2. tednu. Otroci s telesno maso < 45 kg so prejeli indukcijski odmerek, prilagojen na telesno površino, 120 mg/m² subkutano (do največ 200 mg) v tednu 0 in 60 mg/m² subkutano (do največ 100 mg) v 2. tednu. V 6. tednu so pri otrocih ocenili varnost in učinkovitost zdravljenja.

V vzdrževalni fazi (od 6. do 54. tedna) so otroci, ki so dosegli klinični odziv na golimumab (zmanjšanje skupne ocene Mayo od izhodiščne vrednosti za ≥ 30 % in za ≥ 3 točke skupaj z bodisi zmanjšanjem delne ocene krvavitve iz danke od izhodiščne vrednosti za ≥ 1 ali z delno oceno krvavitve iz danke 0 ali 1 po oceni lokalnega pregleda izvidov endoskopije), še naprej prejeli golimumab subkutano v odmerku 100 mg (otroci s telesno maso ≥ 45 kg) oziroma 60 mg/m² (otroci s telesno maso < 45 kg) vsake 4 tedne do konca 50. tedna. Otroci, ki niso dosegli kliničnega odziva v 6. tednu, so lahko prejeli dodatna odmerka v 6. in 10. tednu, v 14. tednu pa so ocenili njihov odziv in se glede na to odločili, ali bodo ti otroci še naprej prejeli golimumab vsake 4 tedne do 50. tedna. Od 41 otrok, ki so vstopili v vzdrževalno fazo, jih je 39 ostalo v študiji do 54. tedna (kar zadošča za določanje učinkovitosti glede na

skupno oceno Mayo).

Primarni opazovani dogodek je bila klinična remisija glede na oceno Mayo in je bila opredeljena kot ocena Mayo ≤ 2 točki, pri čemer nobena posamezna delna ocena ni > 1 (na osnovi endoskopske delne ocene Mayo po presoji lokalnega zdravnika endoskopista). Klinično remisijo v 6. tednu so opažali pri skupaj 22 otrocih (31,9 %). Od otrok s kliničnim odzivom v 6. tednu jih je bilo v 54. tednu v klinični remisiji še 31,7 %.

Preglednica 10
Ključni rezultati glede učinkovitosti iz študij PURSUIT 2 – Induction in
PURSUIT 2 – Maintenance

PURSUIT 2 – Induction	
Primarni opazovani dogodek	Golimumab N=69
Osebe v klinični remisiji glede na oceno Mayo v 6. tednu ^a	22 (31,9%)
Glavni sekundarni opazovani dogodki	
Osebe s kliničnim odzivom v 6. tednu ^b	39 (56,5%)
Osebe z endoskopskim celjenjem v 6. tednu ^c	28 (40,6%)
PURSUIT 2 – Maintenance	
Glavni sekundarni opazovani dogodki	Golimumab N=41
Osebe v klinični remisiji glede na oceno Mayo v 54. tednu ^{a,c}	13 (31,7%)
Osebe z endoskopskim celjenjem v 54. tednu ^c	15 (36,6%)
Osebe v klinični remisiji glede na oceno Mayo v 54. tednu iz skupine oseb, ki so bile v klinični remisiji v 6. tednu ^{a,d,e}	12 (54,5%)

N = število bolnikov

^a Klinična remisija je opredeljena kot ocena Mayo ≤ 2 točki, pri čemer nobena posamezna delna ocena ni > 1 .

^b Klinični odziv je opredeljen kot zmanjšanje ocene Mayo od izhodiščne za ≥ 30 % in ≥ 3 točke skupaj z bodisi zmanjšanjem delne ocene krvavitve iz danke od izhodiščne vrednosti za ≥ 1 točko ali z delno oceno krvavitve iz danke 0 ali 1.

^c Endoskopsko celjenje je opredeljeno kot endoskopska podocena 0 ali 1 na osnovi lokalne izvedbe endoskopije.

^d Imenovalci tega razmerja je število oseb, ki so bile v klinični remisiji v 6. tednu.

^e Za osebe, ki niso pridobile endoskopske ocene v 54. tednu, je veljalo, da niso v klinični remisiji..

Imunogenost

Med zdravljenjem z golimumabom se lahko razvijejo protitelesa proti golimumabu. Nastanek protiteles proti golimumabu je lahko povezan z zmanjšano sistemsko izpostavljenostjo golimumabu, vendar ni bila ugotovljena nobena očitna korelacija med razvojem protiteles in učinkovitostjo. Prisotnost protiteles proti golimumabu lahko poveča možnost za reakcijo na mestu vboda (glejte poglavje 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem subkutanem injiciranju golimumaba zdravim preiskovancem ali bolnikom z revmatoidnim artritisom je bila mediana vrednost časa do dosega največje serumske koncentracije zdravila (t_{max}) od 2 do 6 dni. S subkutanim injiciranjem 50 mg golimumaba zdravim preiskovancem so dosegli srednjo vrednost $\pm$ standardno deviacijo največje serumske koncentracije zdravila (C_{max}) $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$.

Po enkratni subkutani injekciji 100 mg zdravila je bila absorpcija golimumaba podobna ne glede na to, ali je bilo zdravilo injicirano v nadlaht, trebuh ali stegno, srednja vrednost absolutne biološke uporabnosti pa je bila 51 %. Ker je imel golimumab po subkutani uporabi približno odmerku sorazmerno farmakokinetiko, je pričakovati podobno absolutno biološko uporabnost tudi po 50 mg ali

200 mg odmerku.

Porazdelitev

Po enkratnem intravenskem odmerku zdravila je bila vrednost njegovega srednjega porazdelitvenega volumna 115 ± 19 ml/kg.

Izločanje

Sistemi očistek golimumaba so ocenili na $6,9 \pm 2,0$ ml/dan/kg. Vrednost končne razpolovne dobe zdravila so ocenili na približno 12 ± 3 dni pri zdravih preiskovancih, podobne vrednosti pa so dobili tudi pri bolnikih z RA, PsA, AS ali UK.

Ko so bolnikom z RA, PsA ali AS subkutano injicirali 50 mg golimumaba na vsake 4 tedne, so njegove serumske koncentracije dosegle stanje dinamičnega ravnovesja do 12. tedna. Pri sočasni uporabi MTX je zdravljenje s 50 mg golimumaba subkutano na vsake 4 tedne vodilo do srednje vrednosti ($\pm$ standardna deviacija) najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno $0,6 \pm 0,4$ μ g/ml pri bolnikih z RA z aktivnim RA kljub zdravljenju z MTX, približno $0,5 \pm 0,4$ μ g/ml pri bolnikih z aktivnim PsA in približno $0,8 \pm 0,4$ μ g/ml pri bolnikih z AS. Po subkutani uporabi 50 mg golimumaba vsake 4 tedne je bila povprečna najnižja serumska koncentracija golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z nr-aksialnim SpA podobna kot pri bolnikih z AS.

Bolniki z RA, PsA ali AS, ki sočasno niso prejemali MTX, so imeli približno 30 % manjše najnižje koncentracije golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja od tistih, ki so prejemali golimumab skupaj z MTX. Pri omejenem številu bolnikov z RA, ki so bili zdravljeni z golimumabom subkutano več kot 6 mesecev, je sočasna uporaba MTX zmanjšala navidezni očistek golimumaba za približno 36 %. Vendar je analiza populacijske farmakokinetike pokazala, da sočasna uporaba nesteroidnih antirevmatikov, peroralnih kortikosteroidov ali sulfasalazina ni vplivala na navidezni očistek golimumaba.

Po uvedbi indukcijskega odmerka 200 mg golimumaba v tednu 0 oziroma 100 mg golimumaba v 2. tednu ter poznejšo uporabo vzdrževalnih odmerkov 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano na 4 tedne pri bolnikih z UK je koncentracija golimumaba v serumu dosegla stanje dinamičnega ravnovesja približno 14 tednov po začetku zdravljenja. Zdravljenje s 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano vsake 4 tedne med vzdrževalnim zdravljenjem je povzročilo povprečno najnižjo serumsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja $0,9 \pm 0,5$ μ g/ml (odmerek 50 mg) in $1,8 \pm 1,1$ μ g/ml (odmerek 100 mg).

Pri bolnikih z UK, ki so prejemali 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano vsake 4 tedne, sočasna uporaba imunomodulatorjev ni bistveno vplivala na najnižjo koncentracijo golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja.

Bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti golimumabu, so imeli običajno nizke najnižje vrednosti serumskih koncentracij golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja (glejte poglavje 5.1).

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Farmakokinetika golimumaba je bila pri pediatričnih bolnikih podobna kot pri odraslih z ulceroznim kolitisom. Populacijska farmakokinetika je potrdila, da priporočeni režim odmerjanja golimumaba pri pediatričnih bolnikih v celotnem razponu telesne mase povzroči enako ali nekoliko večjo serumsko izpostavljenost golimumabu kot pri odraslih bolnikih.

Linearnost

Pri bolnikih z RA se je pri golimumabu pokazala približno odmerku sorazmerna farmakokinetika v razponu od 0,1 do 10,0 mg/kg po enkratnem intravenskem odmerku zdravila. Po enkratnem subkutanim odmerku so pri zdravih preiskovancih v razponu odmerkov od 50 mg do 400 mg opazali približno odmerku sorazmerno farmakokinetiko.

Učinek telesne mase na farmakokinetiko

Pokazala se je tendenca k naraščanju navideznega očistka golimumaba pri naraščajoči telesni masi

bolnika (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije mutagenosti, študije plodnosti pri živalih in dolgoročne študije kancerogenosti z golimumabom niso bile opravljene.

V študiji plodnosti in splošne sposobnosti razmnoževanja pri miših je bilo ob uporabi analognega protitelesa, ki selektivno zavira funkcionalno aktivnost mišjega TNF α , število brejih miši zmanjšano. Ni znano, ali je bil ta izsledek posledica učinkov zdravila na samce in/ali na samice. V študiji vpliva na razvoj na miših z uporabo istega analognega protitelesa oziroma v študiji na opicah Cynomolgus z uporabo golimumaba ni bilo nobenih znakov toksičnosti zdravila za samice, embriotoksičnosti ali teratogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sorbitol (E420)
L-histidin
L-histidinijev monohidroklorid monohidrat
poloksamer 188
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2 °C in 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo GOBIVAZ se lahko shranjuje pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjenega na škatli. Novi datum izteka roka uporabnosti je treba napisati na škatlo (do 30 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika).

Ko se zdravilo GOBIVAZ enkrat shranjuje na sobni temperaturi, se ga ne sme vrniti nazaj v hladilnik. Zdravilo GOBIVAZ je treba zavreči, če se ga ne uporabi znotraj 30 dni shranjevanja na sobni temperaturi.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

GOBIVAZ 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (brizga iz stekla tipa 1) s pritrjeno iglo (iz nerjavečega jekla) in ščitnikom igle. Zdravilo GOBIVAZ je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo oziroma 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske brizge.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo GOBIVAZ je na voljo v obliki napolnjenih injekcijskih brizg za enkratno uporabo. V vsakem pakiranju so navodila za uporabo, v katerih je podrobno opisana uporaba brizge. Ko bolnik vzame napolnjeno injekcijsko brizgo iz hladilnika, mora počakati 30 minut, preden si injicira zdravilo GOBIVAZ, da bo brizga dosegla sobno temperaturo. Brizge se ne sme stresati.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna ter brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev beljakovin. Pri raztopinah, ki vsebujejo beljakovine, tak videz ni neobičajen. Zdravila GOBIVAZ se ne sme uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali vsebuje vidne tuje delce.

Obsežna navodila za pripravo in dajanje zdravila GOBIVAZ v napolnjeni injekcijski brizgi so podana v navodilu za uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1988/007 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/25/1988/008 3 napolnjene injekcijske brizge

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. november 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Izobraževalni program obsega kartico za bolnika, ki jo ima bolnik pri sebi. Kartica je namenjena beleženju datumov in rezultatov določenih preiskav kot tudi lažji izmenjavi posebnih informacij glede trenutnega zdravljenja z zdravilom med bolnikom in zdravstvenim(i) delavcem(i), ki sodeluje(jo) pri zdravljenju bolnika.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK

1. IME ZDRAVILA

GOBIVAZ 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
golimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 0,5 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mg golimumaba

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: sorbitol (E420), L-histidin, L-histidin monohidroklorid monohidrat, poloksamer 188, voda za injekcije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
1 napolnjen injekcijski peresnik

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Pred uporabo pustite injekcijski peresnik 30 minut izven škatle na sobni temperaturi. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
EXP pri sobni temperaturi _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Lahko se shranjuje pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1988/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

GOBIVAZ 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE S 3 ZAVOJČKI PRETISNIH OMOTOV****1. IME ZDRAVILA**

GOBIVAZ 50 mg
raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
golimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 0,5 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mg golimumaba

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: sorbitol (E420), L-histidin, L-histidin monohidroklorid monohidrat, poloksamer 188, voda za injicije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Večkratno pakiranje: 3 napolnjeni injekcijski peresniki (3 enojna pakiranja)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Pred uporabo pustite injekcijski peresnik 30 minut izven škatle na sobni temperaturi. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1988/002 (3 zavoječki, vsak z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

GOBIVAZ 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA ZA NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GOBIVAZ 50 mg raztopina za injekcije
golimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO****1. IME ZDRAVILA**

GOBIVAZ 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
golimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,5 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg golimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: sorbitol (E420), L-histidin, L-histidin monohidroklorid monohidrat, poloksamer 188, voda za injekcije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
1 napolnjena injekcijska brizga

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Pred uporabo pustite injekcijsko brizgo 30 minut izven škatle na sobni temperaturi. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
EXP pri sobni temperaturi _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjeno brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Lahko se shranjuje pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1988/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

GOBIVAZ 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE S 3 ZAVOJČKI PRETISNIH OMOTOV****1. IME ZDRAVILA**

GOBIVAZ 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
golimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,5 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg golimumaba

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: sorbitol (E420), L-histidin, L-histidin monohidroklorid monohidrat, poloksamer 188, voda za injekcije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Večkratno pakiranje: 3 napolnjene injekcijske brizge (3 enojna pakiranja)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Pred uporabo pustite injekcijsko brizgo 30 minut izven škatle na sobni temperaturi. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Napolnjeno brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1988/004 (3 zavožki, vsak z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

GOBIVAZ 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GOBIVAZ 50 mg
injekcija
golimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK

1. IME ZDRAVILA

GOBIVAZ 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
golimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 1 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg golimumaba

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: sorbitol (E420), L-histidin, L-histidin monohidroklorid monohidrat, poloksamer 188, voda za injekcije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
1 napolnjen injekcijski peresnik

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Pred uporabo pustite injekcijski peresnik 30 minut izven škatle na sobni temperaturi. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
EXP pri sobni temperaturi _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Lahko se shranjuje pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1988/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

GOBIVAZ 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE S 3 ZAVOJČKI PRETISNIH OMOTOV****1. IME ZDRAVILA**

GOBIVAZ 100 mg
raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
golimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 1 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg golimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: sorbitol (E420), L-histidin, L-histidin monohidroklorid monohidrat, poloksamer 188, voda za injicije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Večkratno pakiranje: 3 napolnjeni injekcijski peresniki (3 enojna pakiranja)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Pred uporabo pustite injekcijski peresnik 30 minut izven škatle na sobni temperaturi. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1988/006 (3 zavoječki, vsak z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

GOBIVAZ 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA ZA NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GOBIVAZ 100 mg raztopina za injekcije
golimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO****1. IME ZDRAVILA**

GOBIVAZ 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
golimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 1 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mg golimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: sorbitol (E420), L-histidin, L-histidin monohidroklorid monohidrat, poloksamer 188, voda za injekcije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
1 napolnjena injekcijska brizga

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Pred uporabo pustite injekcijsko brizgo 30 minut izven škatle na sobni temperaturi. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
EXP pri sobni temperaturi _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjeno brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Lahko se shranjuje pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1988/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

GOBIVAZ 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE S 3 ZAVOJČKI PRETISNIH OMOTOV****1. IME ZDRAVILA**

GOBIVAZ 100 mg
raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
golimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 1 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mg golimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: sorbitol (E420), L-histidin, L-histidin monohidroklorid monohidrat, poloksamer 188, voda za injekcije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Večkratno pakiranje: 3 napolnjene injekcijske brizge (3 enojna pakiranja)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Pred uporabo pustite injekcijsko brizgo 30 minut izven škatle na sobni temperaturi. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjeno brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1988/008 (3 zavoječki, vsak z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

GOBIVAZ 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GOBIVAZ 100 mg
injekcija
golimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

Kartica za bolnika za zdravilo GOBIVAZ

Ta kartica vsebuje pomembne podatke o varnosti, ki jih morate upoštevati pred in med zdravljenjem z zdravilom GOBIVAZ.

Kartico pokažite vsem zdravnikom, ki sodelujejo pri vašem zdravljenju.

1. Okužbe

V času zdravljenja z zdravilom GOBIVAZ boste morda hitreje zboleli za okužbami. Okužbe lahko napredujejo hitreje in so lahko hujše. Poleg tega se lahko ponovno pojavijo nekatere prejšnje okužbe.

1.1 Pred zdravljenjem z zdravilom GOBIVAZ:

- Zdravniku povejte, če imate okužbo. Zdravila GOBIVAZ ne smete prejemati, če imate tuberkulozo (TB) ali katero koli drugo hudo okužbo.
- Opraviti morate presejalne preiskave za TB. Zelo pomembno je, da poveste zdravniku, če ste imeli kdaj v preteklosti TB ali ste bili v tesnem stiku s tuberkuloznim bolnikom. Zdravnika prosite, naj na spodnje črte vpiše vrsto in datum zadnjega presejalnega testiranja na TB:
Preiskava _____ Preiskava _____
Datum _____ Datum _____
Rezultat _____ Rezultat _____
- Zdravniku povejte, če veste ali sumite, da ste prenašalec virusa hepatitisa B.

1.2 Med in po zdravljenju z zdravilom GOBIVAZ:

- Če se pojavijo simptomi okužbe, na primer zvišana telesna temperatura, utrujenost, (trdovraten) kašelj, kratka sapa ali gripi podobni znaki, izguba telesne mase, nočno potenje, driska, rane, težave z zobmi in pekoč občutek pri uriniranju, nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

2. Nosečnost in cepljenja

Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo GOBIVAZ, je pomembno, da o tem obvestite zdravnika vašega dojenčka, preden dojenček prejme katero koli cepivo. Vaš dojenček v obdobju 6 mesecev po vašem zadnjem odmerku zdravila GOBIVAZ, ki ste ga prejeli med nosečnostjo, ne sme prejeti "živega cepiva", kot je cepivo BCG (uporablja se za preprečevanje tuberkuloze).

3. Datumi zdravljenja z zdravilom GOBIVAZ

1. uporaba: _____

Kasnejše uporabe: _____

Pomembno je, da vi in zdravnik zabeležita ime in številko serije vašega zdravila.

4. Drugi podatki

Ime bolnika: _____

Ime zdravnika: _____

Tel. št. zdravnika: _____

- Prosimo, da ob vsakem obisku pri zdravniku s seboj prinesete tudi seznam vseh drugih zdravil, ki jih jemljete.
- To kartico nosite s seboj še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila GOBIVAZ, ker se lahko neželeni učinki zdravila pojavijo še dolgo časa po prejemu zadnjega odmerka.
- Pred začetkom uporabe zdravila GOBIVAZ natančno preberite navodilo za uporabo.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

GOBIVAZ 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku golimumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Zdravnik vam bo dal kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred in med zdravljenjem z zdravilom GOBIVAZ.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo GOBIVAZ in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GOBIVAZ
3. Kako uporabljati zdravilo GOBIVAZ
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila GOBIVAZ
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo GOBIVAZ in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo GOBIVAZ vsebuje učinkovino golimumab.

Zdravilo GOBIVAZ spada v skupino zdravil, imenovanih "zaviralci TNF". Uporablja se pri odraslih ljudeh za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- revmatoidnega artritisa,
- psoriatičnega artritisa,
- aksialnega spondiloartritisa, vključno z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom,
- ulceroznega kolitisa.

Pri otrocih, starih 2 leti ali več, se zdravilo GOBIVAZ uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa.

Zdravilo GOBIVAZ deluje tako, da zavira delovanje beljakovine, imenovane tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- α). Ta beljakovina sodeluje pri vnetnih procesih v telesu in lahko z njenim zaviranjem zmanjšamo vnetje v telesu.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate aktiven revmatoidni artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo GOBIVAZ, ki ga boste jemali v kombinaciji z drugim zdravilom, imenovanim metotreksat:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,

- za upočasnitev napredovanja okvare kosti in sklepov,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriza, vnetna bolezen kože. Če imate aktiven psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo GOBIVAZ:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za upočasnitev napredovanja okvare kosti in sklepov,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

Ankilozirajoči spondilitis in neradiografski aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis in neradiografski aksialni spondiloartritis sta vnetni bolezni hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloartritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo GOBIVAZ:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen črevesa. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzvali, boste dobili za zdravljenje vaše bolezni zdravilo GOBIVAZ.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen, ki povzroča bolečine v sklepih in otekanje sklepov pri otrocih. Za poliartikularni juvenilni idiopatski artritis dobite najprej druga zdravila in v primeru nezadostnega odziva nanje boste prejeli zdravilo GOBIVAZ v kombinaciji z metotreksatom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GOBIVAZ

Ne uporabljajte zdravila GOBIVAZ

- če ste alergični (preobčutljivi) na golimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate tuberkulozo (TB) ali katero koli drugo hudo okužbo;
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila GOBIVAZ posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila GOBIVAZ se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Okužbe

Nemudoma obvestite zdravnika, če že imate simptome okužbe oziroma se vam ti pojavijo med ali po zdravljenju z zdravilom GOBIVAZ. Simptomi okužbe vključujejo zvišano telesno temperaturo, kašelj, kratko sapo, gripi podobne simptome, drisko, rane, težave z zobmi ali pekoč občutek pri odvajanju urina.

- Med uporabo zdravila GOBIVAZ ste bolj dovzetni za okužbe.
- Okužbe lahko napredujejo hitreje in so lahko hujše. Poleg tega se lahko znova pojavijo nekatere prejšnje okužbe.

Tuberkuloza (TB)

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi TB. Simptomi TB vključujejo dolgotrajen kašelj, izgubo telesne mase, utrujenost, zvišano telesno

temperaturo ali nočno potenje.

- Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom GOBIVAZ, so poročali o primerih TB, v redkih primerih celo pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje TB. Zdravnik bo opravil preiskave, da bo ugotovil, ali imate TB. Zdravnik bo te preiskave zabeležil na vašo kartico za bolnika.
- Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kdaj imeli TB oziroma če ste bili v tesnem stiku z osebo, ki je imela ali ima TB.
- Če zdravnik presodi, da obstaja pri vas tveganje za TB, vas bo morda zdravil z zdravili proti TB preden začnete uporabljati zdravilo GOBIVAZ.

Virus hepatitisa B (HBV)

- Preden dobite zdravilo GOBIVAZ, zdravnika obvestite, če ste prenašalec HBV oziroma če imate ali ste imeli HBV.
- Zdravnika obvestite, če menite, da obstaja tveganje, da se okužite s HBV.
- Zdravnik vas mora testirati za HBV.
- Zdravljenje z zaviralci TNF, kot je zdravilo GOBIVAZ, lahko pri bolnikih, ki so nosilci tega virusa, povzroči reaktivacijo HBV, kar je lahko v nekaterih primerih življenjsko nevarno.

Invazivne glivne okužbe

Če ste bivali ali potovali na območjih, kjer so pogoste okužbe s posebno vrsto gliv, ki lahko prizadenejo pljuča ali druge dele telesa (histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza), morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika. Če ne veste, ali so te glivne okužbe pogoste na območju, kjer ste bivali ali kamor ste potovali, se posvetujte z zdravnikom.

Rak in limfom

Pred uporabo zdravila GOBIVAZ, zdravnika obvestite, če ste kdaj imeli limfom (vrsto krvnega raka) ali kakršno koli drugo vrsto raka.

- Med uporabo zdravila GOBIVAZ ali drugih zaviralcev TNF se pri vas lahko poveča tveganje za nastanek limfoma ali druge vrste raka.
- Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritisa in drugimi vnetnimi boleznimi, ki imajo bolezen že dolgo, je tveganje za pojav limfoma lahko večje od povprečja.
- Pri otrocih in najstnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, so se pojavili primeri raka, vključno z neobičajnimi vrstami raka, ki so se v nekaterih primerih končali s smrtnim izidom.
- V redkih primerih so pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce TNF, opazili določeno in hudo vrsto limfoma, imenovanega jetrnovranci T-celični limfom. Večina teh bolnikov je bila mladostnikov ali mladih odraslih moškega spola. Ta vrsta raka je bila ponavadi smrtna. Skoraj vsi ti bolniki so prejeli tudi zdravilo azatioprin ali 6-merkaptopurin. Zdravniku morate povedati, če sočasno z zdravilom GOBIVAZ jemljete azatioprin ali 6-merkaptopurin.
- Pri bolnikih s hudo trdovratno astmo, kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) in bolnikih, ki veliko kadijo, se lahko pri zdravljenju z zdravilom GOBIVAZ poveča tveganje za nastanek raka. Če imate hudo trdovratno astmo, KOPB ali veliko kadite, se morate posvetovati z zdravnikom, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.
- Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so se pojavile določene vrste kožnega raka. Če med zdravljenjem ali po njem opazite kakršne koli spremembe videza kože ali izrastke na koži, o tem obvestite zdravnika.

Srčno popuščanje

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam pojavijo ali poslabšajo simptomi srčnega popuščanja. Simptomi srčnega popuščanja vključujejo kratko sapo ali otekanje stopal.

- Pri uporabi zaviralcev TNF, vključno z zdravilom GOBIVAZ, so poročali o pojavu ali poslabšanju kongestivnega srčnega popuščanja. Nekateri od teh bolnikov so umrli.
- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom GOBIVAZ, vas mora zdravnik skrbno spremljati.

Bolezni živčevja

Nemudoma obvestite zdravnika, če so vam kadar koli postavili diagnozo demielinizirajoče bolezni, kot

je multipla skleroza, oziroma če se vam pojavijo njeni simptomi. Simptomi lahko vključujejo spremembe vida, šibkost rok ali nog ali odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa. Zdravnik bo presodil, ali lahko prejmete zdravilo GOBIVAZ.

Operacije ali zobozdravstveni posegi

- Posvetujte se z zdravnikom, če boste imeli kakršno koli operacijo ali zobozdravstven poseg.
- Kirurgu ali zobozdravniku, ki bo opravil poseg, povejte, da se zdravite z zdravilom GOBIVAZ, in mu pokažite svojo kartico za bolnika.

Avtoimunska bolezen

Obvestite zdravnika, če se vam pojavijo simptomi bolezni, imenovane lupus. Simptomi vključujejo trdovraten izpuščaj, zvišano telesno temperaturo, bolečine v sklepih in utrujenost.

- V redkih primerih se je pri osebah, zdravljenih z zaviralci TNF, pojavil lupus.

Bolezni krvi

Pri nekaterih bolnikih telo morda ne tvori dovolj krvnih celic, ki se borijo proti okužbam ali ustavijo krvavitve. Ob pojavu zvišane telesne temperature, ki ne mine, hitrim nastankom podplutb ali krvavitev ali zelo bledega videza, nemudoma pokličite zdravnika. Zdravnik se bo morda odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila GOBIVAZ posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Cepjenja

Posvetujte se z zdravnikom, če ste bili ali morate biti cepljeni.

- Med uporabo zdravila GOBIVAZ ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.
- Določena cepjenja lahko povzročijo okužbe. Če ste zdravilo GOBIVAZ prejeli v času nosečnosti, lahko pri vašem dojenčku obstaja večje tveganje, da dobi takšno okužbo še približno šest mesecev po tem, ko ste v nosečnosti prejeli zadnji odmerek tega zdravila. Pomembno je, da otrokovim zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem poveste za vašo uporabo zdravila GOBIVAZ, da bodo lahko presodili, kdaj sme vaš otrok prejeti katero koli cepivo.

O cepljenjih vašega otroka se posvetujte z otrokovim zdravnikom. Če je mogoče, naj otrok pred uporabo zdravila GOBIVAZ opravi vsa potrebna cepjenja.

Povzročitelji okužb v terapevtske namene

Če ste pred kratkim prejeli ali boste prejeli povzročitelje okužb v terapevtske namene (kot je uporaba BCG za zdravljenje raka), se posvetujte z zdravnikom.

Alergijske reakcije

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam po zdravljenju z zdravilom GOBIVAZ pojavijo simptomi alergijske reakcije. Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaj, koprivnico, otekanje dlani, stopal ali gležnjev.

- Nekatere od teh reakcij so lahko resne ali, v redkih primerih, življenjsko nevarne.
- Nekatere od teh reakcij so se pojavile po prvi uporabi zdravila GOBIVAZ.

Otroci

Zdravilo GOBIVAZ ni priporočljivo za otroke, mlajše od 2 let, s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ker zdravilo pri tej skupini ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo GOBIVAZ

- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo, vključno s katerimi koli drugimi zdravili za zdravljenje revmatoidnega artritisa, poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, neradiografskega aksialnega spondiloartritisa ali ulceroznega kolitisa.

- Zdravila GOBIVAZ ne smete jemati hkrati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinra ali abatacept. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje revmatičnih bolezni.
- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katera koli druga zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem.
- Med uporabo zdravila GOBIVAZ ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila GOBIVAZ posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost in dojenje

Pred uporabo zdravila GOBIVAZ se posvetujte z zdravnikom:

- če ste noseči ali načrtujete nosečnost med uporabo zdravila GOBIVAZ. Obstaja malo podatkov o učinkih tega zdravila pri nosečnicah. Med zdravljenjem z zdravilom GOBIVAZ ne smete zanositi, zato morate med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po zadnji injekciji zdravila GOBIVAZ uporabljati zanesljivo kontracepcijsko zaščito. Zdravilo GOBIVAZ smete uporabljati med nosečnostjo le, če je za vas nujno potrebno.
- preden lahko začnete dojit, mora od zdravljenja z zdravilom GOBIVAZ miniti vsaj 6 mesecev. Če boste začeli prejemati zdravilo GOBIVAZ, morate nehati dojit.
- če ste prejeli zdravilo GOBIVAZ med nosečnostjo, lahko pri dojenčku obstaja večje tveganje za okužbo. Pomembno je, da preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo, otrokovim zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem poveste za vašo uporabo zdravila GOBIVAZ (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo GOBIVAZ ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in uporabe orodij ali strojev. Med uporabo zdravila GOBIVAZ se lahko vseeno pojavi omotica. Če se vam to zgodi, ne vozite ali uporabljajte orodij ali strojev.

Zdravilo GOBIVAZ vsebuje sorbitol

Neprenašanje sorbitola

To zdravilo vsebuje 20,5 mg sorbitola (E420) v enem napolnjenem injekcijskem peresniku.

3. Kako uporabljati zdravilo GOBIVAZ

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila GOBIVAZ uporabimo

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom ter neradiografskim aksialnim spondiloartritisom:

- Priporočeni odmerek je 50 mg (vsebina 1 napolnjenega injekcijskega peresnika) enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.
- Preden si odmerite oz. prejmete četrti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom, da bo preveril, ali smete nadaljevati zdravljenje z zdravilom GOBIVAZ.
 - Če tehtate več kot 100 kg, vam bo zdravnik morda povečal odmerek na 100 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih peresnikov) enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis pri otrocih, starih 2 leti ali več:

- Za bolnike, ki tehtajo vsaj 40 kg, je priporočeni odmerek 50 mg enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.
- Pred četrtim odmerkom se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo presodil, ali naj nadaljujete zdravljenje z zdravilom GOBIVAZ.

Ulcerozni kolitis

- Spodnja preglednica prikazuje, kako boste običajno uporabljali to zdravilo.

Začetno zdravljenje	Začetni odmerek 200 mg (vsebina 4 napolnjenih injekcijskih peresnikov), ki mu sledi 100 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih peresnikov) 2 tedna kasneje.
Vzdrževalno zdravljenje	• Pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 80 kg, 50 mg (vsebina 1 napolnjenega injekcijskega peresnika) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne. Zdravnik se lahko odloči za odmerek 100 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih peresnikov), odvisno od tega, kako dobro deluje zdravilo GOBIVAZ pri vas. • Pri bolnikih, ki tehtajo 80 kg ali več, 100 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih peresnikov) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne

Kako se daje zdravilo GOBIVAZ

- Zdravilo GOBIVAZ je treba injicirati pod kožo (subkutano).
- Sprva vam bo zdravilo GOBIVAZ lahko injiciral zdravnik ali medicinska sestra. Vendar se lahko skupaj z zdravnikom odločite, da si boste zdravilo GOBIVAZ injicirali sami. V tem primeru boste deležni usposabljanja o tem, kako injicirati zdravilo GOBIVAZ.

Če imate kakršna koli vprašanja o injiciranju zdravila, se posvetujte z zdravnikom. Podrobna "Navodila za uporabo" najdete na koncu tega navodila.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila GOBIVAZ, kot bi smeli

Če ste uporabili ali dobili preveč zdravila GOBIVAZ (bodisi z enkratnim injiciranjem prevelike količine zdravila ali zaradi prepogoste uporabe zdravila), se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. S seboj vedno vzemite to navodilo in škatlo, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GOBIVAZ

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GOBIVAZ na predvideni datum, si pozabljeni odmerek injicirajte takoj, ko se spomnite.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Kdaj injicirati naslednji odmerek:

- če zamujate manj kot 2 tedna, injicirajte pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite, in nadaljujte s prvotnim režimom odmerjanja zdravila,
- če zamujate več kot 2 tedna, injicirajte pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite, in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, kdaj morate vzeti naslednji odmerek.

Če niste prepričani, kaj storiti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo GOBIVAZ

Če razmišljate, da bi prenehali uporabljati zdravilo GOBIVAZ, se najprej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo resni neželeni učinki, ki lahko potrebujejo zdravljenje. Tveganje za določene neželene učinke je večje pri odmerku 100 mg v primerjavi z odmerkom 50 mg. Neželeni učinki se lahko pojavijo do več mesecev po zadnji injekciji.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov

zdravila GOBIVAZ:

- **alergijske reakcije, ki so lahko resne ali v redkih primerih življenjsko nevarne (redko).** Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaj, koprivnico ter otekanje dlani, stopal ali gležnjev. Nekatere od teh reakcij so se pojavile po prvi uporabi zdravila GOBIVAZ.
- **resne okužbe (vključno s TB, bakterijskimi okužbami, vključno z resnimi okužbami krvi in pljučnico, hudimi glivnimi okužbami in drugimi oportunističnimi okužbami) (pogosto).** Simptomi okužbe lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, utrujenost, (dolgotrajen) kašelj, kratko sapo, gripi podobne simptome, izgubo telesne mase, nočno potenje, drisko, rane, težave z zobmi in pekoč občutek pri uriniranju.
- **reaktivacijo virusa hepatitisa B, če ste prenašalec ali ste v preteklosti imeli hepatitis B (redko).** Simptomi lahko vključujejo porumenelost kože in oči, temno rjavo obarvan urin, bolečine na desni strani trebuha, zvišano telesno temperaturo, občutek slabosti, slabost in občutek hude utrujenosti.
- **bolezni živčevja, kot je multipla skleroza (redko).** Simptomi bolezni živčevja lahko vključujejo spremembe vida, šibkost rok ali nog, odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.
- **rak limfnih žlez (limfom) (redko).** Simptomi limfoma lahko vključujejo otekanje bezgavk, izgubo telesne mase ali zvišano telesno temperaturo.
- **srčno popuščanje (redko).** Simptomi srčnega popuščanja lahko vključujejo kratko sapo ali otekanje stopal.
- **znake bolezni imunskega sistema, imenovane:**
 - **lupus (redko).** Simptomi lahko vključujejo bolečine v sklepih ali izpuščaj na licih ali rokah, ki je občutljiv na sonce.
 - **sarkoidoza (redko).** Simptomi lahko vključujejo dolgotrajen kašelj, kratko sapo, bolečine v prsih, zvišano telesno temperaturo, otekanje bezgavk, izgubo telesne mase, kožne izpuščaje in zamegljen vid.
- **otekanje malih krvnih žil (vaskulitis) (redko).** Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, glavobol, izgubo telesne mase, nočna potenja, izpuščaj in težave z živci, kot sta odrevenelost in mravljinčenje.
- **kožni rak (občasno).** Simptomi kožnega raka lahko vključujejo spremembe izgleda kože ali izrastke na koži.
- **bolezni krvi (pogosto).** Simptomi bolezni krvi lahko vključujejo stalno zvišano telesno temperaturo, zelo hiter nastanek modric ali krvavitev ali zelo bled videz.
- **rak krvi (levkemija) (redko).** Simptomi levkemije lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, občutek utrujenosti, pogoste okužbe, nagnjenost k modricam in nočna potenja.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih simptomov.

Pri uporabi zdravila GOBIVAZ so opažali naslednje dodatne neželene učinke:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe zgornjih dihal, vnetje grla ali hripavost, izcedek iz nosu.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nenormalni izvidi jetrnih testov (zvišanje vrednosti jetrnih encimov), ugotovljeni s krvnimi preiskavami, ki jih opravi zdravnik,
- občutek omotičnosti,
- glavobol,
- občutek odrevenelosti ali mravljinčenja,
- površinske glivične okužbe,
- absces,
- bakterijske okužbe (kot je celulitis),
- majhno število rdečih krvnih celic,
- majhno število belih krvnih celic,
- pozitiven izvid krvnih preiskav za lupus,
- alergijske reakcije,

- slaba prebava,
- bolečine v trebuhu,
- občutek slabosti (siljenje na bruhanje),
- gripa,
- bronhitis,
- okužba sinusov,
- herpes,
- visok krvni tlak,
- zvišana telesna temperatura,
- astma, kratka sapa, piskanje v pljučih,
- bolezni želodca in črevesja, ki vključujejo vnetje želodčne sluznice in debelega črevesa, kar lahko povzroči zvišano telesno temperaturo,
- bolečine in razjede v ustih,
- reakcije na mestu injiciranja (vključno s pordelostjo, zatrdlino, bolečino, podplutbo, srbenjem, mravljinčenjem in draženjem),
- izguba las,
- izpuščaj in srbenje kože,
- težave s spanjem,
- depresija,
- občutek šibkosti,
- zlomi kosti,
- nelagodje v prsih.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba ledvic,
- rakava obolenja, vključno z rakom kože in nerakavimi raščami ali bulami, vključno s kožnimi znamenji,
- mehurji na koži,
- huda okužba po celem telesu (sepsa), včasih vključno z nizkim krvnim tlakom (septični šok),
- luskavica (vključno na dlaneh in/ali podplatih in/ali v obliki mehurjev na koži),
- majhno število trombocitov,
- majhno skupno število trombocitov, rdečih in belih krvnih celic,
- bolezni ščitnice,
- zvišanje koncentracije krvnega sladkorja,
- zvišanje koncentracije holesterola v krvi,
- motnje ravnotežja,
- motnje vida,
- vnetje očne veznice (konjunktivitis),
- očesna alergija,
- občutek nepravilnega srčnega utripa,
- zoženje krvnih žil v srcu,
- krvni strdki,
- zardevanje,
- zaprtje,
- kronično vnetje pljuč,
- zatekanje želodčne kisline nazaj v požiralnik,
- žolčni kamni,
- bolezni jeter,
- bolezni dojk,
- menstrualne motnje.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- nezmožnost nastajanja krvnih celic v kostnem mozgu,
- močno zmanjšano število belih krvnih celic,

- okužba sklepov ali okoliških tkiv,
- slabše celjenje,
- vnetje krvnih žil v notranjih organih,
- levkemija,
- melanom (vrsta kožnega raka),
- karcinom Merkllovih celic (vrsta kožnega raka),
- lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah),
- luskasta koža, luščenje kože,
- motnje imunskega sistema, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (najpogosteje se pojavijo v obliki sarkoidoze),
- bolečine in obarvanje prstov na rokah ali nogah,
- motnje okušanja,
- bolezni mehurja,
- bolezni ledvic,
- vnetje krvnih žil v koži, ki se kaže kot izpuščaj.

Neželeni učinki neznane pogostnosti:

- redka vrsta krvnega raka, ki prizadene predvsem mlade ljudi (jetrnovranični T-celični limfom),
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (ki se kaže kot kožni izpuščaj in ga spremlja oslabelost mišic).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila GOBIVAZ

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
- Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- To zdravilo se lahko shranjuje tudi izven hladilnika pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjene na škatli. Na škatlo napišite novi datum izteka roka uporabnosti, ki vključuje dan/mesec/leto (do 30 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika). Če je zdravilo doseglo sobno temperaturo, ga ne vračajte v hladilnik. To zdravilo zavrzite, če ga ne uporabite do novega datuma izteka roka uporabnosti ali datuma izteka roka uporabnosti, natisnjene na škatli, kar nastopi prej.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da tekočina ni bistra do svetlo rumena, če je motna ali vsebuje tuje delce.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo GOBIVAZ

Učinkovina je golimumab. En 0,5 ml napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 50 mg golimumaba. Druge sestavine zdravila so sorbitol (E420), L-histidin, L-histidinijev monohidroklorid monohidrat, poloksamer 188 in voda za injekcije. Za več informacij glede sorbitola (E420) glejte poglavje 2.

Izgled zdravila GOBIVAZ in vsebina pakiranja

Zdravilo GOBIVAZ je na voljo kot raztopina za injiciranje v obliki napolnjenih injekcijskih peresnikov za enkratno uporabo. Zdravilo GOBIVAZ je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik in 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske peresnike. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna (ima biserni sij), brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev beljakovin. Zdravila GOBIVAZ ne smete uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali če so v njej vidni tuji delci.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<https://www.ema.europa.eu>

<----->

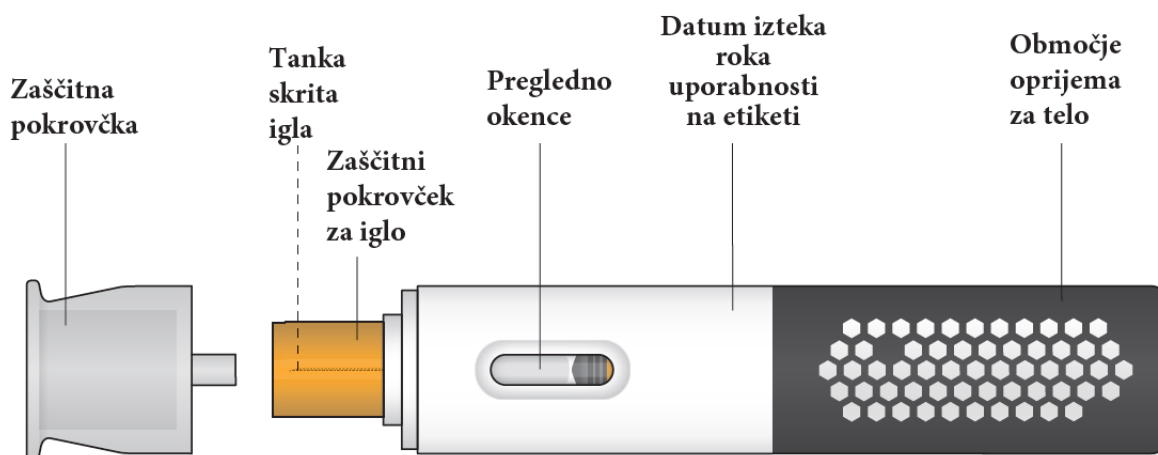
NAVODILA ZA DAJANJE ZDRAVILA

Če si želite sami injicirati zdravilo **GOBIVAZ**, vas mora zdravstveni delavec poučiti, kako si pravilno pripravite in date injekcijo. Če vam tega še niso pokazali, se obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, da se boste dogovorili za to usposabljanje.

Navodila vsebujejo:

1. Priprava za uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika
2. Izbira in priprava mesta za injiciranje
3. Injiciranje zdravila
4. Po injiciranju

Spodnji diagram (glejte sliko 1) prikazuje, kako izgleda napolnjeni injekcijski peresnik.



Slika 1

1. Priprava za uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika

- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete nikoli stresati.
- Pokrovček smete z napolnjenega injekcijskega peresnika sneti šele tik pred injiciranjem.
- Snetega pokrovčka napolnjenega injekcijskega peresnika ne nameščajte nazaj, da preprečite upogibanje igle.

Preverite število napolnjenih injekcijskih peresnikov

Preverite napolnjene injekcijske peresnike, da se prepričate,

- da sta število napolnjenih injekcijskih peresnikov in jakost pravilna
 - Če je vaš odmerek 50 mg, boste dobili en 50 mg napolnjen injekcijski peresnik.
 - Če je vaš odmerek 100 mg, boste dobili dva 50 mg napolnjena injekcijska peresnika in si boste morali dati dve injekciji. Izberite dve različni mesti za injiciranje (npr. ena injekcija v desno stegno in druga injekcija v levo stegno) in si injicirajte injekciji eno za drugo.
 - Če je vaš odmerek 200 mg, boste dobili štiri 50 mg napolnjene injekcijske peresnike in si boste morali dati štiri injekcije. Izberite različna mesta za injiciranje in si injicirajte injekcije eno za drugo.

Preverite rok uporabnosti zdravila

- Preverite rok uporabnosti, ki je natisnjen ali napisan na škatli.
- Preverite rok uporabnosti zdravila (označeno z "EXP") na napolnjenem injekcijskem peresniku.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete uporabljati, če je pretečen rok uporabnosti zdravila. Natisnjeni datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca. Za pomoč se obrnite na zdravnika ali farmacevta.

Preverite blister

- Preverite zatesnjen varnostni pokrovček na pretisnem omotu.
- Ne uporabljajte, če je pretisni omot poškodovan. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Počakajte 30 minut, da napolnjeni injekcijski peresnik lahko doseže sobno temperaturo

- Da si boste zdravilo zagotovo pravilno injicirali, morate napolnjeni injekcijski peresnik pustiti zunaj škatle na sobni temperaturi 30 minut, pri čemer mora biti nedosegljiv otrokom.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete segrevati na noben drug način (na primer v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi).
- Med čakanjem, da se napolnjeni injekcijski peresnik segreje na sobno temperaturo, z njega ne smete sneti pokrovčka.

Pripravite si ostale potrebščine

- Med čakanjem si lahko pripravite vse ostale potrebščine, vključno z alkoholnim zložencem, kosmom vate ali zložencem iz gaze ter posodo za odlaganje ostrih odpadkov.

Preverite tekočino v napolnjenem injekcijskem peresniku

- Poglejte skozi opazovalno okence in se prepričajte, da je tekočina v napolnjenem injekcijskem peresniku bistra do rahlo opalescentna (tj. da ima biserni sij) ter brezbarvna do svetlo rumena. Raztopina se lahko uporablja, če vsebuje nekaj majhnih prozornih ali belih delcev beljakovin.
- Lahko boste opazili tudi zračni mehurček, kar je normalno.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete uporabiti, če je tekočina napačne barve, motna ali vsebuje večje delce. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

2. Izbira in priprava mesta za injiciranje (glejte sliko 2)

- Zdravilo si lahko injicirate v sprednji srednji del stegna.
- Za injiciranje lahko uporabite predel trebuha (abdomna) pod popkom, razen približno 5 cm širokega dela tik pod popkom.
- Zdravila si ne injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela, luskasta ali zatrdela oziroma, kjer so vidne brazgotine ali strije.
- Če si morate zdravilo injicirati večkrat, je treba posamezne injekcije uporabiti na različnih mestih za injiciranje.



Mesta, primerna za injiciranje

Slika 2

! NE injicirajte v roko, da preprečite okvaro napolnjenega injekcijskega peresnika in/ali nenamerno poškodbo.

Umivanje rok in čiščenje mesta za injiciranje

- Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
- Obrišite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem.
- Pustite, da se koža posuši, preden si začnete injicirati zdravilo, vendar za to ne smete uporabiti ventilatorja ali pihati z usti na očiščeno mesto.

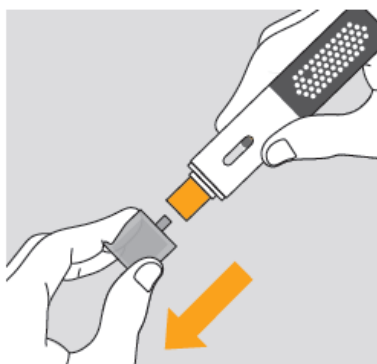
- Preden si date injekcijo, se tega mesta ne smete več dotakniti.

3. Injiciranje zdravila

- Pokrovčka ne smete sneti, dokler niste pripravljeni za injiciranje zdravila.
- Zdravilo si injicirajte v roku 5 minut po odstranitvi pokrovčka.

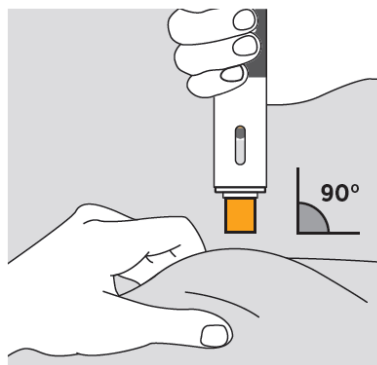
Snemite pokrovček (slika 3)

- Ko ste pripravljeni za injiciranje zdravila, snemite pokrovček in ga po injiciranju zavržite.
- Pokrovčka ne smete več nameščati nazaj na napolnjeni injekcijski peresnik, ker bi tako lahko poškodovali iglo v njem.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete uporabiti, če vam je padel brez pokrovčka. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



Slika 3

Pripravite se, da boste napolnjeni injekcijski peresnik pritisnili na kožo. (glejte sliko 4).



Slika 4

- Z drugo roko stisnite kožo. Pripravite se, da napolnjen injekcijski peresnik namestite nad mesto injiciranja tako, da oranžni zaščitni pokrovček igle kaže proti mestu injiciranja.
- Peresnik držite tako, da vidite pregledno okence.

Pritisnite, da vbrizgate (glej sliko 5).

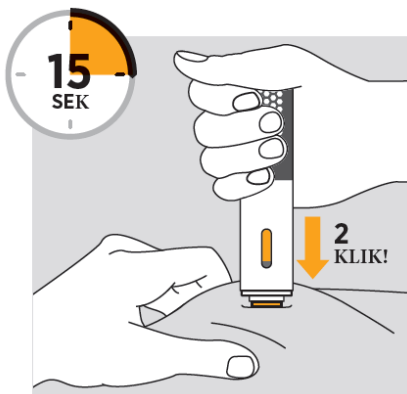


Slika 5

- Odprti konec napolnjenega injekcijskega peresnika pritisnite na kožo pod kotom 90 stopinj (glejte **slika 5**).
- Počakajte na prvi 'klik', ki označuje začetek injiciranja. V tem času lahko ali pa tudi ne čutite vboda igle.
- Začnite šteti do 15, da se prepričate, da je bilo injicirano vse zdravilo.

Napolnjenega injekcijskega peresnika še ne smete dvigniti stran od kože. Če boste odstranili napolnjeni injekcijski peresnik, mogoče ne boste prejeli celotnega odmerka zdravila.

Napolnjeni injekcijski peresnik držite še naprej, dokler se oranžni indikator ne preneha premikati ali dokler ne zaslišite drugega 'klika' (glejte sliko 6). Vendar lahko traja do 15 sekund, da zaslišite drugi 'klik', (kar pomeni, da je injiciranje končano in da se je igla vrnila nazaj v napolnjeni injekcijski peresnik).

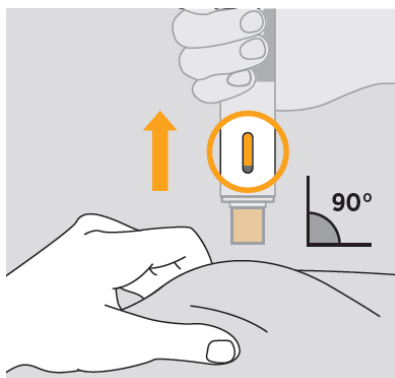


Slika 6

- Opomba: Če ne slišite drugega 'klika', počakajte 15 sekund od trenutka, ko ste prvič pritisnili napolnjeni injekcijski peresnik na kožo, nato dvignite peresnik z mesta injiciranja.

Preverite pregledno okence – oranžni indikator prikazuje pravilno izvedeno injiciranje (glejte sliko 7).

- Oranžni indikator bo popolnoma zapolnil pregledno okence.
- Napolnjeni injekcijski peresnik dvignite z mesta injiciranja.
- Posvetujte se s svojim zdravnikom ali farmacevtom, če oranžni indikator ni viden v preglednem okencu ali če sumite, da niste prejeli celotnega odmerka. Ne dajte drugega odmerka, ne da bi se predhodno posvetovali s svojim zdravnikom.



Slika 7

4. Po injiciranju

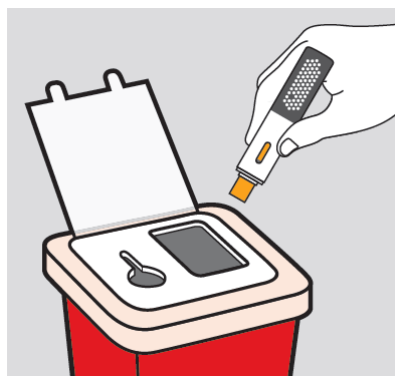
Uporabite kosem vate ali gazo

- Na mestu injiciranja boste morda opazili majhno količino krvi ali tekočine. To je normalno.
- Zdaj pritisnite kosem vate ali gazo na mesto injiciranja za 10 sekund.
- Mesto injiciranja lahko prekrijete z majhnim samolepilnim obližem, če je potrebno.
- Kože ne smete drgniti.

Napolnjeni injekcijski peresnik zavržite (glejte sliko 8)

- Peresnik takoj odvrzite v posodo za odlaganje ostrih odpadkov. V primeru, da je posoda polna, morate ravnati v skladu z navodili zdravnika ali medicinske sestre.

Če menite, da je prišlo do napake pri injiciranju, ali ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



Slika 8

Navodilo za uporabo

GOBIVAZ 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi golimumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Zdravnik vam bo dal kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred in med zdravljenjem z zdravilom GOBIVAZ.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo GOBIVAZ in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GOBIVAZ
3. Kako uporabljati zdravilo GOBIVAZ
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila GOBIVAZ
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo GOBIVAZ in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo GOBIVAZ vsebuje učinkovino golimumab.

Zdravilo GOBIVAZ spada v skupino zdravil, imenovanih "zaviralci TNF". Uporablja se **pri odraslih** ljudeh za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- revmatoidnega artritisa,
- psoriatičnega artritisa,
- aksialnega spondiloartritisa, vključno z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom,
- ulceroznega kolitisa.

Zdravilo GOBIVAZ se uporablja **pri otrocih**, starih 2 leti ali več za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa in **pri otrocih**, starih 2 leti ali več in s telesno maso več kot 15 kg za zdravljenje pediatričnega ulceroznega kolitisa..

Zdravilo GOBIVAZ deluje tako, da zavira delovanje beljakovine, imenovane tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- α). Ta beljakovina sodeluje pri vnetnih procesih v telesu in lahko z njenim zaviranjem zmanjšamo vnetje v telesu.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate aktiven revmatoidni artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo GOBIVAZ, ki ga boste jemali v kombinaciji z drugim zdravilom, imenovanim metotreksat:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,

- za upočasnitev napredovanja okvare kosti in sklepov,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriaza, vnetna bolezen kože. Če imate aktiven psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo GOBIVAZ:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za upočasnitev napredovanja okvare kosti in sklepov,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

Ankilozirajoči spondilitis in neradiografski aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis in neradiografski aksialni spondiloartritis sta vnetni bolezni hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloartritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo GOBIVAZ:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

Ulcerozni kolitis (odrasli in pediatrični bolniki) Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen črevesa. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzvali, boste dobili za zdravljenje vaše bolezni zdravilo GOBIVAZ.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen, ki povzroča bolečine v sklepih in otekanje sklepov pri otrocih. Za poliartikularni juvenilni idiopatski artritis dobite najprej druga zdravila in v primeru nezadostnega odziva nanje boste prejeli zdravilo GOBIVAZ v kombinaciji z metotreksatom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GOBIVAZ

Ne uporabljajte zdravila GOBIVAZ

- če ste alergični (preobčutljivi) na golimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate tuberkulozo (TB) ali katero koli drugo hudo okužbo;
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila GOBIVAZ posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila GOBIVAZ se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Okužbe

Nemudoma obvestite zdravnika, če že imate simptome okužbe oziroma se vam ti pojavijo med ali po zdravljenju z zdravilom GOBIVAZ. Simptomi okužbe vključujejo zvišano telesno temperaturo, kašelj, kratko sapo, gripi podobne simptome, drisko, rane, težave z zobmi ali pekoč občutek pri odvajanju urina.

- Med uporabo zdravila GOBIVAZ ste bolj dovzetni za okužbe.
- Okužbe lahko napredujejo hitreje in so lahko hujše. Poleg tega se lahko znova pojavijo nekatere prejšnje okužbe.

Tuberkuloza (TB)

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi TB. Simptomi TB vključujejo dolgotrajen kašelj, izgubo telesne mase, utrujenost, zvišano telesno temperaturo ali nočno potenje.

- Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom GOBIVAZ, so poročali o primerih TB, v redkih primerih celo pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje TB. Zdravnik bo opravil preiskave, da bo ugotovil, ali imate TB. Zdravnik bo te preiskave zabeležil na vašo kartico za bolnika.
- Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kdaj imeli TB oziroma če ste bili v tesnem stiku z osebo, ki je imela ali ima TB.
- Če zdravnik presodi, da obstaja pri vas tveganje za TB, vas bo morda zdravil z zdravili proti TB preden začnete uporabljati zdravilo GOBIVAZ.

Virus hepatitisa B (HBV)

- Preden dobite zdravilo GOBIVAZ, zdravnika obvestite, če ste prenašalec HBV oziroma če imate ali ste imeli HBV.
- Zdravnika obvestite, če menite, da obstaja tveganje, da se okužite s HBV.
- Zdravnik vas mora testirati za HBV.
- Zdravljenje z zaviralci TNF, kot je zdravilo GOBIVAZ, lahko pri bolnikih, ki so nosilci tega virusa, povzroči reaktivacijo HBV, kar je lahko v nekaterih primerih življenjsko nevarno.

Invazivne glivne okužbe

Če ste bivali ali potovali na območjih, kjer so pogoste okužbe s posebno vrsto gliv, ki lahko prizadenejo pljuča ali druge dele telesa (histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza), morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika. Če ne veste, ali so te glivne okužbe pogoste na območju, kjer ste bivali ali kamor ste potovali, se posvetujte z zdravnikom.

Rak in limfom

Predn uporabite zdravilo GOBIVAZ, zdravnika obvestite, če ste kdaj imeli limfom (vrsto krvnega raka) ali kakršno koli drugo vrsto raka.

- Med uporabo zdravila GOBIVAZ ali drugih zaviralcev TNF se pri vas lahko poveča tveganje za nastanek limfoma ali druge vrste raka.
- Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritism in drugimi vnetnimi boleznimi, ki imajo bolezen že dolgo, je tveganje za pojav limfoma lahko večje od povprečja.
- Pri otrocih in najstnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, so se pojavili primeri raka, vključno z neobičajnimi vrstami raka, ki so se v nekaterih primerih končali s smrtnim izidom.
- V redkih primerih so pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce TNF, opazili določeno in hudo vrsto limfoma, imenovanega jetrnovranični T-celični limfom. Večina teh bolnikov je bila mladostnikov ali mladih odraslih moškega spola. Ta vrsta raka je bila ponavadi smrtna. Skoraj vsi ti bolniki so prejeli tudi zdravilo azatioprin ali 6-merkaptopurin. Zdravniku morate povedati, če sočasno z zdravilom GOBIVAZ jemljete azatioprin ali 6-merkaptopurin.
- Pri bolnikih s hudo trdovratno astmo, kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) in bolnikih, ki veliko kadijo, se lahko pri zdravljenju z zdravilom GOBIVAZ poveča tveganje za nastanek raka. Če imate hudo trdovratno astmo, KOPB ali veliko kadite, se morate posvetovati z zdravnikom, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.
- Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so se pojavile določene vrste kožnega raka. Če med zdravljenjem ali po njem opazite kakršne koli spremembe videza kože ali izrastke na koži, o tem obvestite zdravnika.

Srčno popuščanje

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam pojavijo ali poslabšajo simptomi srčnega popuščanja. Simptomi srčnega popuščanja vključujejo kratko sapo ali otekanje stopal.

- Pri uporabi zaviralcev TNF, vključno z zdravilom GOBIVAZ, so poročali o pojavu ali poslabšanju kongestivnega srčnega popuščanja. Nekateri od teh bolnikov so umrli.
- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom GOBIVAZ, vas mora zdravnik skrbno spremljati.

Bolezni živčevja

Nemudoma obvestite zdravnika, če so vam kadar koli postavili diagnozo demielinizirajoče bolezni, kot je multipla skleroza, oziroma če se vam pojavijo njeni simptomi. Simptomi lahko vključujejo spremembe vida, šibkost rok ali nog ali odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Zdravnik bo presodil, ali lahko prejmete zdravilo GOBIVAZ.

Operacije ali zobozdravstveni posegi

- Posvetujte se z zdravnikom, če boste imeli kakršno koli operacijo ali zobozdravstven poseg.
- Kirurgu ali zobozdravniku, ki bo opravil poseg, povejte, da se zdravite z zdravilom GOBIVAZ, in mu pokažite svojo kartico za bolnika.

Avtoimunska bolezen

Obvestite zdravnika, če se vam pojavijo simptomi bolezni, imenovane lupus. Simptomi vključujejo trdovraten izpuščaj, zvišano telesno temperaturo, bolečine v sklepih in utrujenost.

- V redkih primerih se je pri osebah, zdravljenih z zaviralci TNF, pojavil lupus.

Bolezni krvi

Pri nekaterih bolnikih telo morda ne tvori dovolj krvnih celic, ki se borijo proti okužbam ali ustavijo krvavitve. Ob pojavu zvišane telesne temperature, ki ne mine, hitrim nastankom podplutb ali krvavitev ali zelo bledega videza, nemudoma pokličite zdravnika. Zdravnik se bo morda odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila GOBIVAZ posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Cepjenja

Posvetujte se z zdravnikom, če ste bili ali morate biti cepljeni.

- Med uporabo zdravila GOBIVAZ ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.
- Določena cepjenja lahko povzročijo okužbe. Če ste zdravilo GOBIVAZ prejeli v času nosečnosti, lahko pri vašem dojenčku obstaja večje tveganje, da dobi takšno okužbo še približno šest mesecev po tem, ko ste v nosečnosti prejeli zadnji odmerek tega zdravila. Pomembno je, da otrokovim zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem poveste za vašo uporabo zdravila GOBIVAZ, da bodo lahko presodili, kdaj sme vaš otrok prejeti katero koli cepivo.

O cepljenjih vašega otroka se posvetujte z otrokovim zdravnikom. Če je mogoče, naj otrok pred uporabo zdravila GOBIVAZ opravi vsa potrebna cepjenja.

Povzročitelji okužb v terapevtske namene

Če ste pred kratkim prejeli ali boste prejeli povzročitelje okužb v terapevtske namene (kot je uporaba BCG za zdravljenje raka), se posvetujte z zdravnikom.

Alergijske reakcije

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam po zdravljenju z zdravilom GOBIVAZ pojavijo simptomi alergijske reakcije. Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaj, koprivnico, otekanje dlani, stopal ali gležnjev.

- Nekatere od teh reakcij so lahko resne ali, v redkih primerih, življenjsko nevarne.
- Nekatere od teh reakcij so se pojavile po prvi uporabi zdravila GOBIVAZ.

Otroci

Zdravilo GOBIVAZ ni priporočljivo za otroke, mlajše od 2 let, s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom ali pediatričnim ulceroznim kolitisom, ker zdravilo pri teh skupinah ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo GOBIVAZ

- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo, vključno s katerimi koli drugimi zdravili za zdravljenje revmatoidnega artritisa, poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, neradiografskega aksialnega spondiloartritisa ali ulceroznega kolitisa.
- Zdravila GOBIVAZ ne smete jemati hkrati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinra ali

- abatacept. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje revmatičnih bolezni.
- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katera koli druga zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem.
- Med uporabo zdravila GOBIVAZ ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila GOBIVAZ posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost in dojenje

Pred uporabo zdravila GOBIVAZ se posvetujte z zdravnikom:

- če ste noseči ali načrtujete nosečnost med uporabo zdravila GOBIVAZ. Obstaja malo podatkov o učinkih tega zdravila pri nosečnicah. Med zdravljenjem z zdravilom GOBIVAZ ne smete zanositi, zato morate med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po zadnji injekciji zdravila GOBIVAZ uporabljati zanesljivo kontracepcijsko zaščito. Zdravilo GOBIVAZ smete uporabljati med nosečnostjo le, če je za vas nujno potrebno.
- preden lahko začnete dojit, mora od zdravljenja z zdravilom GOBIVAZ miniti vsaj 6 mesecev. Če boste začeli prejemati zdravilo GOBIVAZ, morate nehati dojit.
- če ste prejeli zdravilo GOBIVAZ med nosečnostjo, lahko pri dojenčku obstaja večje tveganje za okužbo. Pomembno je, da preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo, otrokovim zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem poveste za vašo uporabo zdravila GOBIVAZ (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo GOBIVAZ ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in uporabe orodij ali strojev. Med uporabo zdravila GOBIVAZ se lahko vseeno pojavi omotica. Če se vam to zgodi, ne vozite ali uporabljajte orodij ali strojev.

Zdravilo GOBIVAZ vsebuje sorbitol

Neprenašanje sorbitola

To zdravilo vsebuje 20,5 mg sorbitola (E420) v eni napolnjeni injekcijski brizgi.

3. Kako uporabljati zdravilo GOBIVAZ

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila GOBIVAZ uporabimo

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom ter neradiografskim aksialnim spondiloartritisom:

- Priporočeni odmerek je 50 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge) enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.
- Preden si odmerite oz. prejmete četrti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom, da bo preveril, ali smete nadaljevati zdravljenje z zdravilom GOBIVAZ.
 - Če tehtate več kot 100 kg, vam bo zdravnik morda povečal odmerek na 100 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih brizg) enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis:

- Za bolnike, ki tehtajo vsaj 40 kg, je priporočeni odmerek 50 mg enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.
- Pred četrtim odmerkom se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo presodil, ali naj nadaljujete zdravljenje z zdravilom GOBIVAZ.

Ulcerozni kolitis pri odraslih

- Spodnja preglednica prikazuje, kako boste običajno uporabljali to zdravilo.

Začetno zdravljenje	Začetni odmerek 200 mg (vsebina 4 napolnjenih injekcijskih brizg), ki mu sledi 100 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih brizg) 2 tedna kasneje.
Vzdrževalno zdravljenje	- Pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 80 kg, 50 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne. Zdravnik se lahko odloči za odmerek 100 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih brizg), odvisno od tega, kako dobro deluje zdravilo GOBIVAZ pri vas. - Pri bolnikih, ki tehtajo 80 kg ali več, 100 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih brizg) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne

Pediatrični ulcerozni kolitis pri otrocih, ki so stari 2 leti ali več in s tehtajo najmanj 15 kg:

- Spodnja preglednica prikazuje, kako boste običajno uporabljali to zdravilo.

Začetno zdravljenje	- Pri bolnikih, ki tehtajo najmanj 15 kg in manj kot 40 kg, začetni odmerek 100 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih brizg), ki mu sledi 50 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge) 2 tedna kasneje. - Pri bolnikih, ki tehtajo več kot 40 kg, začetni odmerek 200 mg (vsebina 4 napolnjenih injekcijskih brizg), ki mu sledi 100 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih brizg) 2 tedna kasneje.
Vzdrževalno zdravljenje	- Pri bolnikih, ki tehtajo najmanj 15 kg in manj kot 40 kg, 50 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne. - Pri bolnikih, ki tehtajo najmanj 40 kg in manj kot 80 kg, 100 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih brizg) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne. - Pri bolnikih, ki tehtajo 80 kg ali več, 100 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih brizg) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne.

Zdravnik vam bo povedal, kakšen je pravilni odmerek, ki ga morate uporabljati.

Kako se daje zdravilo GOBIVAZ

- Zdravilo GOBIVAZ je treba injicirati pod kožo (subkutano).
- Sprva vam bo zdravilo GOBIVAZ lahko injiciral zdravnik ali medicinska sestra. Vendar se lahko skupaj z zdravnikom odločite, da si boste zdravilo GOBIVAZ injicirali sami. V tem primeru boste deležni usposabljanja o tem, kako injicirati zdravilo GOBIVAZ.

Če imate kakršna koli vprašanja o injiciranju zdravila, se posvetujte z zdravnikom. Podrobna "Navodila za uporabo" najdete na koncu tega navodila.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila GOBIVAZ, kot bi smeli

Če ste uporabili ali dobili preveč zdravila GOBIVAZ (bodisi z enkratnim injiciranjem prevelike količine zdravila ali zaradi prepogoste uporabe zdravila), se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. S seboj vedno vzemite to navodilo in škatlo, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GOBIVAZ

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GOBIVAZ na predvideni datum, si pozabljeni odmerek injicirajte takoj, ko se spomnite.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Kdaj injicirati naslednji odmerek:

- če zamujate manj kot 2 tedna, injicirajte pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite, in nadaljujte s

- prvotnim režimom odmerjanja zdravila,
- če zamujate več kot 2 tedna, injicirajte pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite, in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, kdaj morate vzeti naslednji odmerek.

Če niste prepričani, kaj storiti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo GOBIVAZ

Če razmišljate, da bi prenehali uporabljati zdravilo GOBIVAZ, se najprej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo resni neželeni učinki, ki lahko potrebujejo zdravljenje. Tveganje za določene neželene učinke je večje pri odmerku 100 mg v primerjavi z odmerkom 50 mg. Neželeni učinki se lahko pojavijo do več mesecev po zadnji injekciji.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov zdravila GOBIVAZ:

- **alergijske reakcije, ki so lahko resne ali v redkih primerih življenjsko nevarne (redko).** Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaj, koprivnico ter otekanje dlani, stopal ali gležnjev. Nekatere od teh reakcij so se pojavile po prvi uporabi zdravila GOBIVAZ.
- **resne okužbe (vključno s TB, bakterijskimi okužbami, vključno z resnimi okužbami krvi in pljučnico, hudimi glivnimi okužbami in drugimi oportunističnimi okužbami) (pogosto).** Simptomi okužbe lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, utrujenost, (dolgotrajen) kašelj, kratko sapo, gripi podobne simptome, izgubo telesne mase, nočno potenje, drisko, rane, težave z zobmi in pekoč občutek pri uriniranju.
- **reaktivacijo virusa hepatitisa B, če ste prenašalec ali ste v preteklosti imeli hepatitis B (redko).** Simptomi lahko vključujejo porumenelost kože in oči, temno rjavo obarvan urin, bolečine na desni strani trebuha, zvišano telesno temperaturo, občutek slabosti, slabost in občutek hude utrujenosti.
- **bolezni živčevja, kot je multipla skleroza (redko).** Simptomi boleznih živčevja lahko vključujejo spremembe vida, šibkost rok ali nog, odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.
- **rak limfnih žlez (limfom) (redko).** Simptomi limfoma lahko vključujejo otekanje bezgavk, izgubo telesne mase ali zvišano telesno temperaturo.
- **srčno popuščanje (redko).** Simptomi srčnega popuščanja lahko vključujejo kratko sapo ali otekanje stopal.
- **znake boleznih imunskega sistema, imenovane:**
 - **lupus (redko).** Simptomi lahko vključujejo bolečine v sklepih ali izpuščaj na licih ali rokah, ki je občutljiv na sonce.
 - **sarkoidoza (redko).** Simptomi lahko vključujejo dolgotrajen kašelj, kratko sapo, bolečine v prsih, zvišano telesno temperaturo, otekanje bezgavk, izgubo telesne mase, kožne izpuščaje in zamegljen vid.
- **otekanje malih krvnih žil (vaskulitis) (redko).** Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, glavobol, izgubo telesne mase, nočna potenja, izpuščaj in težave z živci, kot sta odrevenelost in mravljinčenje.
- **kožni rak (občasno).** Simptomi kožnega raka lahko vključujejo spremembe izgleda kože ali izrastke na koži.
- **bolezni krvi (pogosto).** Simptomi boleznih krvi lahko vključujejo stalno zvišano telesno temperaturo, zelo hiter nastanek modric ali krvavitev ali zelo bled videz.

- **rak krvi (levkemija) (redko).** Simptomi levkemije lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, občutek utrujenosti, pogoste okužbe, nagnjenost k modricam in nočna potenja.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih simptomov.

Pri uporabi zdravila GOBIVAZ so opažali naslednje dodatne neželene učinke:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe zgornjih dihal, vnetje grla ali hripavost, izcedek iz nosu

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nenormalni izvidi jetrnih testov (zvišanje vrednosti jetrnih encimov), ugotovljeni s krvnimi preiskavami, ki jih opravi zdravnik,
- občutek omotičnosti,
- glavobol,
- občutek odrevenelosti ali mravljinčenja,
- površinske glivične okužbe,
- absces,
- bakterijske okužbe (kot je celulitis),
- majhno število rdečih krvnih celic,
- majhno število belih krvnih celic,
- pozitiven izvid krvnih preiskav za lupus,
- alergijske reakcije,
- slaba prebava,
- bolečine v trebuhu,
- občutek slabosti (siljenje na bruhanje),
- gripa,
- bronhitis,
- okužba sinusov,
- herpes,
- visok krvni tlak,
- zvišana telesna temperatura,
- astma, kratka sapa, piskanje v pljučih,
- bolezni želodca in črevesja, ki vključujejo vnetje želodčne sluznice in debelega črevesa, kar lahko povzroči zvišano telesno temperaturo,
- bolečine in razjede v ustih,
- reakcije na mestu injiciranja (vključno s pordelostjo, zatrdlino, bolečino, podplutbo, srbenjem, mravljinčenjem in draženjem),
- izguba las,
- izpuščaj in srbenje kože,
- težave s spanjem,
- depresija,
- občutek šibkosti,
- zlomi kosti,
- nelagodje v prsih.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba ledvic,
- rakava obolenja, vključno z rakom kože in nerakavimi raščami ali bulami, vključno s kožnimi znamenji,
- mehurji na koži,
- huda okužba po celem telesu (sepsa), včasih vključno z nizkim krvnim tlakom (septični šok),
- luskavica (vključno na dlaneh in/ali podplatih in/ali v obliki mehurjev na koži),
- majhno število trombocitov,
- majhno skupno število trombocitov, rdečih in belih krvnih celic,
- bolezni ščitnice,

- zvišanje koncentracije krvnega sladkorja,
- zvišanje koncentracije holesterola v krvi,
- motnje ravnotežja,
- motnje vida,
- vnetje očesne veznice (konjunktivitis),
- očesna alergija,
- občutek nepravilnega srčnega utripa,
- zoženje krvnih žil v srcu,
- krvni strdki,
- zardevanje,
- zaprtje,
- kronično vnetje pljuč,
- zatekanje želodčne kisline nazaj v požiralnik,
- žolčni kamni,
- bolezni jeter,
- bolezni dojk,
- menstrualne motnje.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- nezmožnost nastajanja krvnih celic v kostnem mozgu,
- močno zmanjšano število belih krvnih celic,
- okužba sklepov ali okoliških tkiv,
- slabše celjenje,
- vnetje krvnih žil v notranjih organih,
- levkemija,
- melanom (vrsta kožnega raka),
- karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka),
- lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah),
- luskasta koža, luščenje kože,
- motnje imunskega sistema, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (najpogosteje se pojavijo v obliki sarkoidoze),
- bolečine in obarvanje prstov na rokah ali nogah,
- motnje okušanja,
- bolezni mehurja,
- bolezni ledvic,
- vnetje krvnih žil v koži, ki se kaže kot izpuščaj.

Neželeni učinki neznane pogostnosti:

- redka vrsta krvnega raka, ki prizadene predvsem mlade ljudi (jetnopranični T-celični limfom),
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (ki se kaže kot kožni izpuščaj in ga spremlja oslabelost mišic).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila GOBIVAZ

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- To zdravilo se lahko shranjuje tudi izven hladilnika pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjene na škatli. Na škatlo napišite novi datum izteka roka uporabnosti, ki vključuje dan/mesec/leto (do 30 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika). Če je zdravilo doseglo sobno temperaturo, ga ne vračajte v hladilnik. To zdravilo zavrzite, če ga ne uporabite do novega datuma izteka roka uporabnosti ali datuma izteka roka uporabnosti, natisnjene na škatli, kar nastopi prej.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da tekočina ni bistra do svetlo rumena, če je motna ali vsebuje tuje delce.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo GOBIVAZ

Učinkovina je golimumab. En 0,5 ml napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 50 mg golimumaba. Druge sestavine zdravila so sorbitol (E420), L-histidin, L-histidinijev monohidroklorid monohidrat, poloksamer 188 in voda za injekcije. Za več informacij glede sorbitola (E420) glejte poglavje 2.

Izgled zdravila GOBIVAZ in vsebina pakiranja

Zdravilo GOBIVAZ je na voljo kot raztopina za injiciranje v obliki napolnjenih injekcijskih brizg za enkratno uporabo. Zdravilo GOBIVAZ je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske brizge. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna (ima biserni sij), brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev beljakovin. Zdravila GOBIVAZ ne smete uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali če so v njej vidni tuji delci.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>

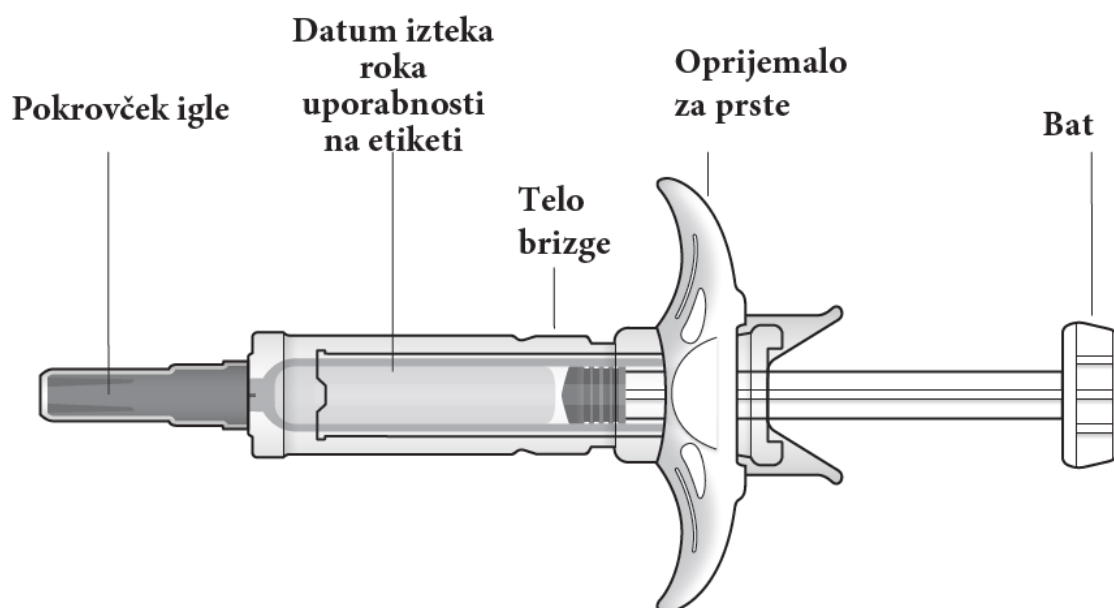
NAVODILA ZA DAJANJE ZDRAVILA

Če si želite sami injicirati zdravilo **GOBIVAZ**, vas mora zdravstveni delavec poučiti, kako si pravilno pripravite in date injekcijo. Če vam tega še niso pokazali, se obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, da se boste dogovorili za to usposabljanje.

Navodila vsebujejo:

1. Priprava za uporabo napolnjene injekcijske brizge
2. Izbira in priprava mesta za injiciranje
3. Injiciranje zdravila
4. Po injiciranju

Spodnji diagram (glejte sliko 1) prikazuje, kako izgleda napolnjena injekcijska brizga.



Slika 1

1. Priprava za uporabo napolnjene injekcijske brizge

Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za trup.

- Ne držite za bat ali pokrovček igle.
- Bata ne smete nikoli vleči nazaj.
- Napolnjene injekcijske brizge ne smete nikoli stresati.
- Pokrovčka igle ne snemajte z napolnjene injekcijske brizge, dokler ni to izrecno zahtevano v navodilu.

Preverite število napolnjenih injekcijskih brizg

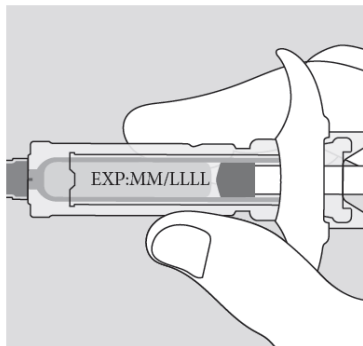
Preverite napolnjene injekcijske brizge, da se prepričate,

- da sta število napolnjenih injekcijskih brizg in jakost pravilna
 - Če je vaš odmerek 50 mg, boste dobili eno 50 mg napolnjeno injekcijsko brizgo.
 - Če je vaš odmerek 100 mg, boste dobili dve 50 mg napolnjeni injekcijske brizgi in si boste morali dati dve injekciji. Izberite dve različni mesti za injiciranje (npr. ena injekcija v desno stegno in druga injekcija v levo stegno) in si injicirajte injekciji eno za drugo.
 - Če je vaš odmerek 200 mg, boste dobili štiri 50 mg napolnjene injekcijske brizge in si boste morali dati štiri injekcije. Izberite različna mesta za injiciranje in si injicirajte injekcije eno za drugo.

Preverite rok uporabnosti zdravila (glejte sliko 2)

- Preverite rok uporabnosti, ki je natisnjen ali napisan na škatli in pretisnem omotu.

- Preverite rok uporabnosti zdravila (označeno z “EXP”) na nalepki na trupu napolnjene injekcijske brizge.
- Napolnjene injekcijske brizge ne smete uporabljati, če je pretečen rok uporabnosti zdravila. Natisnjeni datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca. Za pomoč se obrnite na zdravnika ali farmacevta.



Slika 2

Počakajte 30 minut, da lahko napolnjena injekcijska brizga doseže sobno temperaturo

- Da si boste zdravilo pravilno injicirali, morate napolnjeno injekcijsko brizgo pustiti zunaj škatle na sobni temperaturi 30 minut, pri čemer mora biti nedosegljiva otrokom.

Napolnjene injekcijske brizge ne smete segrevati na noben drug način (na primer v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi).

Med čakanjem, da se napolnjena injekcijska brizga segreje na sobno temperaturo, z nje ne smete sneti pokrovčka.

Pripravite si ostale potrebščine

Med čakanjem si lahko pripravite vse ostale potrebščine, vključno z alkoholnim zložencem, kosmom vate ali zložencem iz gaze ter posodo za odlaganje ostrih odpadkov.

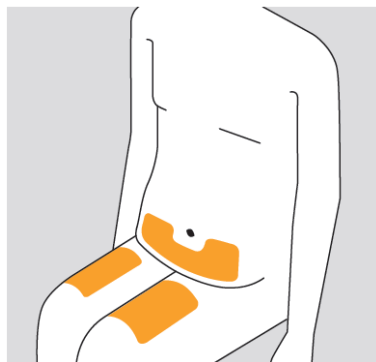
Preverite tekočino v napolnjeni injekcijski brizgi

- Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za trup, pri čemer naj bo igla, pokrita s pokrovčkom, obrnjena navzdol.
- Poglejte skozi opazovalno okence v napolnjeni injekcijski brizgi in se prepričajte, da je tekočina v njej bistra do rahlo opalescentna (tj. da ima biserni sij) ter brezbarvna do svetlo rumena. Raztopina se lahko uporablja, če vsebuje nekaj majhnih prozornih ali belih delcev beljakovin.
- Če skozi okence ne morete videti tekočine, držite napolnjeno injekcijsko brizgo za trup in obračajte pokrovček igle, da se bo položaj okenca poravnal s tekočino (glejte sliko 2).

Napolnjene injekcijske brizge ne smete uporabiti, če je tekočina napačne barve, motna ali vsebuje večje delce. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

2. Izbira in priprava mesta za injiciranje (glejte sliko 3)

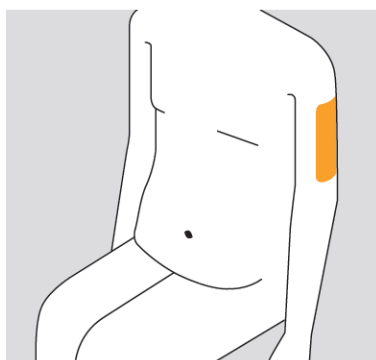
- Zdravilo si običajno injicirate v sprednji srednji del stegna.
- Za injiciranje lahko uporabite tudi spodnji del trebuha (abdomna) pod popkom, razen približno 5 cm širokega dela tik pod popkom.
- Zdravila si ne injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela, luskasta ali zatrdela oziroma, kjer so vidne brazgotine ali strije.
- Če si morate zdravilo injicirati večkrat, je treba posamezne injekcije uporabiti na različnih mestih na telesu.



Slika 3

Izbira mesta za injiciranje za negovalce (glejte sliko 4)

- Če vam injekcijo da negovalec, lahko za injiciranje uporabi tudi zunanji del nadlakta.
- Uporabljajo se lahko vsa omenjena mesta, ne glede na vaš telesni tip ali velikost.



Slika 4

Priprava mesta za injiciranje

- Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
- Obrišite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem.
- Pustite, da se koža posuši, preden si začnete injicirati zdravilo, vendar za to ne smete uporabiti ventilatorja ali pihati z usti na očiščeno mesto.

Predn si date injekcijo, se tega mesta ne smete več dotakniti.

3. Injiciranje zdravila

Pokrovčka igle ne smete sneti, dokler niste pripravljeni za injiciranje zdravila. Zdravilo si injicirajte v roku 5 minut po odstranitvi pokrovčka igle.

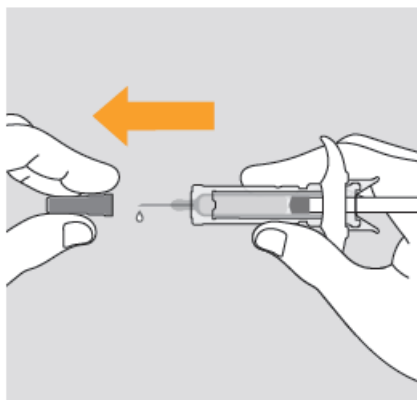
Med snemanjem pokrovčka igle se ne smete dotakniti bata.

Snemite pokrovček igle (slika 5)

- Ko ste pripravljeni za injiciranje zdravila, držite trup napolnjene injekcijske brizge z eno roko.
- Pokrovček igle potegnite naravnost z igle in ga po injiciranju zavržite. Pri tem se ne smete dotakniti bata.
- V napolnjeni injekcijski brizgi boste morda opazili zračni mehurček ali kapljico tekočine na koncu igle. Oba sta normalna in vam ju ni treba odstraniti.
- Odmerek si injicirajte takoj po snetju pokrovčka igle.

Ne dotaknite se igle in tudi ne dovolite, da bi se igla dotaknila katere koli površine.

Napolnjene injekcijske brizge ne smete uporabiti, če vam je padla brez nameščenega pokrovčka. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



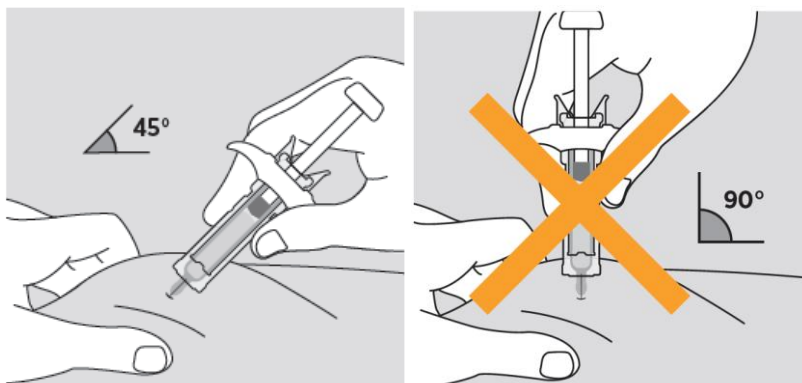
Slika 5

Postavite napolnjeno injekcijsko brizgo v položaj za injiciranje

- Trup napolnjene injekcijske brizge držite s sredincem in kazalcem ene roke. Palec postavite na vrh glave bata, z drugo roko pa nežno stisnite kožo v gubo na predelu, ki ste ga pred tem očistili. Trdno primite kožno gubo. Bata ne smete nikoli povleči nazaj.

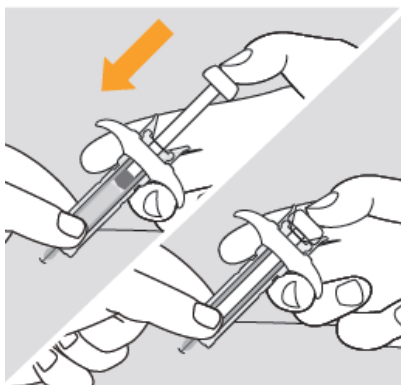
Injicirajte zdravilo

- Iglo postavite na stisnjeno kožno gubo pod kotom približno 45 stopinj. Z enim hitrim gibom jo vbodite v kožo, tako globoko, kot gre (glejte sliko 6).



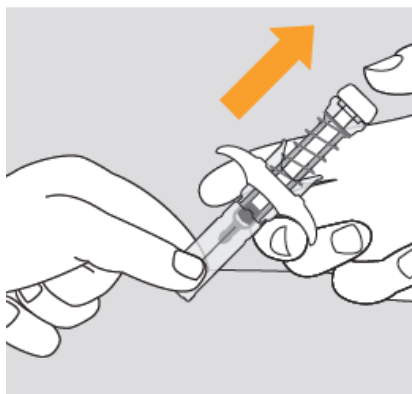
Slika 6

- Sprostite kožno gubo in premestite roko. S prosto roko primite telo napolnjene injekcijske brizge. Položite palec na bat in ga pritisnite do konca, dokler se ne ustavi (glejte sliko 7).



Slika 7

- Sprostite pritisk na bat, varnostni pokrov bo prekril iglo in se zaskočil na svoje mesto, s čimer bo igla odstranjena iz kože (glejte sliko 8).



Slika 8

4. Po injiciranju

Uporabite kosem vate ali gazo

- Na mestu injiciranja boste morda opazili majhno količino krvi ali tekočine. To je normalno.
- Na mesto injiciranja lahko pritisnete kosem vate ali gazo in jo držite 10 sekund.
- Mesto injiciranja lahko prekrijete z majhnim samolepilnim obližem, če je potrebno. Kože ne smete drgniti.

Napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite (glejte sliko 9)

- Napolnjeno injekcijsko brizgo takoj odvrzite v posodo za odlaganje ostrih odpadkov. S to posodo morate ravnati v skladu z navodili zdravnika ali medicinske sestre. Na iglo ne smete več namestiti pokrovčka. Zaradi svoje varnosti in zdravja ter zaradi varnosti in zdravja drugih ne smete te napolnjene injekcijske brizge v nobenem primeru ponovno uporabiti.

Če menite, da je prišlo do napake pri injiciranju, ali ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



Slika 9

Navodilo za uporabo

GOBIVAZ 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku golimumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Zdravnik vam bo dal kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred in med zdravljenjem z zdravilom GOBIVAZ.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo GOBIVAZ in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GOBIVAZ
3. Kako uporabljati zdravilo GOBIVAZ
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila GOBIVAZ
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo GOBIVAZ in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo GOBIVAZ vsebuje učinkovino golimumab.

Zdravilo GOBIVAZ spada v skupino zdravil, imenovanih "zaviralci TNF". Uporablja se **pri odraslih** ljudeh za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- revmatoidnega artritisa,
- psoriatičnega artritisa,
- aksialnega spondiloartritisa, vključno z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom,
- ulceroznega kolitisa.

Zdravilo GOBIVAZ deluje tako, da zavira delovanje beljakovine, imenovane tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- α). Ta beljakovina sodeluje pri vnetnih procesih v telesu in lahko z njenim zaviranjem zmanjšamo vnetje v telesu.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate aktiven revmatoidni artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo GOBIVAZ, ki ga boste jemali v kombinaciji z drugim zdravilom, imenovanim metotreksat:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za upočasnitev napredovanja okvare kosti in sklepov,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriaza, vnetna bolezen kože. Če imate aktiven psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo GOBIVAZ:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za upočasnitev napredovanja okvare kosti in sklepov,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

Ankilozirajoči spondilitis in neradiografski aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis in neradiografski aksialni spondiloartritis sta vnetni bolezni hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloartritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo GOBIVAZ:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen črevesa. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzvali, boste dobili za zdravljenje vaše bolezni zdravilo GOBIVAZ.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GOBIVAZ

Ne uporabljajte zdravila GOBIVAZ

- če ste alergični (preobčutljivi) na golimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate tuberkulozo (TB) ali katero koli drugo hudo okužbo;
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila GOBIVAZ posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila GOBIVAZ se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Okužbe

Nemudoma obvestite zdravnika, če že imate simptome okužbe oziroma se vam ti pojavijo med ali po zdravljenju z zdravilom GOBIVAZ. Simptomi okužbe vključujejo zvišano telesno temperaturo, kašelj, kratko sapo, gripi podobne simptome, drisko, rane, težave z zobmi ali pekoč občutek pri odvajanju urina.

- Med uporabo zdravila GOBIVAZ ste bolj dovzetni za okužbe.
- Okužbe lahko napredujejo hitreje in so lahko hujše. Poleg tega se lahko znova pojavijo nekatere prejšnje okužbe.

Tuberkuloza (TB)

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi TB. Simptomi TB vključujejo dolgotrajen kašelj, izgubo telesne mase, utrujenost, zvišano telesno temperaturo ali nočno potenje.

- Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom GOBIVAZ, so poročali o primerih TB, v redkih primerih celo pri bolnikih, ki so prejeli druga zdravila za zdravljenje TB. Zdravnik bo opravil preiskave, da bo ugotovil, ali imate TB. Zdravnik bo te preiskave zabeležil na vašo kartico za bolnika.
- Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kdaj imeli TB oziroma če ste bili v tesnem stiku z osebo, ki je imela ali ima TB.
- Če zdravnik presodi, da obstaja pri vas tveganje za TB, vas bo morda zdravil z zdravili proti TB preden začnete uporabljati zdravilo GOBIVAZ.

Virus hepatitisa B (HBV)

- Preden dobite zdravilo GOBIVAZ, zdravnika obvestite, če ste prenašalec HBV oziroma če imate ali ste imeli HBV.
- Zdravnika obvestite, če menite, da obstaja tveganje, da se okužite s HBV.
- Zdravnik vas mora testirati za HBV.
- Zdravljenje z zaviralci TNF, kot je zdravilo GOBIVAZ, lahko pri bolnikih, ki so nosilci tega virusa, povzroči reaktivacijo HBV, kar je lahko v nekaterih primerih življenjsko nevarno.

Invazivne glivne okužbe

Če ste bivali ali potovali na območjih, kjer so pogoste okužbe s posebno vrsto gliv, ki lahko prizadenejo pljuča ali druge dele telesa (histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza), morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika. Če ne veste, ali so te glivne okužbe pogoste na območju, kjer ste bivali ali kamor ste potovali, se posvetujte z zdravnikom.

Rak in limfom

Predn uporabite zdravilo GOBIVAZ, zdravnika obvestite, če ste kdaj imeli limfom (vrsto krvnega raka) ali kakršno koli drugo vrsto raka.

- Med uporabo zdravila GOBIVAZ ali drugih zaviralcev TNF se pri vas lahko poveča tveganje za nastanek limfoma ali druge vrste raka.
- Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritism in drugimi vnetnimi boleznimi, ki imajo bolezen že dolgo, je tveganje za pojav limfoma lahko večje od povprečja.
- Pri otrocih in najstnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, so se pojavili primeri raka, vključno z neobičajnimi vrstami raka, ki so se v nekaterih primerih končali s smrtnim izidom.
- V redkih primerih so pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce TNF, opazili določeno in hudo vrsto limfoma, imenovanega jetrnovranični T-celični limfom. Večina teh bolnikov je bila mladostnikov ali mladih odraslih moškega spola. Ta vrsta raka je bila ponavadi smrtna. Skoraj vsi ti bolniki so prejeli tudi zdravilo azatioprin ali 6-merkaptopurin.

Zdravniku morate povedati, če sočasno z zdravilom GOBIVAZ jemljete azatioprin ali 6-merkaptopurin.

- Pri bolnikih s hudo trdovratno astmo, kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) in bolnikih, ki veliko kadijo, se lahko pri zdravljenju z zdravilom GOBIVAZ poveča tveganje za nastanek raka. Če imate hudo trdovratno astmo, KOPB ali veliko kadite, se morate posvetovati z zdravnikom, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.
- Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so se pojavile določene vrste kožnega raka. Če med zdravljenjem ali po njem opazite kakršne koli spremembe videza kože ali izrastke na koži, o tem obvestite zdravnika.

Srčno popuščanje

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam pojavijo ali poslabšajo simptomi srčnega popuščanja. Simptomi srčnega popuščanja vključujejo kratko sapo ali otekanje stopal.

- Pri uporabi zaviralcev TNF, vključno z zdravilom GOBIVAZ, so poročali o pojavu ali poslabšanju kongestivnega srčnega popuščanja. Nekateri od teh bolnikov so umrli.
- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom GOBIVAZ, vas mora zdravnik skrbno spremljati.

Bolezni živčevja

Nemudoma obvestite zdravnika, če so vam kadar koli postavili diagnozo demielinizirajoče bolezni, kot je multipla skleroza, oziroma če se vam pojavijo njeni simptomi. Simptomi lahko vključujejo spremembe vida, šibkost rok ali nog ali odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa. Zdravnik bo presodil, ali lahko prejmete zdravilo GOBIVAZ.

Operacije ali zobozdravstveni posegi

- Posvetujte se z zdravnikom, če boste imeli kakršno koli operacijo ali zobozdravstven poseg.
- Kirurgu ali zobozdravniku, ki bo opravil poseg, povejte, da se zdravite z zdravilom GOBIVAZ,

in mu pokažite svojo kartico za bolnika.

Avtoimunska bolezen

Obvestite zdravnika, če se vam pojavijo simptomi bolezni, imenovane lupus. Simptomi vključujejo trdovraten izpuščaj, zvišano telesno temperaturo, bolečine v sklepih in utrujenost.

- V redkih primerih se je pri osebah, zdravljenih z zaviralci TNF, pojavil lupus.

Bolezni krvi

Pri nekaterih bolnikih telo morda ne tvori dovolj krvnih celic, ki se borijo proti okužbam ali ustavijo krvavitve. Ob pojavu zvišane telesne temperature, ki ne mine, hitrim nastankom podplutb ali krvavitev ali zelo bledega videza, nemudoma pokličite zdravnika. Zdravnik se bo morda odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila GOBIVAZ posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Cepjenja

Posvetujte se z zdravnikom, če ste bili ali morate biti cepljeni.

- Med uporabo zdravila GOBIVAZ ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.
- Določena cepjenja lahko povzročijo okužbe. Če ste zdravilo GOBIVAZ prejeli v času nosečnosti, lahko pri vašem dojenčku obstaja večje tveganje, da dobi takšno okužbo še približno šest mesecev po tem, ko ste v nosečnosti prejeli zadnji odmerek tega zdravila. Pomembno je, da otrokovim zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem poveste za vašo uporabo zdravila GOBIVAZ, da bodo lahko presodili, kdaj sme vaš otrok prejeti katero koli cepivo.

Povzročitelji okužb v terapevtske namene

Če ste pred kratkim prejeli ali boste prejeli povzročitelje okužb v terapevtske namene (kot je uporaba BCG za zdravljenje raka), se posvetujte z zdravnikom.

Alergijske reakcije

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam po zdravljenju z zdravilom GOBIVAZ pojavijo simptomi alergijske reakcije. Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaj, koprivnico, otekanje dlani, stopal ali gležnjev.

- Nekateri od teh reakcij so lahko resne ali, v redkih primerih, življenjsko nevarne.
- Nekateri od teh reakcij so se pojavile po prvi uporabi zdravila GOBIVAZ.

Otroci in mladostniki

Zdravilo GOBIVAZ 100 mg v napolnjenem injekcijskem peresniku ni priporočljivo za otroke in mladostnike (mlajše od 18 let).

Druga zdravila in zdravilo GOBIVAZ

- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo, vključno s katerimi koli drugimi zdravili za zdravljenje revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, neradiografskega aksialnega spondiloartritisa ali ulceroznega kolitisa.
- Zdravila GOBIVAZ ne smete jemati hkrati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinra ali abatacept. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje revmatičnih bolezni.
- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katera koli druga zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem.
- Med uporabo zdravila GOBIVAZ ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.
-

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila GOBIVAZ posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost in dojenje

Pred uporabo zdravila GOBIVAZ se posvetujte z zdravnikom:

- če ste noseči ali načrtujete nosečnost med uporabo zdravila GOBIVAZ. Obstaja malo podatkov o učinkih tega zdravila pri nosečnicah. Med zdravljenjem z zdravilom GOBIVAZ ne smete zanositi, zato morate med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po zadnji injekciji zdravila GOBIVAZ uporabljati zanesljivo kontracepcijsko zaščito. Zdravilo GOBIVAZ smete uporabljati med nosečnostjo le, če je za vas nujno potrebno.
- preden lahko začnete dojit, mora od zdravljenja z zdravilom GOBIVAZ miniti vsaj 6 mesecev. Če boste začeli prejemati zdravilo GOBIVAZ, morate nehati dojit.
- če ste prejeli zdravilo GOBIVAZ med nosečnostjo, lahko pri dojenčku obstaja večje tveganje za okužbo. Pomembno je, da preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo, otrokovim zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem poveste za vašo uporabo zdravila GOBIVAZ (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo GOBIVAZ ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in uporabe orodij ali strojev. Med uporabo zdravila GOBIVAZ se lahko vseeno pojavi omotica. Če se vam to zgodi, ne vozite ali uporabljajte orodij ali strojev.

Zdravilo GOBIVAZ vsebuje sorbitol

Neprenašanje sorbitola

To zdravilo vsebuje 41 mg sorbitola (E420) v enem napolnjenem injekcijskem peresniku.

3. Kako uporabljati zdravilo GOBIVAZ

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila GOBIVAZ uporabimo

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom ter neradiografskim aksialnim spondiloartritisom:

- Priporočeni odmerek je 50 mg enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.
- Preden si odmerite oz. prejmete četrti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom, da bo preveril, ali smete nadaljevati zdravljenje z zdravilom GOBIVAZ.
 - Če tehtate več kot 100 kg, vam bo zdravnik morda povečal odmerek na 100 mg (vsebina 1 napolnjenega injekcijskega peresnika) enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.

Ulcerozni kolitis

- Spodnja preglednica prikazuje, kako boste običajno uporabljali to zdravilo.

Začetno zdravljenje	Začetni odmerek 200 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih peresnikov), ki mu sledi 100 mg (vsebina 1 napolnjenega injekcijskega peresnika) 2 tedna kasneje.
Vzdrževalno zdravljenje	• Pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 80 kg, 50 mg (za ta odmerek je treba uporabiti 50 mg napolnjen injekcijski peresnik ali napolnjeno injekcijsko brizgo) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne. Zdravnik se lahko odloči za odmerek 100 mg (vsebino 1 napolnjenega injekcijskega peresnika), odvisno od tega, kako dobro deluje zdravilo GOBIVAZ pri vas. • Pri bolnikih, ki tehtajo 80 kg ali več, 100 mg (vsebina 1 napolnjenega injekcijskega peresnika) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne

Kako se daje zdravilo GOBIVAZ

- Zdravilo GOBIVAZ je treba injicirati pod kožo (subkutano).

- Sprva vam bo zdravilo GOBIVAZ lahko injiciral zdravnik ali medicinska sestra. Vendar se lahko skupaj z zdravnikom odločite, da si boste zdravilo GOBIVAZ injicirali sami. V tem primeru boste deležni usposabljanja o tem, kako injicirati zdravilo GOBIVAZ.

Če imate kakršna koli vprašanja o injiciranju zdravila, se posvetujte z zdravnikom. Podrobna "Navodila za uporabo" najdete na koncu tega navodila.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila GOBIVAZ, kot bi smeli

Če ste uporabili ali dobili preveč zdravila GOBIVAZ (bodisi z enkratnim injiciranjem prevelike količine zdravila ali zaradi prepogoste uporabe zdravila), se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. S seboj vedno vzemite to navodilo in škatlo, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GOBIVAZ

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GOBIVAZ na predvideni datum, si pozabljeni odmerek injicirajte takoj, ko se spomnite.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Kdaj injicirati naslednji odmerek:

- če zamujate manj kot 2 tedna, injicirajte pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite, in nadaljujte s prvotnim režimom odmerjanja zdravila,
- če zamujate več kot 2 tedna, injicirajte pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite, in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, kdaj morate vzeti naslednji odmerek.

Če niste prepričani, kaj storiti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo GOBIVAZ

Če razmišljate, da bi prenehali uporabljati zdravilo GOBIVAZ, se najprej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo resni neželeni učinki, ki lahko potrebujejo zdravljenje. Tveganje za določene neželene učinke je večje pri odmerku 100 mg v primerjavi z odmerkom 50 mg. Neželeni učinki se lahko pojavijo do več mesecev po zadnji injekciji.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov zdravila GOBIVAZ:

- **alergijske reakcije, ki so lahko resne ali v redkih primerih življenjsko nevarne (redko).** Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaj, koprivnico ter otekanje dlani, stopal ali gležnjev. Nekatere od teh reakcij so se pojavile po prvi uporabi zdravila GOBIVAZ.
- **resne okužbe (vključno s TB, bakterijskimi okužbami, vključno z resnimi okužbami krvi in pljučnico, hudimi glivnimi okužbami in drugimi oportunističnimi okužbami) (pogosto).** Simptomi okužbe lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, utrujenost, (dolgotrajen) kašelj, kratko sapo, gripi podobne simptome, izgubo telesne mase, nočno potenje, drisko, rane, težave z zobmi in pekoč občutek pri uriniranju.
- **reaktivacijo virusa hepatitisa B, če ste prenašalec ali ste v preteklosti imeli hepatitis B (redko).** Simptomi lahko vključujejo porumenelost kože in oči, temno rjavo obarvan urin, bolečine na desni strani trebuha, zvišano telesno temperaturo, občutek slabosti, slabost in občutek hude utrujenosti.
- **bolezni živčevja, kot je multipla skleroza (redko).** Simptomi boleznih živčevja lahko vključujejo spremembe vida, šibkost rok ali nog, odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli

delu telesa.

- **rak limfnih žlez (limfom) (redko).** Simptomi limfoma lahko vključujejo otekanje bezgavk, izgubo telesne mase ali zvišano telesno temperaturo.
- **srčno popuščanje (redko).** Simptomi srčnega popuščanja lahko vključujejo kratko sapo ali otekanje stopal.
- **znake bolezni imunskega sistema, imenovane:**
 - **lupus (redko).** Simptomi lahko vključujejo bolečine v sklepih ali izpuščaj na licih ali rokah, ki je občutljiv na sonce.
 - **sarkoidoza (redko).** Simptomi lahko vključujejo dolgotrajen kašelj, kratko sapo, bolečine v prsih, zvišano telesno temperaturo, otekanje bezgavk, izgubo telesne mase, kožne izpuščaje in zamegljen vid.
- **otekanje malih krvnih žil (vaskulitis) (redko).** Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, glavobol, izgubo telesne mase, nočna potenja, izpuščaj in težave z živci, kot sta odrevenelost in mravljinčenje.
- **kožni rak (občasno).** Simptomi kožnega raka lahko vključujejo spremembe izgleda kože ali izrastke na koži.
- **bolezni krvi (pogosto).** Simptomi bolezni krvi lahko vključujejo stalno zvišano telesno temperaturo, zelo hiter nastanek modric ali krvavitev ali zelo bled videz.
- **rak krvi (levkemija) (redko).** Simptomi levkemije lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, občutek utrujenosti, pogoste okužbe, nagnjenost k modricam in nočna potenja.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih simptomov.

Pri uporabi zdravila GOBIVAZ so opažali naslednje dodatne neželene učinke:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe zgornjih dihal, vnetje grla ali hripavost, izcedek iz nosu.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nenormalni izvidi jetrnih testov (zvišanje vrednosti jetrnih encimov), ugotovljeni s krvnimi preiskavami, ki jih opravi zdravnik,
- občutek omotičnosti,
- glavobol,
- občutek odrevenelosti ali mravljinčenja,
- površinske glivične okužbe,
- absces,
- bakterijske okužbe (kot je celulitis),
- majhno število rdečih krvnih celic,
- majhno število belih krvnih celic,
- pozitiven izvid krvnih preiskav za lupus,
- alergijske reakcije,
- slaba prebava,
- bolečine v trebuhu,
- občutek slabosti (siljenje na bruhanje),
- gripa,
- bronhitis,
- okužba sinusov,
- herpes,
- visok krvni tlak,
- zvišana telesna temperatura,
- astma, kratka sapa, piskanje v pljučih,
- bolezni želodca in črevesja, ki vključujejo vnetje želodčne sluznice in debelega črevesa, kar lahko povzroči zvišano telesno temperaturo,
- bolečine in razjede v ustih,
- reakcije na mestu injiciranja (vključno s pordelostjo, zatrdlino, bolečino, podplutbo, srbenjem, mravljinčenjem in draženjem),

- izguba las,
- izpuščaj in srbenje kože,
- težave s spanjem,
- depresija,
- občutek šibkosti,
- zlomi kosti,
- nelagodje v prsih.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba ledvic,
- rakava obolenja, vključno z rakom kože in nerakavimi raščami ali bulami, vključno s kožnimi znamenji,
- mehurji na koži,
- huda okužba po celem telesu (sepsa), včasih vključno z nizkim krvnim tlakom (septični šok),
- luskavica (vključno na dlaneh in/ali podplatih in/ali v obliki mehurjev na koži),
- majhno število trombocitov,
- majhno skupno število trombocitov, rdečih in belih krvnih celic,
- bolezni ščitnice,
- zvišanje koncentracije krvnega sladkorja,
- zvišanje koncentracije holesterola v krvi,
- motnje ravnotežja,
- motnje vida,
- vnetje očesne veznice (konjunktivitis),
- očesna alergija,
- občutek nepravilnega srčnega utripa,
- zoženje krvnih žil v srcu,
- krvni strdki,
- zardevanje,
- zaprtje,
- kronično vnetje pljuč,
- zatekanje želodčne kisline nazaj v požiralnik,
- žolčni kamni,
- bolezni jeter,
- bolezni dojk,
- menstrualne motnje.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- nezmožnost nastajanja krvnih celic v kostnem mozgu,
- močno zmanjšano število belih krvnih celic,
- okužba sklepov ali okoliških tkiv,
- slabše celjenje,
- vnetje krvnih žil v notranjih organih,
- levkemija,
- melanom (vrsta kožnega raka),
- karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka),
- lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah),
- luskasta koža, luščenje kože,
- motnje imunskega sistema, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (najpogosteje se pojavijo v obliki sarkoidoze),
- bolečine in obarvanje prstov na rokah ali nogah,
- motnje okušanja,
- bolezni mehurja,
- bolezni ledvic,

- vnetje krvnih žil v koži, ki se kaže kot izpuščaj.

Neželeni učinki neznane pogostnosti:

- redka vrsta krvnega raka, ki prizadene predvsem mlade ljudi (jetrnovranični T-celični limfom),
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (ki se kaže kot kožni izpuščaj in ga spremlja oslabelost mišic).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila GOBIVAZ

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
- Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- To zdravilo se lahko shranjuje tudi izven hladilnika pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjene na škatli. Na škatlo napišite novi datum izteka roka uporabnosti, ki vključuje dan/mesec/leto (do 30 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika). Če je zdravilo doseglo sobno temperaturo, ga ne vračajte v hladilnik. To zdravilo zavrzite, če ga ne uporabite do novega datuma izteka roka uporabnosti ali datuma izteka roka uporabnosti, natisnjene na škatli, kar nastopi prej.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da tekočina ni bistra do svetlo rumena, če je motna ali vsebuje tuje delce.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo GOBIVAZ

Učinkovina je golimumab. En 1 ml napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 100 mg golimumaba. Druge sestavine zdravila so sorbitol (E420), L-histidin, L-histidinijev monohidroklorid monohidrat, poloksamer 188 in voda za injekcije. Za več informacij glede sorbitola (E420) glejte poglavje 2.

Izgled zdravila GOBIVAZ in vsebina pakiranja

Zdravilo GOBIVAZ je na voljo kot raztopina za injiciranje v obliki napolnjenih injekcijskih peresnikov za enkratno uporabo. Zdravilo GOBIVAZ je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik in 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske peresnike. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna (ima biserni sij), brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev beljakovin. Zdravila GOBIVAZ ne smete uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali če so v njej vidni tuji delci.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

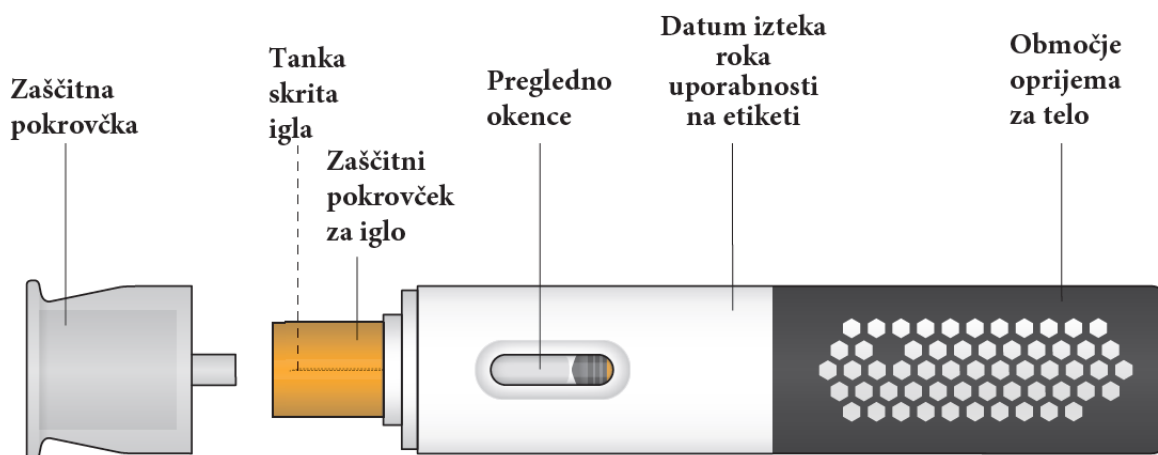
NAVODILA ZA DAJANJE ZDRAVILA

Če si želite sami injicirati zdravilo **GOBIVAZ**, vas mora zdravstveni delavec poučiti, kako si pravilno pripravite in date injekcijo. Če vam tega še niso pokazali, se obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, da se boste dogovorili za to usposabljanje.

Navodila vsebujejo:

5. Priprava za uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika
6. Izbira in priprava mesta za injiciranje
7. Injiciranje zdravila
8. Po injiciranju

Spodnji diagram (glejte sliko 1) prikazuje, kako izgleda napolnjeni injekcijski peresnik.



Slika 1

1. Priprava za uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika

- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete nikoli stresati.
- Pokrovček smete z napolnjenega injekcijskega peresnika sneti šele tik pred injiciranjem.
- Snetega pokrovčka napolnjenega injekcijskega peresnika ne nameščajte nazaj, da preprečite upogibanje igle.

Preverite število napolnjenih injekcijskih peresnikov

Preverite napolnjene injekcijske peresnike, da se prepričate,

- da sta število napolnjenih injekcijskih peresnikov in jakost pravilna
 - Če je vaš odmerek 100 mg, boste dobili en 100 mg napolnjen injekcijski peresnik.
 - Če je vaš odmerek 200 mg, boste dobili dva 100 mg napolnjena injekcijska peresnika in si boste morali dati dve injekciji. Izberite dve različni mesti za injiciranje in si injicirajte injekciji eno za drugo.

Preverite rok uporabnosti zdravila

- Preverite rok uporabnosti, ki je natisnjen ali napisan na škatli.
- Preverite rok uporabnosti zdravila (označeno z "EXP") na napolnjenem injekcijskem peresniku.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete uporabljati, če je pretečen rok uporabnosti zdravila. Natisnjeni datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca. Za pomoč se obrnite na zdravnika ali farmacevta.

Preverite pretisni omot

- Preverite zaščitno folijo na pretisnem omotu.
- Ne uporabljajte, če je pretisni omot poškodovan. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Počakajte 30 minut, da napolnjeni injekcijski peresnik lahko doseže sobno temperaturo

- Da si boste zdravilo zagotovo pravilno injicirali, morate napolnjeni injekcijski peresnik pustiti zunaj škatle na sobni temperaturi 30 minut, pri čemer mora biti nedosegljiv otrokom.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete segrevati na noben drug način (na primer v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi).
- Med čakanjem, da se napolnjeni injekcijski peresnik segreje na sobno temperaturo, z njega ne smete sneti pokrovčka.

Pripravite si ostale potrebščine

- Med čakanjem si lahko pripravite vse ostale potrebščine, vključno z alkoholnim zložencem, kosmom vate ali zložencem iz gaze ter posodo za odlaganje ostrih odpadkov.

Preverite tekočino v napolnjenem injekcijskem peresniku

- Poglejte skozi opazovalno okence in se prepričajte, da je tekočina v napolnjenem injekcijskem peresniku bistra do rahlo opalescentna (tj. da ima biserni sij) ter brezbarvna do svetlo rumena. Raztopina se lahko uporablja, če vsebuje nekaj majhnih prozornih ali belih delcev beljakovin.
- Lahko boste opazili tudi zračni mehurček, kar je normalno.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete uporabiti, če je tekočina napačne barve, motna ali vsebuje večje delce. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

2. Izbira in priprava mesta za injiciranje (glejte sliko 2)

- Zdravilo si lahko injicirate v sprednji srednji del stegna.
- Za injiciranje lahko uporabite predel trebuha (abdomna) pod popkom, razen približno 5 cm širokega dela tik pod popkom.
- Zdravila si ne injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela, luskasta ali zatrdela oziroma, kjer so vidne brazgotine ali strije.
- Če si morate zdravilo injicirati večkrat, je treba posamezne injekcije uporabiti na različnih mestih za injiciranje.



Mesta, primerna za injiciranje

Slika 2

! NE injicirajte v roko, da preprečite okvaro napolnjenega injekcijskega peresnika in/ali nenamerno poškodbo.

Umivanje rok in čiščenje mesta za injiciranje

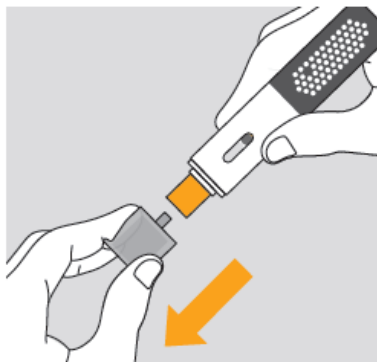
- Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
- Obrišite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem.
- Pustite, da se koža posuši, preden si začnete injicirati zdravilo, vendar za to ne smete uporabiti ventilatorja ali pihati z usti na očiščeno mesto.
- Preden si date injekcijo, se tega mesta ne smete več dotakniti.

3. Injiciranje zdravila

- Pokrovčka ne smete sneti, dokler niste pripravljeni za injiciranje zdravila.
- Zdravilo si injicirajte v roku 5 minut po odstranitvi pokrovčka.

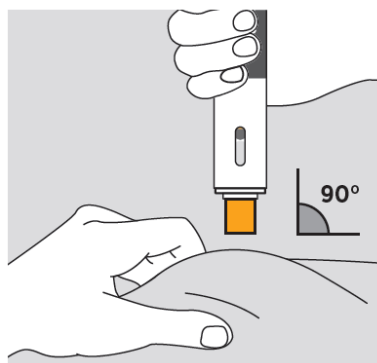
Snemite pokrovček (slika 3)

- Ko ste pripravljeni za injiciranje zdravila, snemite pokrovček in ga po injiciranju zavržite.
- Pokrovčka ne smete več nameščati nazaj na napolnjeni injekcijski peresnik, ker bi tako lahko poškodovali iglo v njem.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete uporabiti, če vam je padel brez pokrovčka. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



Slika 3

Pripravite se, da boste napolnjeni injekcijski peresnik pritisnili na kožo. (glejte sliko 4).



Slika 4

- Z drugo roko stisnite kožo. Pripravite se, da napolnjen injekcijski peresnik namestite nad mesto injiciranja tako, da oranžni zaščitni pokrovček igle kaže proti mestu injiciranja.
- Peresnik držite tako, da vidite pregledno okence.

Pritisnite, da vbrizgate (glej sliko 5).

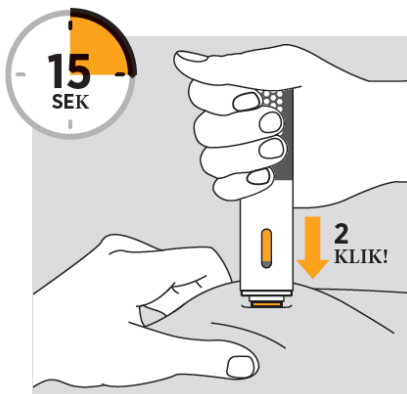


Slika 5

- Odprti konec napolnjenega injekcijskega peresnika pritisnite na kožo pod kotom 90 stopinj (glejte **slika 5**).
- Počakajte na prvi 'klik', ki označuje začetek injiciranja. V tem času lahko ali pa tudi ne čutite vboda igle.
- Začnite šteti do 15, da se prepričate, da je bilo injicirano vso zdravilo.

Napolnjenega injekcijskega peresnika še ne smete dvigniti stran od kože. Če boste odstranili napolnjeni injekcijski peresnik, mogoče ne boste prejeli celotnega odmerka zdravila.

Napolnjeni injekcijski peresnik držite še naprej, dokler se oranžni indikator ne preneha premikati ali dokler ne zaslišite drugega 'klika' (glejte sliko 6). Vendar lahko traja do 15 sekund, da zaslišite drugi 'klik', (kar pomeni, da je injiciranje končano in da se je igla vrnila nazaj v napolnjeni injekcijski peresnik).

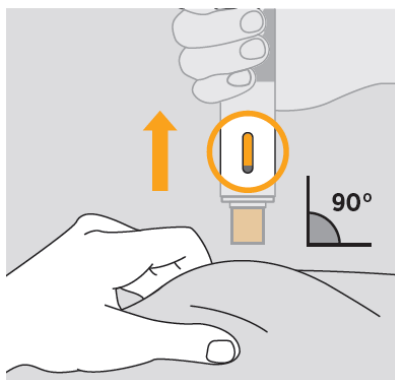


Slika 6

- Opomba: Če ne slišite drugega 'klika', počakajte 15 sekund od trenutka, ko ste prvič pritisnili napolnjeni injekcijski peresnik na kožo, nato dvignite peresnik z mesta injiciranja.

Preverite pregledno okence – oranžni indikator prikazuje pravilno izvedeno injiciranje (glejte sliko 7).

- Oranžni indikator bo popolnoma zapolnil pregledno okence.
- Napolnjeni injekcijski peresnik dvignite z mesta injiciranja.
- Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če oranžni indikator ni viden v preglednem okencu ali če sumite, da niste prejeli celotnega odmerka. Ne dajte drugega odmerka, ne da bi se predhodno posvetovali s svojim zdravnikom.



Slika 7

4. Po injiciranju

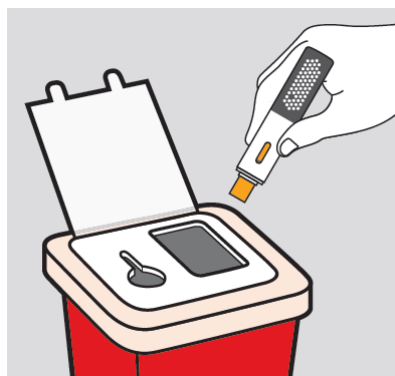
Uporabite kosem vate ali gazo

- Na mestu injiciranja boste morda opazili majhno količino krvi ali tekočine. To je normalno.
- Zdaj pritisnite kosem vate ali gazo na mesto injiciranja za 10 sekund.
- Mesto injiciranja lahko prekrijete z majhnim samolepilnim obližem, če je potrebno.
- Kože ne smete drgniti.

Napolnjeni injekcijski peresnik zavržite (glejte sliko 8)

- Peresnik takoj odvrzite v posodo za odlaganje ostrih odpadkov. V primeru, da je posoda polna, morate ravnati v skladu z navodili zdravnika ali medicinske sestre.

Če menite, da je prišlo do napake pri injiciranju, ali ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



Slika 8

Navodilo za uporabo

GOBIVAZ 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi golimumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Zdravnik vam bo dal kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred in med zdravljenjem z zdravilom GOBIVAZ.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo GOBIVAZ in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GOBIVAZ
3. Kako uporabljati zdravilo GOBIVAZ
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila GOBIVAZ
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo GOBIVAZ in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo GOBIVAZ vsebuje učinkovino golimumab.

Zdravilo GOBIVAZ spada v skupino zdravil, imenovanih "zaviralci TNF". Uporablja se **pri odraslih** ljudeh za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- revmatoidnega artritisa,
- psoriatičnega artritisa,
- aksialnega spondiloartritisa, vključno z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom,
- ulceroznega kolitisa.

Pri otrocih, starih 2 leti ali več ter s telesno maso več kot 15 kg, se zdravilo GOBIVAZ uporablja za zdravljenje pediatričnega ulceroznega kolitisa.

Zdravilo GOBIVAZ deluje tako, da zavira delovanje beljakovine, imenovane tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- α). Ta beljakovina sodeluje pri vnetnih procesih v telesu in lahko z njenim zaviranjem zmanjšamo vnetje v telesu.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate aktiven revmatoidni artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo GOBIVAZ, ki ga boste jemali v kombinaciji z drugim zdravilom, imenovanim metotreksat:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za upočasnitev napredovanja okvare kosti in sklepov,

- za izboljšanje telesne sposobnosti.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriza, vnetna bolezen kože. Če imate aktiven psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo GOBIVAZ:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za upočasnitev napredovanja okvare kosti in sklepov,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

Ankilozirajoči spondilitis in neradiografski aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis in neradiografski aksialni spondiloartritis sta vnetni bolezni hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloartritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo GOBIVAZ:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

Ulcerozni kolitis (odrasli in pediatrični bolniki) Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen črevesa. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzvali, boste dobili za zdravljenje vaše bolezni zdravilo GOBIVAZ.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GOBIVAZ

Ne uporabljajte zdravila GOBIVAZ

- če ste alergični (preobčutljivi) na golimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate tuberkulozo (TB) ali katero koli drugo hudo okužbo;
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila GOBIVAZ posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila GOBIVAZ se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Okužbe

Nemudoma obvestite zdravnika, če že imate simptome okužbe oziroma se vam ti pojavijo med ali po zdravljenju z zdravilom GOBIVAZ. Simptomi okužbe vključujejo zvišano telesno temperaturo, kašelj, kratko sapo, gripi podobne simptome, drisko, rane, težave z zobmi ali pekoč občutek pri odvajanju urina.

- Med uporabo zdravila GOBIVAZ ste bolj dovzetni za okužbe.
- Okužbe lahko napredujejo hitreje in so lahko hujše. Poleg tega se lahko znova pojavijo nekatere prejšnje okužbe.

Tuberkuloza (TB)

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi TB. Simptomi TB vključujejo dolgotrajen kašelj, izgubo telesne mase, utrujenost, zvišano telesno temperaturo ali nočno potenje.

- Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom GOBIVAZ, so poročali o primerih TB, v redkih primerih celo pri bolnikih, ki so prejeli druga zdravila za zdravljenje TB. Zdravnik bo opravil preiskave, da bo ugotovil, ali imate TB. Zdravnik bo te preiskave zabeležil na vašo kartico za bolnika.
- Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kdaj imeli TB oziroma če ste bili v tesnem stiku z osebo, ki je imela ali ima TB.
- Če zdravnik presodi, da obstaja pri vas tveganje za TB, vas bo morda zdravil z zdravili proti TB

preden začnete uporabljati zdravilo GOBIVAZ.

Virus hepatitisa B (HBV)

- Preden dobite zdravilo GOBIVAZ, zdravnika obvestite, če ste prenašalec HBV oziroma če imate ali ste imeli HBV.
- Zdravnika obvestite, če menite, da obstaja tveganje, da se okužite s HBV.
- Zdravnik vas mora testirati za HBV.
- Zdravljenje z zaviralci TNF, kot je zdravilo GOBIVAZ, lahko pri bolnikih, ki so nosilci tega virusa, povzroči reaktivacijo HBV, kar je lahko v nekaterih primerih življenjsko nevarno.

Invazivne glivne okužbe

Če ste bivali ali potovali na območjih, kjer so pogoste okužbe s posebno vrsto gliv, ki lahko prizadenejo pljuča ali druge dele telesa (histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza), morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika. Če ne veste, ali so te glivne okužbe pogoste na območju, kjer ste bivali ali kamor ste potovali, se posvetujte z zdravnikom.

Rak in limfom

Pred uporabo zdravila GOBIVAZ, zdravnika obvestite, če ste kdaj imeli limfom (vrsto krvnega raka) ali kakršno koli drugo vrsto raka.

- Med uporabo zdravila GOBIVAZ ali drugih zaviralcev TNF se pri vas lahko poveča tveganje za nastanek limfoma ali druge vrste raka.
- Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritism in drugimi vnetnimi boleznimi, ki imajo bolezen že dolgo, je tveganje za pojav limfoma lahko večje od povprečja.
- Pri otrocih in najstnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, so se pojavili primeri raka, vključno z neobičajnimi vrstami raka, ki so se v nekaterih primerih končali s smrtnim izidom.
- V redkih primerih so pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce TNF, opazili določeno in hudo vrsto limfoma, imenovanega jetrnovranični T-celični limfom. Večina teh bolnikov je bila mladostnikov ali mladih odraslih moškega spola. Ta vrsta raka je bila ponavadi smrtna. Skoraj vsi ti bolniki so prejeli tudi zdravilo azatioprin ali 6-merkaptopurin. Zdravniku morate povedati, če sočasno z zdravilom GOBIVAZ jemljete azatioprin ali 6-merkaptopurin.
- Pri bolnikih s hudo trdovratno astmo, kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) in bolnikih, ki veliko kadijo, se lahko pri zdravljenju z zdravilom GOBIVAZ poveča tveganje za nastanek raka. Če imate hudo trdovratno astmo, KOPB ali veliko kadite, se morate posvetovati z zdravnikom, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.
- Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so se pojavile določene vrste kožnega raka. Če med zdravljenjem ali po njem opazite kakršne koli spremembe videza kože ali izrastke na koži, o tem obvestite zdravnika.

Srčno popuščanje

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam pojavijo ali poslabšajo simptomi srčnega popuščanja. Simptomi srčnega popuščanja vključujejo kratko sapo ali otekanje stopal.

- Pri uporabi zaviralcev TNF, vključno z zdravilom GOBIVAZ, so poročali o pojavi ali poslabšanju kongestivnega srčnega popuščanja. Nekateri od teh bolnikov so umrli.
- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom GOBIVAZ, vas mora zdravnik skrbno spremljati.

Bolezni živčevja

Nemudoma obvestite zdravnika, če so vam kadar koli postavili diagnozo demielinizirajoče bolezni, kot je multipla skleroza, oziroma če se vam pojavijo njeni simptomi. Simptomi lahko vključujejo spremembe vida, šibkost rok ali nog ali odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa. Zdravnik bo presodil, ali lahko prejmete zdravilo GOBIVAZ.

Operacije ali zobozdravstveni posegi

- Posvetujte se z zdravnikom, če boste imeli kakršno koli operacijo ali zobozdravstven poseg.
- Kirurgu ali zobozdravniku, ki bo opravil poseg, povejte, da se zdravite z zdravilom GOBIVAZ,

in mu pokažite svojo kartico za bolnika.

Avtoimunska bolezen

Obvestite zdravnika, če se vam pojavijo simptomi bolezni, imenovane lupus. Simptomi vključujejo trdovraten izpuščaj, zvišano telesno temperaturo, bolečine v sklepih in utrujenost.

- V redkih primerih se je pri osebah, zdravljenih z zaviralci TNF, pojavil lupus.

Bolezni krvi

Pri nekaterih bolnikih telo morda ne tvori dovolj krvnih celic, ki se borijo proti okužbam ali ustavijo krvavitve. Ob pojavu zvišane telesne temperature, ki ne mine, hitrim nastankom podplutb ali krvavitve ali zelo bledega videza, nemudoma pokličite zdravnika. Zdravnik se bo morda odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila GOBIVAZ posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Cepjenja

Posvetujte se z zdravnikom, če ste bili ali morate biti cepljeni.

- Med uporabo zdravila GOBIVAZ ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.
- Določena cepljenja lahko povzročijo okužbe. Če ste zdravilo GOBIVAZ prejeli v času nosečnosti, lahko pri vašem dojenčku obstaja večje tveganje, da dobi takšno okužbo še približno šest mesecev po tem, ko ste v nosečnosti prejeli zadnji odmerek tega zdravila. Pomembno je, da otrokovim zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem poveste za vašo uporabo zdravila GOBIVAZ, da bodo lahko presodili, kdaj sme vaš otrok prejeti katero koli cepivo.

Povzročitelji okužb v terapevtske namene

Če ste pred kratkim prejeli ali boste prejeli povzročitelje okužb v terapevtske namene (kot je uporaba BCG za zdravljenje raka), se posvetujte z zdravnikom.

Alergijske reakcije

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam po zdravljenju z zdravilom GOBIVAZ pojavijo simptomi alergijske reakcije. Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaj, koprivnico, otekanje dlani, stopal ali gležnjev.

- Nekateri od teh reakcij so lahko resne ali, v redkih primerih, življenjsko nevarne.
- Nekateri od teh reakcij so se pojavile po prvi uporabi zdravila GOBIVAZ.

Otroci

Zdravilo GOBIVAZ ni priporočljivo za pediatrične bolnike s pediatričnim ulceroznim kolitisom, mlajše od 2 let, ker zdravilo pri tej skupini ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo GOBIVAZ

- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo, vključno s katerimi koli drugimi zdravili za zdravljenje revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, neradiografskega aksialnega spondiloartritisa ali ulceroznega kolitisa.
- Zdravila GOBIVAZ ne smete jemati hkrati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinra ali abatacept. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje revmatičnih bolezni.
- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katera koli druga zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem.
- Med uporabo zdravila GOBIVAZ ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila GOBIVAZ posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost in dojenje

Pred uporabo zdravila GOBIVAZ se posvetujte z zdravnikom:

- če ste noseči ali načrtujete nosečnost med uporabo zdravila GOBIVAZ. Obstaja malo podatkov o učinkih tega zdravila pri nosečnicah. Med zdravljenjem z zdravilom GOBIVAZ ne smete zanositi, zato

morate med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po zadnji injekciji zdravila GOBIVAZ uporabljati zanesljivo kontracepcijsko zaščito. Zdravilo GOBIVAZ smete uporabljati med nosečnostjo le, če je za vas nujno potrebno.

- preden lahko začnete dojit, mora od zdravljenja z zdravilom GOBIVAZ miniti vsaj 6 mesecev. Če boste začeli prejemati zdravilo GOBIVAZ, morate nehati dojit.
- če ste prejeli zdravilo GOBIVAZ med nosečnostjo, lahko pri dojenčku obstaja večje tveganje za okužbo. Pomembno je, da preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo, otrokovim zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem poveste za vašo uporabo zdravila GOBIVAZ (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo GOBIVAZ ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in uporabe orodij ali strojev. Med uporabo zdravila GOBIVAZ se lahko vseeno pojavi omotica. Če se vam to zgodi, ne vozite ali uporabljajte orodij ali strojev.

Zdravilo GOBIVAZ vsebuje sorbitol

Neprenašanje sorbitola

To zdravilo vsebuje 41 mg sorbitola (E420) v eni napolnjeni injekcijski brizgi.

3. Kako uporabljati zdravilo GOBIVAZ

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila GOBIVAZ uporabimo

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom ter neradiografskim aksialnim spondiloartritisom:

- Priporočeni odmerek je 50 mg enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.
- Preden si odmerite oz. prejmete četrti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom, da bo preveril, ali smete nadaljevati zdravljenje z zdravilom GOBIVAZ.
 - Če tehtate več kot 100 kg, vam bo zdravnik morda povečal odmerek na 100 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge) enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.

Ulcerozni kolitis pri odraslih

- Spodnja preglednica prikazuje, kako boste običajno uporabljali to zdravilo.

Začetno zdravljenje	Začetni odmerek 200 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih brizg), ki mu sledi 100 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge) 2 tedna kasneje.
Vzdrževalno zdravljenje	Pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 80 kg, 50 mg (za ta odmerek je treba uporabiti 50 mg napolnjen injekcijski peresnik ali napolnjeno injekcijsko brizgo) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne. Zdravnik se lahko odloči za odmerek 100 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge), odvisno od tega, kako dobro deluje zdravilo GOBIVAZ pri vas. Pri bolnikih, ki tehtajo 80 kg ali več, 100 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne

Pediatrični ulcerozni kolitis pri otrocih, ki so stari 2 leti ali več in tehtajo najmanj 15 kg:

- Spodnja preglednica prikazuje, kako boste običajno uporabljali to zdravilo.

Začetno zdravljenje	- Pri bolnikih, ki tehtajo najmanj 15 kg in manj kot 40 kg, začetni odmerek 100 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge), ki mu sledi odmerek 50 mg (za ta odmerek je treba uporabiti 50 mg napolnjeno injekcijsko brizgo) 2 tedna kasneje. - Pri bolnikih, ki tehtajo več kot 40 kg, začetni odmerek 200 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih brizg), ki mu sledi 100 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge) 2 tedna kasneje.
Vzdrževalno zdravljenje	- Pri bolnikih, ki tehtajo najmanj 15 kg in manj kot 40 kg, 50 mg (za ta odmerek je treba uporabiti 50 mg napolnjeno injekcijsko brizgo) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne. - Pri bolnikih, ki tehtajo najmanj 40 kg in manj kot 80 kg, 100 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne. - Pri bolnikih, ki tehtajo 80 kg ali več, 100 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne.

Zdravnik vam bo povedal, kakšen je pravilni odmerek, ki ga morate uporabljati.

Kako se daje zdravilo GOBIVAZ

- Zdravilo GOBIVAZ je treba injicirati pod kožo (subkutano).
- Sprva vam bo zdravilo GOBIVAZ lahko injiciral zdravnik ali medicinska sestra. Vendar se lahko skupaj z zdravnikom odločite, da si boste zdravilo GOBIVAZ injicirali sami. V tem primeru boste deležni usposabljanja o tem, kako injicirati zdravilo GOBIVAZ.

Če imate kakršna koli vprašanja o injiciranju zdravila, se posvetujte z zdravnikom. Podrobna "Navodila za uporabo" najdete na koncu tega navodila.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila GOBIVAZ, kot bi smeli

Če ste uporabili ali dobili preveč zdravila GOBIVAZ (bodisi z enkratnim injiciranjem prevelike količine zdravila ali zaradi prepogoste uporabe zdravila), se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. S seboj vedno vzemite to navodilo in škatlo, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GOBIVAZ

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GOBIVAZ na predvideni datum, si pozabljeni odmerek injicirajte takoj, ko se spomnite.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Kdaj injicirati naslednji odmerek:

- če zamujate manj kot 2 tedna, injicirajte pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite, in nadaljujte s prvotnim režimom odmerjanja zdravila,
- če zamujate več kot 2 tedna, injicirajte pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite, in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, kdaj morate vzeti naslednji odmerek.

Če niste prepričani, kaj storiti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo GOBIVAZ

Če razmišljate, da bi prenehali uporabljati zdravilo GOBIVAZ, se najprej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo resni neželeni učinki, ki lahko potrebujejo zdravljenje. Tveganje za določene neželene učinke je večje pri odmerku 100 mg v primerjavi z odmerkom 50 mg. Neželeni

učinki se lahko pojavijo do več mesecev po zadnji injekciji.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov zdravila GOBIVAZ:

- **alergijske reakcije, ki so lahko resne ali v redkih primerih življenjsko nevarne (redko).** Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaj, koprivnico ter otekanje dlani, stopal ali gležnjev. Nekatere od teh reakcij so se pojavile po prvi uporabi zdravila GOBIVAZ.
- **resne okužbe (vključno s TB, bakterijskimi okužbami, vključno z resnimi okužbami krvi in pljučnico, hudimi glivnimi okužbami in drugimi oportunističnimi okužbami) (pogosto).** Simptomi okužbe lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, utrujenost, (dolgotrajen) kašelj, kratko sapo, gripi podobne simptome, izgubo telesne mase, nočno potenje, drisko, rane, težave z zobmi in pekoč občutek pri uriniranju.
- **reaktivacijo virusa hepatitisa B, če ste prenašalec ali ste v preteklosti imeli hepatitis B (redko).** Simptomi lahko vključujejo porumenelost kože in oči, temno rjavo obarvan urin, bolečine na desni strani trebuha, zvišano telesno temperaturo, občutek slabosti, slabost in občutek hude utrujenosti.
- **bolezni živčevja, kot je multipla skleroza (redko).** Simptomi bolezni živčevja lahko vključujejo spremembe vida, šibkost rok ali nog, odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.
- **rak limfnih žlez (limfom) (redko).** Simptomi limfoma lahko vključujejo otekanje bezgavk, izgubo telesne mase ali zvišano telesno temperaturo.
- **srčno popuščanje (redko).** Simptomi srčnega popuščanja lahko vključujejo kratko sapo ali otekanje stopal.
- **znake bolezni imunskega sistema, imenovane:**
 - **lupus (redko).** Simptomi lahko vključujejo bolečine v sklepih ali izpuščaj na licih ali rokah, ki je občutljiv na sonce.
 - **sarkoidoza (redko).** Simptomi lahko vključujejo dolgotrajen kašelj, kratko sapo, bolečine v prsih, zvišano telesno temperaturo, otekanje bezgavk, izgubo telesne mase, kožne izpuščaje in zamegljen vid.
- **otekanje malih krvnih žil (vaskulitis) (redko).** Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, glavobol, izgubo telesne mase, nočna potenja, izpuščaj in težave z živci, kot sta odrevenelost in mravljinčenje.
- **kožni rak (občasno).** Simptomi kožnega raka lahko vključujejo spremembe izgleda kože ali izrastke na koži.
- **bolezni krvi (pogosto).** Simptomi bolezni krvi lahko vključujejo stalno zvišano telesno temperaturo, zelo hiter nastanek modric ali krvavitev ali zelo bled videz.
- **rak krvi (levkemija) (redko).** Simptomi levkemije lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, občutek utrujenosti, pogoste okužbe, nagnjenost k modricam in nočna potenja.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih simptomov.

Pri uporabi zdravila GOBIVAZ so opažali naslednje dodatne neželene učinke:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe zgornjih dihal, vnetje grla ali hripavost, izcedek iz nosu.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nenormalni izvidi jetrnih testov (zvišanje vrednosti jetrnih encimov), ugotovljeni s krvnimi preiskavami, ki jih opravi zdravnik,
- občutek omotičnosti,
- glavobol,
- občutek odrevenelosti ali mravljinčenja,
- površinske glivične okužbe,
- absces,
- bakterijske okužbe (kot je celulitis),
- majhno število rdečih krvnih celic,
- majhno število belih krvnih celic,
- pozitiven izvid krvnih preiskav za lupus,

- alergijske reakcije,
- slaba prebava,
- bolečine v trebuhu,
- občutek slabosti (siljenje na bruhanje),
- gripa,
- bronhitis,
- okužba sinusov,
- herpes,
- visok krvni tlak,
- zvišana telesna temperatura,
- astma, kratka sapa, piskanje v pljučih,
- bolezni želodca in črevesja, ki vključujejo vnetje želodčne sluznice in debelega črevesa, kar lahko povzroči zvišano telesno temperaturo,
- bolečine in razjede v ustih,
- reakcije na mestu injiciranja (vključno s pordelostjo, zatrdlino, bolečino, podplutbo, srbenjem, mravljinčenjem in draženjem),
- izguba las,
- izpuščaj in srbenje kože,
- težave s spanjem,
- depresija,
- občutek šibkosti,
- zlomi kosti,
- nelagodje v prsih.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba ledvic,
- rakava obolenja, vključno z rakom kože in nerakavimi raščami ali bulami, vključno s kožnimi znamenji,
- mehurji na koži,
- huda okužba po celem telesu (sepsa), včasih vključno z nizkim krvnim tlakom (septični šok),
- luskavica (vključno na dlaneh in/ali podplatih in/ali v obliki mehurjev na koži),
- majhno število trombocitov,
- majhno skupno število trombocitov, rdečih in belih krvnih celic,
- bolezni ščitnice,
- zvišanje koncentracije krvnega sladkorja,
- zvišanje koncentracije holesterola v krvi,
- motnje ravnotežja,
- motnje vida,
- vnetje očne veznice (konjunktivitis),
- očesna alergija,
- občutek nepravilnega srčnega utripa,
- zoženje krvnih žil v srcu,
- krvni strdki,
- zardevanje,
- zaprtje,
- kronično vnetje pljuč,
- zatekanje želodčne kisline nazaj v požiralnik,
- žolčni kamni,
- bolezni jeter,
- bolezni dojk,
- menstrualne motnje.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- nezmožnost nastajanja krvnih celic v kostnem mozgu,

- močno zmanjšano število belih krvnih celic,
- okužba sklepov ali okoliških tkiv,
- slabše celjenje,
- vnetje krvnih žil v notranjih organih,
- levkemija,
- melanom (vrsta kožnega raka),
- karcinom Merkllovih celic (vrsta kožnega raka),
- lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah),
- luskasta koža, luščenje kože,
- motnje imunskega sistema, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (najpogosteje se pojavijo v obliki sarkoidoze),
- bolečine in obarvanje prstov na rokah ali nogah,
- motnje okušanja,
- bolezni mehurja,
- bolezni ledvic,
- vnetje krvnih žil v koži, ki se kaže kot izpuščaj.

Neželeni učinki neznane pogostnosti:

- redka vrsta krvnega raka, ki prizadene predvsem mlade ljudi (jetrnovranci T-celični limfom),
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (ki se kaže kot kožni izpuščaj in ga spremlja oslabelost mišic).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila GOBIVAZ

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- To zdravilo se lahko shranjuje tudi izven hladilnika pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjene na škatli. Na škatlo napišite novi datum izteka roka uporabnosti, ki vključuje dan/mesec/leto (do 30 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika). Če je zdravilo doseglo sobno temperaturo, ga ne vračajte v hladilnik. To zdravilo zavrzite, če ga ne uporabite do novega datuma izteka roka uporabnosti ali datuma izteka roka uporabnosti, natisnjene na škatli, kar nastopi prej.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da tekočina ni bistra do svetlo rumena, če je motna ali vsebuje tuje delce.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo GOBIVAZ

Učinkovina je golimumab. Ena 1 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mg golimumaba. Druge sestavine zdravila so sorbitol (E420), L-histidin, L-histidinijev monohidroklorid monohidrat, poloksamer 188 in voda za injekcije. Za več informacij glede sorbitola (E420) glejte poglavje 2.

Izgled zdravila GOBIVAZ in vsebina pakiranja

Zdravilo GOBIVAZ je na voljo kot raztopina za injiciranje v obliki napolnjenih injekcijskih brizg za enkratno uporabo. Zdravilo GOBIVAZ je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske brizge. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna (ima biserni sij), brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev beljakovin. Zdravila GOBIVAZ ne smete uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali če so v njej vidni tuji delci.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

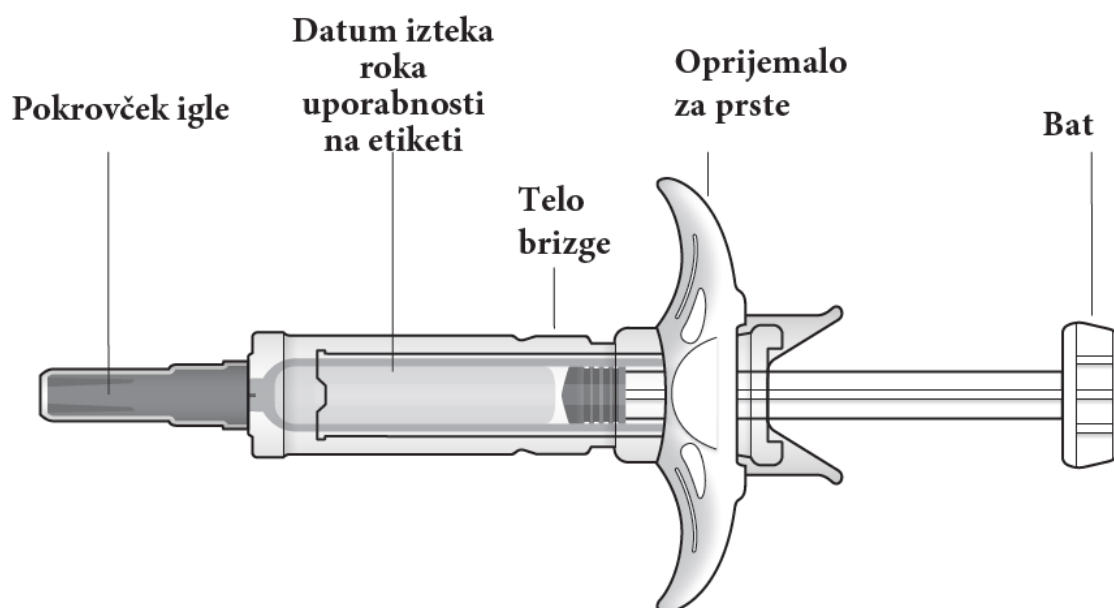
NAVODILA ZA DAJANJE ZDRAVILA

Če si želite sami injicirati zdravilo **GOBIVAZ**, vas mora zdravstveni delavec poučiti, kako si pravilno pripravite in date injekcijo. Če vam tega še niso pokazali, se obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, da se boste dogovorili za to usposabljanje.

Navodila vsebujejo:

1. Priprava za uporabo napolnjene injekcijske brizge
2. Izbira in priprava mesta za injiciranje
3. Injiciranje zdravila
4. Po injiciranju

Spodnji diagram (glejte sliko 1) prikazuje, kako izgleda napolnjena injekcijska brizga.



Slika 1

1. Priprava za uporabo napolnjene injekcijske brizge

Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za trup.

- Ne držite za bat ali pokrovček igle.
- Bata ne smete nikoli vleči nazaj.
- Napolnjene injekcijske brizge ne smete nikoli stresati.
- Pokrovčka igle ne snemajte z napolnjene injekcijske brizge, dokler ni to izrecno zahtevano v navodilu.

Preverite število napolnjenih injekcijskih brizg

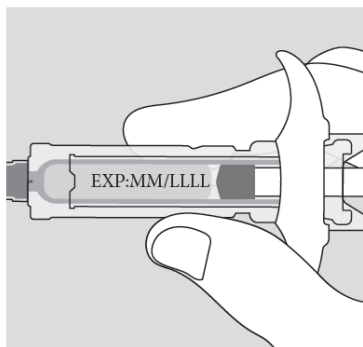
Preverite napolnjene injekcijske brizge, da se prepričate,

- da sta število napolnjenih injekcijskih brizg in jakost pravilna
 - Če je vaš odmerek 100 mg, boste dobili eno 100 mg napolnjeno injekcijsko brizgo.
 - Če je vaš odmerek 200 mg, boste dobili dve 100 mg napolnjeni injekcijske brizgi in si boste morali dati dve injekciji. Izberite dve različni mesti za injiciranje in si injicirajte injekciji eno za drugo.

Preverite rok uporabnosti zdravila (glejte sliko 2)

- Preverite rok uporabnosti, ki je natisnjen ali napisan na škatli in pretisnem omotu.
- Preverite rok uporabnosti zdravila (označeno z "EXP") na nalepki na trupu napolnjene injekcijske brizge.

- Napolnjene injekcijske brizge ne smete uporabljati, če je pretečen rok uporabnosti zdravila. Natisnjeni datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca. Za pomoč se obrnite na zdravnika ali farmacevta.



Slika 2

Počakajte 30 minut, da lahko napolnjena injekcijska brizga doseže sobno temperaturo

- Da si boste zdravilo pravilno injicirali, morate napolnjeno injekcijsko brizgo pustiti zunaj škatle na sobni temperaturi 30 minut, pri čemer mora biti nedosegljiva otrokom.

Napolnjene injekcijske brizge ne smete segrevati na noben drug način (na primer v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi).

Med čakanjem, da se napolnjena injekcijska brizga segreje na sobno temperaturo, z nje ne smete sneti pokrovčka.

Pripravite si ostale potrebščine

Med čakanjem si lahko pripravite vse ostale potrebščine, vključno z alkoholnim zložencem, kosmom vate ali zložencem iz gaze ter posodo za odlaganje ostrih odpadkov.

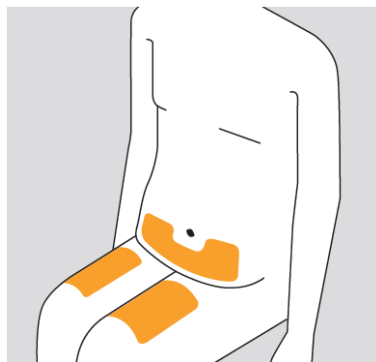
Preverite tekočino v napolnjeni injekcijski brizgi

- Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za trup, pri čemer naj bo igla, pokrita s pokrovčkom, obrnjena navzdol.
- Poglejte skozi opazovalno okence v napolnjeni injekcijski brizgi in se prepričajte, da je tekočina v njej bistra do rahlo opalescentna (tj. da ima biserni sij) ter brezbarvna do svetlo rumena. Raztopina se lahko uporablja, če vsebuje nekaj majhnih prozornih ali belih delcev beljakovin.
- Če skozi okence ne morete videti tekočine, držite napolnjeno injekcijsko brizgo za trup in obračajte pokrovček igle, da se bo položaj okenca poravnal s tekočino (glejte sliko 2).

Napolnjene injekcijske brizge ne smete uporabiti, če je tekočina napačne barve, motna ali vsebuje večje delce. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

2. Izbira in priprava mesta za injiciranje (glejte sliko 3)

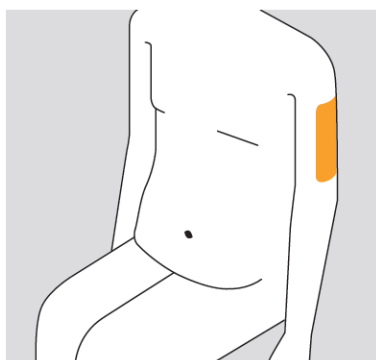
- Zdravilo si običajno injicirate v sprednji srednji del stegna.
- Za injiciranje lahko uporabite tudi spodnji del trebuha (abdomna) pod popkom, razen približno 5 cm širokega dela tik pod popkom.
- Zdravila si ne injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela, luskasta ali zatrdela oziroma, kjer so vidne brazgotine ali strije.
- Če si morate zdravilo injicirati večkrat, je treba posamezne injekcije uporabiti na različnih mestih na telesu.



Slika 3

Izbira mesta za injiciranje za negovalce (glejte sliko 4)

- Če vam injekcijo da negovalec, lahko za injiciranje uporabi tudi zunanji del nadlakta.
- Uporabljajo se lahko vsa omenjena mesta, ne glede na vaš telesni tip ali velikost.



Slika 4

Priprava mesta za injiciranje

- Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
- Obrišite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem.
- Pustite, da se koža posuši, preden si začnete injicirati zdravilo, vendar za to ne smete uporabiti ventilatorja ali pihati z usti na očiščeno mesto.

Predn si date injekcijo, se tega mesta ne smete več dotakniti.

3. Injiciranje zdravila

Pokrovčka igle ne smete sneti, dokler niste pripravljeni za injiciranje zdravila. Zdravilo si injicirajte v roku 5 minut po odstranitvi pokrovčka igle.

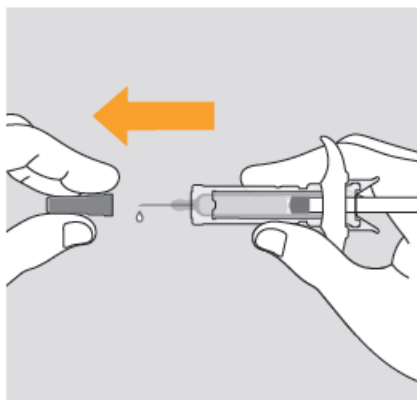
Med snemanjem pokrovčka igle se ne smete dotakniti bata.

Snemite pokrovček igle (slika 5)

- Ko ste pripravljeni za injiciranje zdravila, držite trup napolnjene injekcijske brizge z eno roko.
- Pokrovček igle potegnite naravnost z igle in ga po injiciranju zavržite. Pri tem se ne smete dotakniti bata.
- V napolnjeni injekcijski brizgi boste morda opazili zračni mehurček ali kapljico tekočine na koncu igle. Oba sta normalna in vam ju ni treba odstraniti.
- Odmerek si injicirajte takoj po snetju pokrovčka igle.

Ne dotaknite se igle in tudi ne dovolite, da bi se igla dotaknila katere koli površine.

Napolnjene injekcijske brizge ne smete uporabiti, če vam je padla brez nameščenega pokrovčka. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



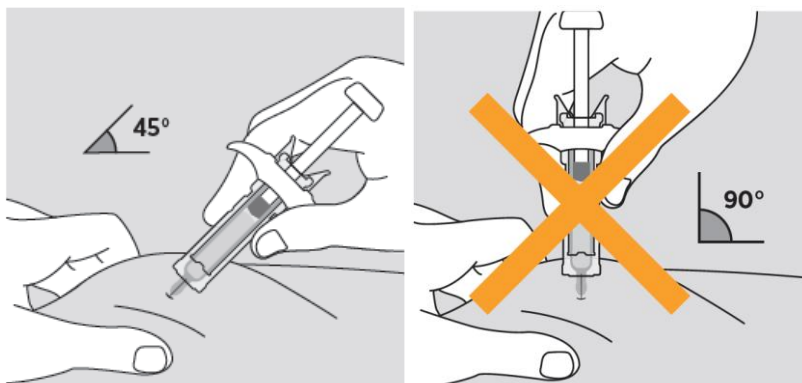
Slika 5

Postavite napolnjeno injekcijsko brizgo v položaj za injiciranje

- Trup napolnjene injekcijske brizge držite s sredincem in kazalcem ene roke. Palec postavite na vrh glave bata, z drugo roko pa nežno stisnite kožo v gubo na predelu, ki ste ga pred tem očistili. Trdno primite kožno gubo. Bata ne smete nikoli povleči nazaj.

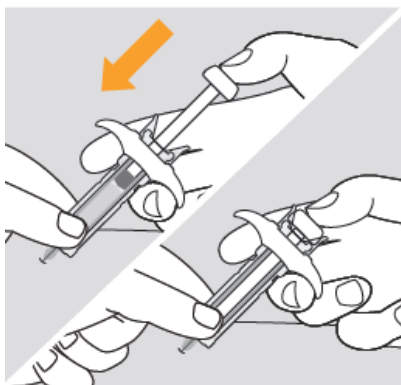
Injicirajte zdravilo

- Iglo postavite na stisnjeno kožno gubo pod kotom približno 45 stopinj. Z enim hitrim gibom jo vbodite v kožo, tako globoko, kot gre (glejte sliko 6).



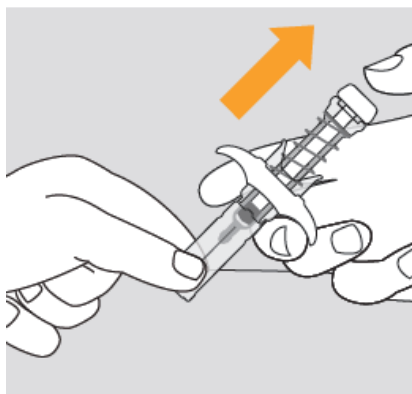
Slika 6

- Sprostite kožno gubo in premestite roko. S prosto roko primite telo napolnjene injekcijske brizge. Položite palec na bat in ga pritisnite do konca, dokler se ne ustavi (glejte sliko 7).



Slika 7

- Sprostite pritisk na bat, varnostni pokrov bo prekril iglo in se zaskočil na svoje mesto, s čimer bo igla odstranjena iz kože (glejte sliko 8).



Slika 8

4. Po injiciranju

Uporabite kosem vate ali gazo

- Na mestu injiciranja boste morda opazili majhno količino krvi ali tekočine. To je normalno.
- Na mesto injiciranja lahko pritisnete kosem vate ali gazo in jo držite 10 sekund.
- Mesto injiciranja lahko prekrijete z majhnim samolepilnim obližem, če je potrebno. Kože ne smete drgniti.

Napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite (glejte sliko 9)

- Napolnjeno injekcijsko brizgo takoj odvrzite v posodo za odlaganje ostrih odpadkov. S to posodo morate ravnati v skladu z navodili zdravnika ali medicinske sestre.

Na iglo ne smete več namestiti pokrovčka.

Zaradi svoje varnosti in zdravja ter zaradi varnosti in zdravja drugih ne smete te napolnjene injekcijske brizge v nobenem primeru ponovno uporabiti.

Če menite, da je prišlo do napake pri injiciranju, ali ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



Slika 9