

**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

Gotenfia 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 $\kappa$ , ki ga izdelujejo v celicah jajčnika kitajskega hrčka (CHO – Chinese hamster ovary) s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA.

### Pomožna snov z znanim učinkom

En ml vsebuje 0,2 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (injekcija)

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

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Revmatoidni artritis (RA)

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

- zdravljenje zmernega do hudega, aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, če je bil odziv na zdravljenje z antirevmatiki, ki vplivajo na potek bolezni (DMARD - disease-modifying anti-rheumatic drug), 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 Gotenfia 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 Gotenfia, 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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, poliartrikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, neradiografskega aksialnega spondiloartritisa ali ulceroznega kolitisa. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Gotenfia, morajo dobiti kartico za bolnika.

### Odmerjanje

#### *Revmatoidni artritis*

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

#### *Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloartritis*

Zdravilo Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 odmerki

Če si bolnik pozabi injicirati zdravilo Gotenfia 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 raziskan. Priporočil za odmerjanje ni mogoče podati.

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost golimumaba pri bolnikih, starih manj kot 18 let, nista bili ugotovljeni za nobeno indikacijo razen za pJIA.

*Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis*

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

Pri otrocih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki tehtajo manj kot 40 kg, ni na voljo ustrezne farmacevtske oblike zdravila Gotenfia, ki bi omogočala odmerjanje 45 mg/0,45 ml. Zato zdravila Gotenfia ni mogoče dajati bolnikom, ki potrebujejo odmerek 45 mg/0,45 ml. Če je potreben odmerek 45 mg/0,45 ml, je treba uporabiti drugo zdravilo, ki vsebuje 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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.

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 protiglavno terapijo, dokler okužba ni obvladana.

Pri bolnikih, ki so bivali v krajih ali potovali v kraje, kjer so invazivne glivne okužbe, kot so histoplazmoza, kokcidioidomikoza 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 protiglavnem zdravljenju posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z invazivnimi glivnimi okužbami.

#### Tuberkuloza

Pri bolnikih, ki so prejemali 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  $\leq 18$  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 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 (CHF- congestive heart failure)

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 $\alpha$ , 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 antirevmatiki, ki vplivajo na potek bolezni (DMARD - disease-modifying antirheumatic drugs)

Pri prehodu z enega biološkega zdravila na drugega (različne molekule ali z različnimi mehanizmi delovanja) 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 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.

#### *Občutljivost za lateks*

Ščitnik igle na napolnjeni injekcijski brizgi je izdelan iz suhe naravne gume, ki vsebuje lateks, in lahko povzroča alergijske reakcije pri posameznikih, ki so občutljivi za lateks.

#### 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

### Cepljenja

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 Cepljenja/povzročitelji okužb v terapevtske namene zgoraj).

### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 0,1 mg polisarbata 80 v eni napolnjeni injekcijski brizgi, kar ustreza 0,2 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

### Možnost napak pri zdravljenju

Zdravilo Gotenfia 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 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 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 $\alpha$ , ni pokazala nobenih pomembnih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

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

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila zdravila

V kontroliranem 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

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**

| <b>MedDRA organski sistem</b>                | <b>Pogostnost</b>   | <b>Neželeni učinek</b>                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 protozoji), 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:            | trombocitopenija, 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                                                                                                                                                                                                  |

| <b>MedDRA organski sistem</b>                           | <b>Pogostnost</b>   | <b>Neželeni učinek</b>                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Očesne bolezni                                          | občasni:            | motnje vida (npr. zamegljen vid in zmanjšana ostrina vida),<br>konjunktivitis,<br>očesne alergije (na primer pruritus in draženje)                                                                                      |
| Srčne bolezni                                           | občasni:            | aritmija,<br>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),<br>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,<br>bolečine v prebavilih in trebuhu,<br>navzea,<br>vnetne bolezni prebavil (npr. gastritis in kolitis),<br>stomatitis                                                                                       |
|                                                         | občasni:            | zaprtost,<br>gastro-ezofagealna refluksna bolezen                                                                                                                                                                       |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                   | pogosti:            | zvišana vrednost alaninaminotransferaze,<br>zvišana vrednost aspartataminotransferaze                                                                                                                                   |
|                                                         | občasni:            | holelitiaza,<br>jetrne bolezni                                                                                                                                                                                          |
| Bolezni kože in podkožja                                | pogosti:            | pruritus,<br>izpuščaj,<br>alopecija,<br>dermatitis                                                                                                                                                                      |
|                                                         | občasni:            | bulozne kožne reakcije,<br>psoriza (novonastala ali poslabšanje že obstoječe psorize, palmarno/plantarna in pustulozna),<br>urtikarija                                                                                  |
|                                                         | redki:              | lihenoidne reakcije,<br>luščenje kože,<br>vaskulitis (kožni)                                                                                                                                                            |
|                                                         | neznana pogostnost: | poslabšanje simptomov dermatomiozitisa                                                                                                                                                                                  |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | redki:              | lupusu podoben sindrom                                                                                                                                                                                                  |
| Bolezni sečil                                           | redki:              | bolezni sečnega mehurja,<br>bolezni ledvic                                                                                                                                                                              |
| Motnje reprodukcije in dojk                             | občasni:            | bolezni dojk,<br>menstrualne motnje                                                                                                                                                                                     |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | pogosti:            | zvišana telesna temperatura,<br>astenija,<br>reakcija na mestu injiciranja (npr. eritem na mestu injiciranja, urtikarija, zatrdlina, bolečina, podplutba, pruritus, draženje in parestezija),<br>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 kontroliranem 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 kontroliranih in nekontroliranih 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 kontroliranem 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 kontroliranih in nekontroliranih 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 kontroliranem 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 kontroliranem 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 kontroliranem 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 smrtno. V kontroliranih in nekontroliranih 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 kontroliranih in nekontroliranih 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 kontroliranih in nekontroliranih 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 kontroliranih in nekontroliranih 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 kontroliranih in nekontroliranih 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 kontroliranih in nekontroliranih 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 kontroliranem 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 kontroliranih in nekontroliranih 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 kontroliranem obdobju ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in AS so bila zvišanja vrednosti ALT  $\geq 5 \times$  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 kontroliranih in nekontroliranih 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 vrstile na normalo bodisi ob nadaljnjem zdravljenju, po ukinitvi golimumaba ali po spremembi sočasno predpisanih zdravil. V kontroliranih in nekontroliranih 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 kontroliranih in nekontroliranih 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 kontroliranih in nekontroliranih 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*

##### *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.

#### 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 odmere. 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 dejavnika tumorske nekrolize alfa (TNF- $\alpha$ ), oznaka ATC: L04AB06

Zdravilo Gotenfia 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- $\alpha$ , kar preprečuje vezavo TNF- $\alpha$  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- $\alpha$ . *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- $\alpha$  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  $\geq 18$  let, ki so jim postavili diagnozo zmerno do močno aktivnega revmatoidnega artritisa po kriterijih Ameriškega združenja za revmatologijo (ACR - American College of Rheumatology) 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/ali 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 prejemanje placeba in MTX, za prejemanje golimumaba 50 mg in MTX, za prejemanje golimumaba 100 mg in MTX ali pa za prejemanje 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 prejemanje 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 (HAQ - Health Assessment Questionnaire) 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<br>aktiven RA kljub prejemanju<br>metotreksata |                                | GO-AFTER<br>aktiven RA, ki je bil pred tem<br>zdravljen z enim ali več<br>zaviralci TNF |                    | GO-BEFORE<br>aktiven RA, predhodno še<br>nezdravljen z MTX |                                |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                             | Placebo<br>+<br>MTX                                       | golimumab<br>50 mg<br>+<br>MTX | Placebo                                                                                 | golimumab<br>50 mg | Placebo<br>+<br>MTX                                        | golimumab<br>50 mg<br>+<br>MTX |
| n <sup>a</sup>                                              | 133                                                       | 89                             | 150                                                                                     | 147                | 160                                                        | 159                            |
| <b>Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov</b> |                                                           |                                |                                                                                         |                    |                                                            |                                |
| <b>ACR 20</b>                                               |                                                           |                                |                                                                                         |                    |                                                            |                                |
| 14. teden                                                   | 33 %                                                      | 55 %*                          | 18 %                                                                                    | 35 %*              | NA                                                         | NA                             |
| 24. teden                                                   | 28 %                                                      | 60 %*                          | 16 %                                                                                    | 31 %<br>p = 0,002  | 49 %                                                       | 62 %                           |
| 52. teden                                                   | NA                                                        | NA                             | NA                                                                                      | NA                 | 52 %                                                       | 60 %                           |
| <b>ACR 50</b>                                               |                                                           |                                |                                                                                         |                    |                                                            |                                |
| 14. teden                                                   | 10 %                                                      | 35 %*                          | 7 %                                                                                     | 15 %<br>p = 0,021  | NA                                                         | NA                             |
| 24. teden                                                   | 14 %                                                      | 37 %*                          | 4 %                                                                                     | 16 %*              | 29 %                                                       | 40 %                           |
| 52. teden                                                   | NA                                                        | NA                             | NA                                                                                      | NA                 | 36 %                                                       | 42 %                           |
| <b>ACR 70</b>                                               |                                                           |                                |                                                                                         |                    |                                                            |                                |
| 14. teden                                                   | 4 %                                                       | 14 % p = 0,008                 | 2 %                                                                                     | 10 %<br>p = 0,005  | NA                                                         | NA                             |
| 24. teden                                                   | 5 %                                                       | 20 %*                          | 2 %                                                                                     | 9 %<br>p = 0,009   | 16 %                                                       | 24 %                           |
| 52. teden                                                   | NA                                                        | NA                             | NA                                                                                      | NA                 | 22 %                                                       | 28 %                           |

<sup>a</sup> 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 zdravljenja 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 (DAS 28 - Disease Activity Scale) 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 opažali 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) opazali 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 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 opazali 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**

|                                     | <b>placebo + MTX</b> | <b>golimumab 50 mg + MTX</b> |
|-------------------------------------|----------------------|------------------------------|
| <b>n<sup>a</sup></b>                | <b>160</b>           | <b>159</b>                   |
| <b>Skupni rezultat</b>              |                      |                              |
| Začetna vrednost                    | 19,7 (35,4)          | 18,7 (32,4)                  |
| Sprememba glede na začetno vrednost | 1,4 (4,6)            | 0,7 (5,2)*                   |
| <b>Rezultat za erozije</b>          |                      |                              |
| Začetna vrednost                    | 11,3 (18,6)          | 10,8 (17,4)                  |
| Sprememba glede na začetno vrednost | 0,7 (2,8)            | 0,5 (2,1)                    |
| <b>Rezultat JSN</b>                 |                      |                              |
| Začetna vrednost                    | 8,4 (17,8)           | 7,9 (16,1)                   |
| Sprememba glede na začetno vrednost | 0,6 (2,3)            | 0,2 (2,0)**                  |

<sup>a</sup> 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 opazali 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 zdravilom Golenfia, so podobno izboljšanje rezultata vprašalnika SF-36 glede telesnega zdravja opazali 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 ( $\geq 3$  oteklimi sklepi in  $\geq 3$  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 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 ( $\leq 25$  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 odmerke 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<br>50 mg* |
|-------------------------------------------------------------|---------|---------------------|
| n <sup>a</sup>                                              | 113     | 146                 |
| <b>Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov</b> |         |                     |
| <b>ACR 20</b>                                               |         |                     |
| 14. teden                                                   | 9 %     | 51 %                |
| 24. teden                                                   | 12 %    | 52 %                |
| <b>ACR 50</b>                                               |         |                     |
| 14. teden                                                   | 2 %     | 30 %                |
| 24. teden                                                   | 4 %     | 32 %                |
| <b>ACR 70</b>                                               |         |                     |
| 14. teden                                                   | 1 %     | 12 %                |
| 24. teden                                                   | 1 %     | 19 %                |
| <b>PASI<sup>b</sup> 75<sup>c</sup></b>                      |         |                     |
| 14. teden                                                   | 3 %     | 40 %                |
| 24. teden                                                   | 1 %     | 56 %                |

\*  $p < 0,05$  za vse primerjave

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> Indeks površine psoriaze in jakosti bolezni (PASI)

<sup>c</sup> Na podlagi podskupine bolnikov z  $\geq 3$  % 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 poliartrikularnem artritism brez revmatoidnih vozličev in pri asimetričnem perifernem artritism. 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) 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

##### *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)  $\geq 4$  in VAS za skupno jakost bolečin v hrbtu  $\geq 4$  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. Zdravilo 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 (ASAS - Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) 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 | golimumab<br>50 mg* |
|-------------------------------------------------------------|---------|---------------------|
| n <sup>a</sup>                                              | 78      | 138                 |
| <b>Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov</b> |         |                     |
| <b>ASAS 20</b>                                              |         |                     |
| 14. teden                                                   | 22 %    | 59 %                |
| 24. teden                                                   | 23 %    | 56 %                |
| <b>ASAS 40</b>                                              |         |                     |
| 14. teden                                                   | 15 %    | 45 %                |
| 24. teden                                                   | 15 %    | 44 %                |
| <b>ASAS 5/6</b>                                             |         |                     |
| 14. teden                                                   | 8 %     | 50 %                |
| 24. teden                                                   | 13 %    | 49 %                |

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

<sup>a</sup> 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 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 opazili 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 razvrstitevna 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  $\geq 4$  in oceno vseh bolečin v hrbtu na vizualni analogni skali (VAS)  $\geq 4$ , 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 (AT - All Treated, N = 197) in populacijo z objektivnimi znaki vnetja (OSI - Objective Signs of Inflammation, 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**

| <b>Izboljšanje znakov in simptomov</b>                                         |                                  |                 |                                              |                 |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------|----------------------------------------------|-----------------|
|                                                                                | Populacija vseh zdravljenih (AT) |                 | Populacija z objektivnimi znaki vnetja (OSI) |                 |
|                                                                                | placebo                          | golimumab 50 mg | placebo                                      | golimumab 50 mg |
| n <sup>a</sup>                                                                 | 100                              | 97              | 80                                           | 78              |
| <b>Odzivni, % bolnikov</b>                                                     |                                  |                 |                                              |                 |
| 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 <sup>b</sup> < 1,3                                                     | 13 %                             | 33 %*           | 16 %                                         | 35 %*           |
| BASDAI 50                                                                      | 30 %                             | 58 %**          | 29 %                                         | 59 %**          |
| <b>Zavrto vnetje v sakroiliakalnih (SI) sklepih, merjeno z MRI</b>             |                                  |                 |                                              |                 |
|                                                                                | placebo                          | golimumab 50 mg | placebo                                      | golimumab 50 mg |
| n <sup>c</sup>                                                                 | 87                               | 74              | 69                                           | 61              |
| Povprečna sprememba seštevka SPARCC <sup>d</sup> MRI v sakroiliakalnih sklepih | -0,9                             | -5,3**          | -1,2                                         | -6,4**          |

<sup>a</sup> n odraža randomizirane in zdravljene bolnike

<sup>b</sup> *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)

<sup>c</sup> n pomeni število bolnikov s podatki MRI v izhodišču in 16. tednu

<sup>d</sup> 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 7).

**Preglednica 7**  
**Analiza deleža udeležencev brez ponovnega zagona bolezni<sup>a</sup>**  
**Populacija celotnega nabora za analizo (2. obdobje – dvojno slepo)**

| Zdravljenje          | n/N   | %    | Razlika v % v primerjavi s placebom |                         |
|----------------------|-------|------|-------------------------------------|-------------------------|
|                      |       |      | Ocena (95 % IZ) <sup>b</sup>        | Vrednost p <sup>b</sup> |
| 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.

<sup>a</sup> Opređeljeno 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).

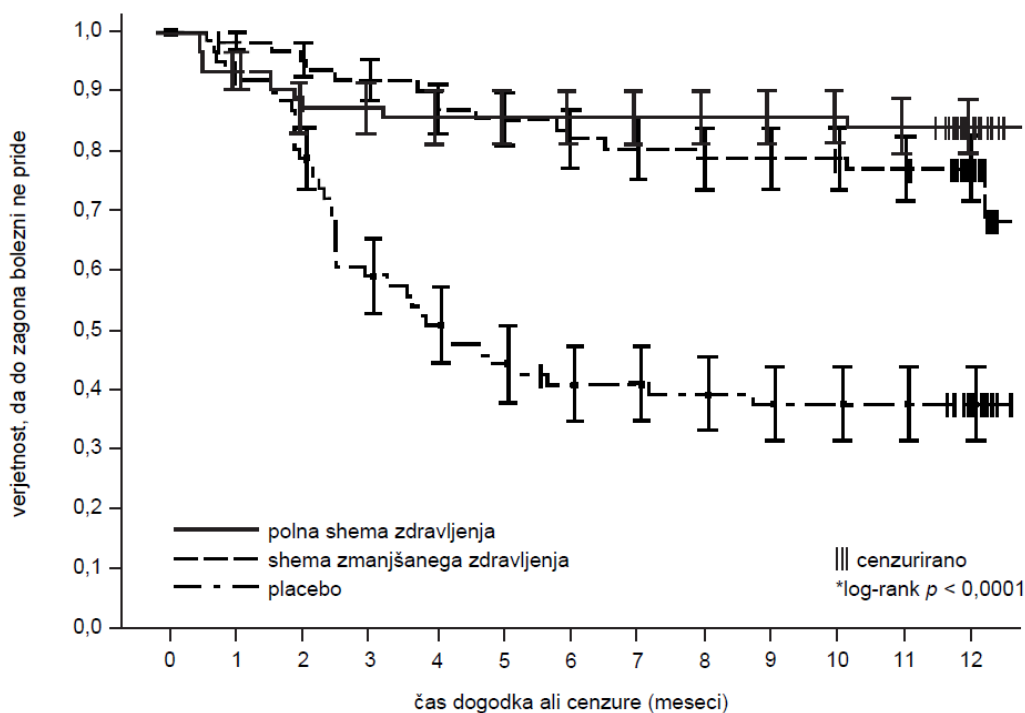
<sup>b</sup> Stopnja napake tipa I zaradi primerjave več zdravljenj (GLM (Generalized linear models) s.c. enkrat na mesec v primerjavi s placebom ter GLM s.c. na 2 meseca v primerjavi s placebom) je bila nadzorovana z uporabo zaporednega (postopno zniževanje) postopka testiranja. Izračunano na podlagi stratificirane metode Miettinen in Nurminen z vrednostjo CRP ( $> 6$  mg/l ali  $\leq 6$  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  $\leq 6$  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  $\geq 2$  ali  $\geq 50$  % 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 kontroliranih 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  $\geq 2$ ), 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                                                                           |                                       |                                                  |                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                                                             | <b>placebo</b><br>N = 251             | <b>golimumab</b><br><b>200/100 mg</b><br>N = 253 |                                              |
| <b>Odstotek bolnikov</b>                                                                    |                                       |                                                  |                                              |
| Bolniki s kliničnim odzivom v 6. tednu <sup>a</sup>                                         | 30 %                                  | 51 %**                                           |                                              |
| Bolniki v klinični remisiji v 6. tednu <sup>b</sup>                                         | 6 %                                   | 18 %**                                           |                                              |
| Bolniki s celjenjem sluznice v 6. tednu <sup>c</sup>                                        | 29 %                                  | 42 %*                                            |                                              |
| PURSUIT-Maintenance                                                                         |                                       |                                                  |                                              |
|                                                                                             | <b>placebo<sup>d</sup></b><br>N = 154 | <b>golimumab</b><br><b>50 mg</b><br>N = 151      | <b>golimumab</b><br><b>100 mg</b><br>N = 151 |
| <b>Odstotek bolnikov</b>                                                                    |                                       |                                                  |                                              |
| Vzdrževanje odziva (bolniki s kliničnim odzivom do 54. tedna) <sup>e</sup>                  | 31 %                                  | 47 %*                                            | 50 %**                                       |
| Trajna remisija (bolniki v klinični remisiji tako v 30. tednu kot v 54. tednu) <sup>f</sup> | 16 %                                  | 23 % <sup>g</sup>                                | 28 %*                                        |

N = število bolnikov

\*\*  $p \leq 0,001$

\*  $p \leq 0,01$

<sup>a</sup> Opredeljeno kot zmanjšanje ocene Mayo za  $\geq 30$  % in  $\geq 3$  točke v primerjavi z izhodiščem ob hkratnem zmanjšanju ocene rektalne krvavitve za  $\geq 1$  ali ob hkratni oceni rektalne krvavitve 0 ali 1.

<sup>b</sup> Opredeljeno kot ocena Mayo  $\leq 2$  točki in nobena posamezna ocena  $> 1$

<sup>c</sup> Opredeljeno kot 0 ali 1 na endoskopskem delu ocene Mayo.

<sup>d</sup> Samo indukcija z golimumabom.

<sup>e</sup> Aktivnost UK so ocenili z oceno Mayo na 4 tedne (izginotje odziva so potrdili endoskopsko). Zato je bolnik, ki je ohranil odziv, imel kontinuirano klinični odgovor ob vsakem ocenjevanju do 54. tedna.

<sup>f</sup> 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).

<sup>g</sup> 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 (znižanje za  $\geq 3$  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 golimumab v primerjavi z izhodiščem značilno izboljšal kakovost življenja, merjeno s spremembo za bolezen specifične mere, vprašalnika IBDQ. 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 je prejelo 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 bilo opaziti očitne povezave med nastankom protiteles in učinkovitostjo. Prisotnost protiteles proti golimumabu lahko poveča možnost za reakcijo na mestu injiciranja (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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (največ 50 mg) golimumaba in MTX ali placebo in MTX. Po ponovnem zagonu bolezni so otroci prejeli 30 mg/m<sup>2</sup> (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 ( $\leq 5$  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<sup>a</sup>**

|                                                                                | <b>Mediani odstotek izboljšanja</b>                    |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                | golimumab 30 mg/m <sup>2</sup><br>n <sup>b</sup> = 173 |
| Splošna ocena aktivnosti bolezni s strani zdravnika (VAS <sup>c</sup> 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 <sup>d</sup>                                          | 50 %                                                   |
| ESR (mm/h) <sup>e</sup>                                                        | 33 %                                                   |

<sup>a</sup> izhodišče = teden 0

<sup>b</sup> "n": število vključenih bolnikov

<sup>c</sup> VAS (Visual Analogue Scale): vizualna analogna skala

<sup>d</sup> CHAQ (Child Health Assessment Questionnaire): vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja otrok

<sup>e</sup> 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 ( $\geq 1$  mg/dl v primerjavi z  $< 1$  mg/dl) so med osebami z izhodiščnim CRP  $\geq 1$  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.

#### *Pediatrična populacija*

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje golimumab, za eno ali več skupin pediatrične populacije z ulceroznim kolitisom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **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 ( $C_{max}$ )  $3,1 \pm 1,4$   $\mu$ 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  $115 \pm 19$  ml/kg.

## Izločanje

Sistemiški očistek golimumaba so ocenili na  $6,9 \pm 2,0$  ml/dan/kg. Vrednost končne razpolovne dobe zdravila so ocenili na približno  $12 \pm 3$  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  $0,6 \pm 0,4$  µg/ml pri bolnikih z RA z aktivnim RA kljub zdravljenju z MTX, približno  $0,5 \pm 0,4$  µg/ml pri bolnikih z aktivnim PsA in približno  $0,8 \pm 0,4$  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  $0,9 \pm 0,5$  µg/ml (odmerek 50 mg) in  $1,8 \pm 1,1$  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 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).

## 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/m<sup>2</sup> (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 $\alpha$ , 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**

L-histidin  
L-histidinijev klorid monohidrat  
trehaloza  
polisorbat 80 (E 433)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V primeru pomanjkanja 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 Gotenfia se lahko shranjuje pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 15 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjenega na škatli. Novi datum izteka roka uporabnosti je treba napisati na škatlo (do 15 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika).

Ko se zdravilo Gotenfia enkrat shranjuje na sobni temperaturi, se ga ne sme vrniti nazaj v hladilnik. Zdravilo Gotenfia je treba zavreči, če se ga ne uporabi znotraj 15 dni shranjevanja na sobni temperaturi.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

### Gotenfia 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,5 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa 1) s pritrjeno iglo (iz nerjavečega jekla) in ščitnikom igle (iz gume, ki vsebuje lateks). Zdravilo Gotenfia je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo oziroma 3 napolnjene injekcijske brizge. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Zdravilo Gotenfia 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 Gotenfia, da bo brizga dosegla sobno temperaturo. Brizge se ne sme stresati.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna ter brezbarvna do svetlo rumena. Zdravila Gotenfia se ne sme uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali vsebuje vidne tuje delce.

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

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Nemčija

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

EU/1/25/2009/001 [1 napolnjena injekcijska brizga]

EU/1/25/2009/002 [3 napolnjene injekcijske brizge]

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

## **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**

Gotenfia 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

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

\* Humano monoklonsko protitelo IgG1 $\kappa$ , ki ga izdelujejo v celični jajčniku kitajskega hrčka (CHO – Chinese hamster ovary) s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA.

### Pomožna snov z znanim učinkom

En ml vsebuje 0,2 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (injekcija)

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

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### Revmatoidni artritis (RA)

Zdravilo Gotenfia 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 (DMARD - disease-modifying anti-rheumatic drug), 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 poliarтикуlarni juvenilni idiopatski artritis, prosimo, glejte SmPC za zdravilo Gotenfia 50 mg.

#### Psoriatični artritis (PsA)

Zdravilo Gotenfia, 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 Gotenfia zmanjša hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov, kar so merili z rentgenskim slikanjem pri bolnikih s poliarтикуlarnimi simetričnimi podtipi bolezni (glejte poglavje 5.1), in izboljša telesno funkcijo.

## Aksialni spondiloartritis

### *Ankilozirajoči spondilitis (AS)*

Zdravilo Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia, morajo dobiti kartico za bolnika.

### Odmerjanje

#### *Revmatoidni artritis*

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

Zdravilo Gotenfia uporabljamo skupaj z MTX.

#### *Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloartritis*

Zdravilo Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 odmerki

Če si bolnik pozabi injicirati zdravilo Gotenfia 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*

Uporaba golimumaba 100 mg ni priporočljiva za otroke, mlajše od 18 let.

#### Način uporabe

Zdravilo Gotenfia 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 Gotenfia 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.

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 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, kokcidioidomikoza 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 pojavi 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  $\leq 18$  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 zdravilom Gotenfia 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 (CHF - congestive heart failure)

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 $\alpha$ , 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 lupus 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 antirevmatiki, ki vplivajo na potek bolezni (DMARD - disease-modifying antirheumatic drugs)

Pri prehodu z enega biološkega zdravila na drugega (različne molekule ali z različnimi mehanizmi delovanja) 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.

### *Občutljivost za lateks*

Ščitnik igle na napolnjeni injekcijski brizgi je izdelan iz suhe naravne gume, ki vsebuje lateks, in lahko povzroča alergijske reakcije pri posameznikih, ki so občutljivi za lateks.

## Posebne skupine bolnikov

### *Starejši ( $\geq 65$ 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

To zdravilo vsebuje 0,2 mg polisarbata 80 v eni napolnjeni injekcijski brizgi, kar ustreza 0,2 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

## Možnost napak pri zdravljenju

Zdravilo Gotenfia 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 obolevnosti, 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 $\alpha$ , ni pokazala nobenih pomembnih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

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

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila zdravila

V kontroliranem 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 procese (lupusu podoben sindrom), hematološke reakcije, resna sistemska preobčutljivost (vključno z anafilaktično reakcijo), vaskulitis, limfom in levkemija (glejte poglavje 4.4).

### Seznam neželenih učinkov

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**

| <b>MedDRA organski sistem</b>     | <b>Pogostnost</b> | <b>Neželeni učinek</b>                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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                                                                                                                             |

| MedDRA organski sistem                       | Pogostnost          | Neželeni učinek                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | redki:              | tuberkuloza,<br>oportunistične okužbe (npr. invazivne glivne okužbe [histoplazmoza, kokcidiodomikoza, pnevmocitoza], bakterijske, atipične mikobakterijske okužbe ter okužbe s protozoji),<br>reaktivacija hepatitisa B,<br>bakterijski artritis,<br>infekcijski bursitis |
| Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe | občasni:            | novotvorbe (npr. kožni rak, ploščatocelični karcinom in melanocitni nevus)                                                                                                                                                                                                |
|                                              | redki:              | limfom,<br>levkemija,<br>melanom,<br>karcinom Merklvih celic                                                                                                                                                                                                              |
|                                              | neznana pogostnost: | hepatosplenični T-celični limfom*,<br>Kaposijev sarkom                                                                                                                                                                                                                    |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema         | pogosti:            | levkopenija (vključno z nevtropenijo),<br>anemija                                                                                                                                                                                                                         |
|                                              | občasni:            | trombocitopenija,<br>pancitopenija                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                              | redki:              | aplastična anemija,<br>agranulocitoza                                                                                                                                                                                                                                     |
| Bolezni imunskega sistema                    | pogosti:            | alergijske reakcije (bronhospazem, preobčutljivost, urtikarija),<br>pozitiven izvid na avtoprotitelesa                                                                                                                                                                    |
|                                              | redki:              | resne sistemske preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaktično reakcijo),<br>vaskulitis (sistemski),<br>sarkoidoza                                                                                                                                                  |
| Bolezni endokrinega sistema                  | občasni:            | bolezni ščitnice (npr. hipotiroza, hipertiroza in golša)                                                                                                                                                                                                                  |
| Presnovne in prehranske motnje               | občasni:            | zvečana vrednost glukoze v krvi,<br>zvečana vrednost lipidov                                                                                                                                                                                                              |
| Psihiatrične motnje                          | pogosti:            | depresija,<br>nespečnost                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Bolezni živčevja                             | pogosti:            | omotica,<br>glavobol,<br>parestezija                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                              | občasni:            | motnje ravnotežja                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                              | redki:              | motnje demielinizacije (centralne in periferne),<br>disgevizija                                                                                                                                                                                                           |
| Očesne bolezni                               | občasni:            | motnje vida (npr. zamegljen vid in zmanjšana ostrina vida),<br>konjunktivitis,<br>očesne alergije (na primer pruritus in draženje)                                                                                                                                        |
| Srčne bolezni                                | občasni:            | aritmija,<br>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),<br>vročinski oblivi                                                                                                                                                                                           |
|                                              | redki:              | Raynaudov fenomen                                                                                                                                                                                                                                                         |

| <b>MedDRA organski sistem</b>                           | <b>Pogostnost</b>   | <b>Neželeni učinek</b>                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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:            | zaprto, 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 kontroliranem 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 kontroliranih in nekontroliranih

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 kontroliranem 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 kontroliranih in nekontroliranih 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 kontroliranem 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 kontroliranem 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 kontroliranem 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 kontroliranih in nekontroliranih 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 kontroliranih in nekontroliranih 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 zdravilu 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 kontroliranih in nekontroliranih 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 kontroliranih in nekontroliranih 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 uveljavljeni odmerki 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 kontroliranih in nekontroliranih 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 kontroliranih in nekontroliranih 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 kontroliranem 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 kontroliranih in nekontroliranih 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 kontroliranem obdobju ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in AS so bila zvišanja vrednosti ALT  $\geq 5 \times$  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 kontroliranih in nekontroliranih 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 normalno bodisi ob nadaljnjem zdravljenju, po ukinitvi golimumaba ali po spremembi sočasno predpisanih zdravil. V kontroliranih in nekontroliranih 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 kontroliranih in nekontroliranih 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 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 kontroliranih in nekontroliranih 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 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 dejavnika tumorske nekrolize alfa (TNF- $\alpha$ ), oznaka ATC: L04AB06

Zdravilo Gotenfia 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- $\alpha$ , kar preprečuje vezavo TNF- $\alpha$  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- $\alpha$ . *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- $\alpha$  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  $\geq 18$  let, ki so jim postavili diagnozo zmerno do močno aktivnega revmatoidnega artritisa po kriterijih Ameriškega združenja za revmatologijo (ACR - 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/ali 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 (HAQ - Health Assessment Questionnaire) 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<br>aktiven RA kljub prejemanju<br>metotreksata |                                | GO-AFTER<br>aktiven RA, ki je bil pred tem<br>zdravljen z enim ali več<br>zaviralci TNF |                    | GO-BEFORE<br>aktiven RA, predhodno še<br>nezdravljen z MTX |                                |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                             | placebo<br>+<br>MTX                                       | golimumab<br>50 mg<br>+<br>MTX | placebo                                                                                 | golimumab<br>50 mg | placebo<br>+<br>MTX                                        | golimumab<br>50 mg<br>+<br>MTX |
| n <sup>a</sup>                                              | 133                                                       | 89                             | 150                                                                                     | 147                | 160                                                        | 159                            |
| <b>Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov</b> |                                                           |                                |                                                                                         |                    |                                                            |                                |
| <b>ACR 20</b>                                               |                                                           |                                |                                                                                         |                    |                                                            |                                |
| 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 %                           |
| <b>ACR 50</b>                                               |                                                           |                                |                                                                                         |                    |                                                            |                                |
| 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 %                           |
| <b>ACR 70</b>                                               |                                                           |                                |                                                                                         |                    |                                                            |                                |
| 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 %                           |

<sup>a</sup> 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 (DAS 28 - Disease Activity Scale) 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 opažali 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) opažali 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  $\leq 0$  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 opažali 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**

|                                     | <b>placebo + MTX</b> | <b>golimumab 50 mg + MTX</b> |
|-------------------------------------|----------------------|------------------------------|
| <b>n<sup>a</sup></b>                | <b>160</b>           | <b>159</b>                   |
| <b>Skupni rezultat</b>              |                      |                              |
| Začetna vrednost                    | 19,7 (35,4)          | 18,7 (32,4)                  |
| Sprememba glede na začetno vrednost | 1,4 (4,6)            | 0,7 (5,2)*                   |
| <b>Rezultat za erozije</b>          |                      |                              |
| Začetna vrednost                    | 11,3 (18,6)          | 10,8 (17,4)                  |
| Sprememba glede na začetno vrednost | 0,7 (2,8)            | 0,5 (2,1)                    |
| <b>Rezultat JSN</b>                 |                      |                              |
| Začetna vrednost                    | 8,4 (17,8)           | 7,9 (16,1)                   |
| Sprememba glede na začetno vrednost | 0,6 (2,3)            | 0,2 (2,0)**                  |

<sup>a</sup> 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 ( $\geq 3$  oteklimi sklepi in  $\geq 3$  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 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 ( $\leq 25$  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<br>50 mg* |
|-------------------------------------------------------------|------------|---------------------|
| n <sup>a</sup>                                              | 113        | 146                 |
| <b>Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov</b> |            |                     |
| <b>ACR 20</b>                                               |            |                     |
| 14. teden                                                   | <b>9 %</b> | <b>51 %</b>         |
| 24. teden                                                   | 12 %       | 52 %                |
| <b>ACR 50</b>                                               |            |                     |
| 14. teden                                                   | 2 %        | 30 %                |
| 24. teden                                                   | 4 %        | 32 %                |

|                                        |     |      |
|----------------------------------------|-----|------|
| <b>ACR 70</b>                          |     |      |
| 14. teden                              | 1 % | 12 % |
| 24. teden                              | 1 % | 19 % |
| <b>PASI<sup>b</sup> 75<sup>c</sup></b> |     |      |
| 14. teden                              | 3 % | 40 % |
| 24. teden                              | 1 % | 56 % |

\*  $p < 0,05$  za vse primerjave

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> *Indeks površine psoriaze in jakosti bolezni (PASI)*

<sup>c</sup> Na podlagi podskupine bolnikov z  $\geq 3$  % prizadete telesne površine (BSA) na začetku študije, 79 bolnikov (69,9 %) v skupini za prejetje placeba in 109 (74,3 %) v skupini za prejetje zdravila golimumab 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

#### 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)  $\geq 4$  in VAS za skupno jakost bolečin v hrbtu  $\geq 4$  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 (ASAS - Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) 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 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<br>50 mg* |
|-------------------------------------------------------------|---------|---------------------|
| n <sup>a</sup>                                              | 78      | 138                 |
| <b>Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov</b> |         |                     |
| <b>ASAS 20</b>                                              |         |                     |
| 14. teden                                                   | 22 %    | 59 %                |
| 24. teden                                                   | 23 %    | 56 %                |
| <b>ASAS 40</b>                                              |         |                     |
| 14. teden                                                   | 15 %    | 45 %                |
| 24. teden                                                   | 15 %    | 44 %                |
| <b>ASAS 5/6</b>                                             |         |                     |
| 14. teden                                                   | 8 %     | 50 %                |
| 24. teden                                                   | 13 %    | 49 %                |

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

<sup>a</sup> 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 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 opazili od 24. do 256. tedna.

## GO-AHEAD

Varnost in učinkovitost zdravila 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  $\geq 4$  in oceno vseh bolečin v hrbtu na vizualni analogni skali (VAS)  $\geq 4$ , 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 (AT - All Treated, N = 197) in populacijo z objektivnimi znaki vnetja (OSI - Objective Signs of Inflammation, 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 50 mg | placebo                                      | golimumab 50 mg |
| n <sup>a</sup>                                                                 | 100                              | 97              | 80                                           | 78              |
| <b>Odzivni, % bolnikov</b>                                                     |                                  |                 |                                              |                 |
| 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 <sup>b</sup> < 1,3                                                     | 13 %                             | 33 %*           | 16 %                                         | 35 %*           |
| BASDAI 50                                                                      | 30 %                             | 58 %**          | 29 %                                         | 59 %**          |
| <b>Zavrto vnetje v sakroiliakalnih (SI) sklepih, merjeno z MRI</b>             |                                  |                 |                                              |                 |
|                                                                                | placebo                          | golimumab 50 mg | placebo                                      | golimumab 50 mg |
| n <sup>c</sup>                                                                 | 87                               | 74              | 69                                           | 61              |
| Povprečna sprememba seštevka SPARCC <sup>d</sup> MRI v sakroiliakalnih sklepih | -0,9                             | -5,3**          | -1,2                                         | -6,4**          |

<sup>a</sup> n odraža randomizirane in zdravljene bolnike

<sup>b</sup> 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)

<sup>c</sup> n pomeni število bolnikov s podatki MRI v izhodišču in 16. tednu

<sup>d</sup> 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 zdravilom Gotenfia 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 opažali tekom prvega ocenjevanja (4. teden) po prvi

uporabi zdravila Gotenfia. Rezultat SPARCC, merjen z MRI, je v 16. tednu pokazal statistično značilno zmanjšanje vnetja SI sklepov pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Gotenfia 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 zdravilom Gotenfia 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 obkraj 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<sup>a</sup>**  
**Populacija celotnega nabora za analizo (2. obdobje – dvojno slepo)**

| Zdravljenje          | n/N   | %    | Razlika v % v primerjavi s placebom |                         |
|----------------------|-------|------|-------------------------------------|-------------------------|
|                      |       |      | Ocena (95 % IZ) <sup>b</sup>        | Vrednost p <sup>b</sup> |
| 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.

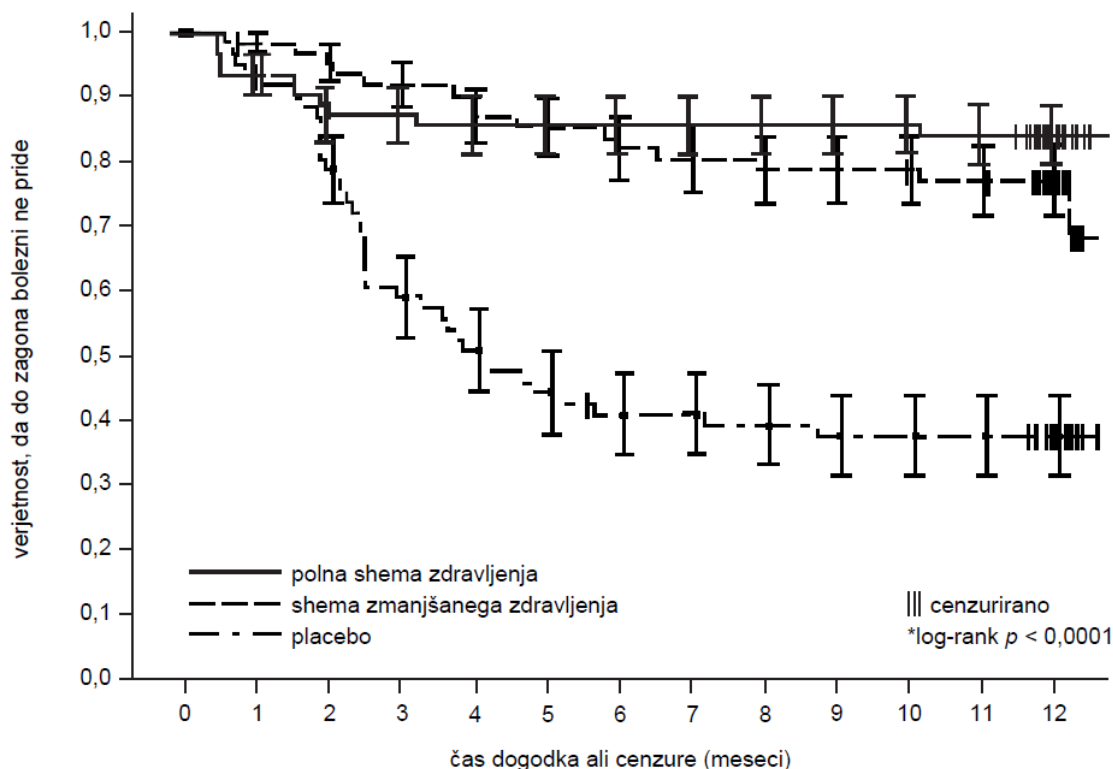
- <sup>a</sup> Opredeljeno kot ocena ASDAS, ki je na 2 zaporednih obiskih znašala obakrat absolutno  $\geq 2,1$  ali pa je bila po prenehanju zdravljenja za  $\geq 1,1$  večja kot 10. mesec (23. obisk).
- <sup>b</sup> Stopnja napake tipa I zaradi primerjave več zdravljenj (GLM (Generalized linear models) 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  $\leq 6$  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  $\leq 6$  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  $\geq 2$  ali  $\geq 50$  % 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 kontroliranih 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  $\geq 2$ ), 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<br>N = 251              | golimumab<br>200/100 mg<br>N = 253 |                                |
| Odstotek bolnikov                                                                           |                                 |                                    |                                |
| Bolniki s kliničnim odzivom v 6. tednu <sup>a</sup>                                         | 30 %                            | 51 %**                             |                                |
| Bolniki v klinični remisiji v 6. tednu <sup>b</sup>                                         | 6 %                             | 18 %**                             |                                |
| Bolniki s celjenjem sluznice v 6. tednu <sup>c</sup>                                        | 29 %                            | 42 %*                              |                                |
| PURSUIT-Maintenance                                                                         |                                 |                                    |                                |
|                                                                                             | placebo <sup>d</sup><br>N = 154 | golimumab<br>50 mg<br>N = 151      | golimumab<br>100 mg<br>N = 151 |
| Odstotek bolnikov                                                                           |                                 |                                    |                                |
| Vzdrževanje odziva (bolniki s kliničnim odzivom do 54. tedna) <sup>e</sup>                  | 31 %                            | 47 %*                              | 50 %**                         |
| Trajna remisija (bolniki v klinični remisiji tako v 30. tednu kot v 54. tednu) <sup>f</sup> | 16 %                            | 23 % <sup>g</sup>                  | 28 %*                          |

---

N = število bolnikov

\*\*\*  $p \leq 0,001$

\*  $p \leq 0,01$

- a Opredeljeno kot zmanjšanje ocene Mayo za  $\geq 30\%$  in  $\geq 3$  točke v primerjavi z izhodiščem ob hkratnem zmanjšanju ocene rektalne krvavitve za  $\geq 1$  ali ob hkratni oceni rektalne krvavitve 0 ali 1.
- b Opredeljeno kot ocena Mayo  $\leq 2$  točki in nobena posamezna ocena  $> 1$
- c Opredeljeno kot 0 ali 1 na endoskopskem delu ocene Mayo.
- d Samo indukcija z golimumabom.
- e Aktivnost UK so ocenili z oceno Mayo na 4 tedne (izginotje odziva so potrdili endoskopsko). Zato je bolnik, ki je ohranil odziv, imel kontinuirano klinični odgovor 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 izginotja 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 (znižanje za  $\geq 3$  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 golimumab v primerjavi z izhodiščem značilno izboljšalo kakovost življenja, merjeno s spremembo za bolezen specifične mere, vprašalnika IBDQ. 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 je prejelo 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 bilo opaziti očitne povezave med nastankom protiteles in učinkovitostjo. Prisotnost protiteles proti golimumabu lahko poveča možnost za reakcijo na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.8).

### *Pediatrična populacija*

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje golimumab, za eno ali več skupin pediatrične populacije z ulceroznim kolitisom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 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  $12 \pm 3$  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 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  $TNF\alpha$ , 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**

L-histidin  
L-histidinijev klorid monohidrat  
trehaloza  
polisorbat 80 (E 433)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V primeru pomanjkanja 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 Gotenfia se lahko shranjuje pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 15 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjenega na škatli. Novi datum izteka roka uporabnosti je treba napisati na škatlo (do 15 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika).

Ko se zdravilo Gotenfia enkrat shranjuje na sobni temperaturi, se ga ne sme vrniti nazaj v hladilnik. Zdravilo Gotenfia je treba zavreči, če se ga ne uporabi znotraj 15 dni shranjevanja na sobni temperaturi.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

### Gotenfia 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa 1) s pritrjeno iglo (iz nerjavečega jekla) in ščitnikom igle (iz gume, ki vsebuje lateks). Zdravilo Gotenfia je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo oziroma 3 napolnjene injekcijske brizge. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Zdravilo Gotenfia 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 Gotenfia, da bo brizga dosegla sobno temperaturo. Brizge se ne sme stresati. Raztopina je bistra do rahlo opalescentna ter brezbarvna do svetlo rumena. Zdravila Gotenfia se ne sme uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali vsebuje vidne tuje delce. Obsežna navodila za pripravo in dajanje zdravila Gotenfia v napolnjeni injekcijski brizgi so podana v navodilu za uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Nemčija

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

EU/1/25/2009/003 [1 napolnjena injekcijska brizga]  
EU/1/25/2009/004 [3 napolnjene injekcijske brizge]

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

## **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 BIOLOŠKE UČINKOVINE IN  
PROIZVAJALEC , ODGOVOREN 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 BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Nemčija

## **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.

**Kartica za bolnika** mora vsebovati naslednja pomembna sporočila:

- Opomnik za bolnike, da morajo pokazati kartico za bolnika vsem zdravstvenim delavcem, ki sodelujejo pri zdravljenju (tudi v nujnih stanjih) ter sporočilo za zdravstvene delavce, da bolnik uporablja zdravilo Gotenfia.
- Navedbo glede potrebnega beleženja imena ter številke serije zdravila.
- Prostor za beleženje vrste, datuma in rezultata presejalnih testov na TB.
- Da lahko zdravljenje z zdravilom Gotenfia zveča tveganje za resne okužbe, oportunistične okužbe, tuberkulozo, reaktivacijo hepatitisa B in prebijajočo (*breakthrough*) okužbo po prejemu živega cepiva pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni golimumabu; in kdaj poiskati zdravniško pomoč.
- Kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravilo.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO****1. IME ZDRAVILA**

Gotenfia 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**

L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, trehaloza, polisorbit 80 (E433), voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1 napolnjena injekcijska brizga

3 napolnjene injekcijske brizge

**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**

Ščitnik igle vsebuje lateksno gumo. 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 15 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**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/25/2009/001 [1 napolnjena injekcijska brizga]  
EU/1/25/2009/002 [3 napolnjene injekcijske brizge]

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Gotenfia 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**

Gotenfia 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**

50 mg/0,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO****1. IME ZDRAVILA**

Gotenfia 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**

L- histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, trehaloza, polisorbat 80 (E433), voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
1 napolnjena injekcijska brizga  
3 napolnjene injekcijske brizge

**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**

Ščitnik igle vsebuje lateksno gumo. 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 15 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**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/25/2009/003 [1 napolnjena injekcijska brizga]  
EU/1/25/2009/004 [3 napolnjene injekcijske brizge]

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Gotenfia 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**

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>NALEPKA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE</b> |
|------------------------------------------|

Gotenfia 100 mg injekcija  
golimumab  
s.c.

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. POSTOPEK UPORABE</b> |
|----------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA</b> |
|--------------------------------------------------|

EXP

|                           |
|---------------------------|
| <b>4. ŠTEVILKA SERIJE</b> |
|---------------------------|

Lot

|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| <b>5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT</b> |
|-------------------------------------------------------------------|

100 mg/1 ml

|                         |
|-------------------------|
| <b>6. DRUGI PODATKI</b> |
|-------------------------|

**Kartica za bolnika za zdravilo Gotenfia  
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 navodilo za uporabo, kako poročati o neželenih učinkih.

Ta kartica vsebuje pomembne podatke o varnosti, ki jih morate upoštevati pred in med zdravljenjem z zdravilom Gotenfia.

Kartico pokažite vsem zdravnikom, ki sodelujejo pri vašem zdravljenju.

**1. Okužbe**

V času zdravljenja z zdravilom Gotenfia 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 Gotenfia:**

- Zdravniku povejte, če imate okužbo. Zdravila Gotenfia 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 kadar koli 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 \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_  
Preiskava \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_  
Rezultat \_\_\_\_\_ Rezultat \_\_\_\_\_
- Zdravniku povejte, če veste ali sumite, da ste prenašalec virusa hepatitisa B.

**1.2 Med in po zdravljenju z zdravilom Gotenfia:**

- 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 Gotenfia, 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 Gotenfia, 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 Gotenfia**

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 Gotenfia, ker se lahko neželeni učinki zdravila pojavijo še dolgo časa po prejemu zadnjega odmerka.
- Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite priloženo navodilo za uporabo.

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Gotenfia 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 Gotenfia.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Gotenfia in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Gotenfia
3. Kako uporabljati zdravilo Gotenfia
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Gotenfia
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Gotenfia in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Gotenfia vsebuje učinkovino golimumab.

Zdravilo Gotenfia 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 Gotenfia uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa.

Zdravilo Gotenfia deluje tako, da zavira delovanje beljakovine, imenovane tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- $\alpha$ ). 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 Gotenfia, 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 Gotenfia:

- 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 Gotenfia:

- 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 Gotenfia.

### **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 Gotenfia v kombinaciji z metotreksatom.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Gotenfia**

### **NE uporabljajte zdravila Gotenfia**

- če ste alergični 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 Gotenfia posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Gotenfia 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 Gotenfia. 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 Gotenfia 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 golimumabom, 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 Gotenfia.

### *Virus hepatitisa B (HBV)*

- Preden dobite zdravilo Gotenfia, 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 Gotenfia, 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 Gotenfia, zdravnika obvestite, če ste kdaj imeli limfom (vrsto krvnega raka) ali kakršno koli drugo vrsto raka.

- Med uporabo zdravila Gotenfia ali drugih zaviralcev TNF se pri vas lahko poveča tveganje za nastanek limfoma ali druge vrste raka.
- Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritismom 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 golimumabom, 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 Gotenfia, 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 odreenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa. Zdravnik bo presodil, ali lahko prejmete zdravilo Gotenfia.

### 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 Gotenfia, 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 Gotenfia posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### Cepljenja

Posvetujte se z zdravnikom, če ste bili ali morate biti cepljeni.

- Med uporabo zdravila Gotenfia ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.
- Določena cepljenja lahko povzročijo okužbe. Če ste zdravilo Gotenfia prejemali 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 Gotenfia, 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 Gotenfia opravi vsa potrebna cepljenja.

### 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 Gotenfia 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 Gotenfia.

### **Otroci**

Golimumab 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 Gotenfia**

- 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, poliartrikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, neradiografskega aksialnega spondiloartritisa ali ulceroznega kolitisa.

- Zdravila Gotenfia 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 Gotenfia ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Gotenfia posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Nosečnost in dojenje**

Pred uporabo zdravila Gotenfia se posvetujte z zdravnikom:

- če ste noseči ali načrtujete nosečnost med uporabo zdravila Gotenfia. Obstaja malo podatkov o učinkih tega zdravila pri nosečnicah. Med zdravljenjem z zdravilom Gotenfia ne smete zanositi, zato morate med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po zadnji injekciji zdravila Gotenfia uporabljati zanesljivo kontracepcijsko zaščito. Zdravilo Gotenfia smete uporabljati med nosečnostjo le, če je za vas nujno potrebno.
- preden lahko začnete dojiti, mora od zdravljenja z zdravilom Gotenfia miniti vsaj 6 mesecev. Če boste začeli prejemati zdravilo Gotenfia, morate nehati dojiti.
- če ste prejeli zdravilo Gotenfia 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 Gotenfia (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**

Golimumab ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in uporabe orodij ali strojev. Med uporabo zdravila Gotenfia se lahko vseeno pojavi omotica. Če se vam to zgodi, ne vozite ali uporabljajte orodij ali strojev.

### **Zdravilo Gotenfia vsebuje lateks in polisorbat 80**

#### Občutljivost za lateks

Del napolnjene injekcijske brizge, ščitnik igle, vsebuje lateks. Ker lahko lateks povzroči hude alergijske reakcije, se pred uporabo zdravila Gotenfia posvetujte z zdravnikom, če ste vi ali vaš skrbnik alergični na lateks.

#### Zdravilo Gotenfia vsebuje polisorbat 80

To zdravilo vsebuje 0,1 mg polisorbata 80 v enem 50 mg (0,5 ml) odmerku. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok kakšne znane alergije.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Gotenfia**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Koliko zdravila Gotenfia uporabimo**

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom ter neradiografskim aksialnim spondiloartritisom:

- Priporočen 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 Gotenfia.
  - 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. Zdravnik vam bo povedal, kakšen je pravilni odmerek, ki ga morate uporabljati.
- Pred četrtem odmerkom se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo presodil, ali naj nadaljujete zdravljenje z zdravilom Gotenfia.

Ulcerozni kolitis

- 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 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 (vsebino 2 napolnjenih injekcijskih brizg), odvisno od tega, kako dobro deluje zdravilo Gotenfia pri vas.</li> <li>• Pri bolnikih, ki tehtajo 80 kg ali več, 100 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih brizg) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne</li> </ul> |

### Kako se daje zdravilo Gotenfia

- Zdravilo Gotenfia je treba injicirati pod kožo (subkutano).
- Sprva vam bo zdravilo Gotenfia lahko injiciral zdravnik ali medicinska sestra. Vendar se lahko skupaj z zdravnikom odločite, da si boste zdravilo Gotenfia injicirali sami. V tem primeru boste deležni usposabljanja o tem, kako injicirati zdravilo Gotenfia.

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 Gotenfia, kot bi smeli

Če ste uporabili ali dobili preveč zdravila Gotenfia (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 Gotenfia

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Gotenfia 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 Gotenfia

Če razmišljate, da bi prenehali uporabljati zdravilo Gotenfia, 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 Gotenfia:

- **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 golimumaba.
- **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 golimumaba 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 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 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** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- 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 Gotenfia**

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 15 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjenega na škatli. Na škatlo napišite novi datum izteka roka uporabnosti, ki vključuje dan/mesec/leto (do 15 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, natisnjenega 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 s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Gotenfia**

- Učinkovina je golimumab. Ena 0,5 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg golimumaba.
- Druge sestavine zdravila so L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, trehaloza, polisorbit 80 (E 433) in voda za injekcije. Za več informacij glede polisorbata 80 glejte poglavje 2.

### **Izgled zdravila Gotenfia in vsebina pakiranja**

Zdravilo Gotenfia je na voljo kot raztopina za injiciranje v obliki napolnjenih injekcijskih brizg za enkratno uporabo.

Zdravilo Gotenfia je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 3 napolnjene injekcijske brizge.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do svetlo rumena. Zdravila Gotenfia ne smete uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali če so v njej vidni tuji delci.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**  
EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

**Lietuva**  
UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**България**  
STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

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

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

**Magyarország**  
STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +372 53072153

**Ελλάδα**

STADA Arzneimittel AG  
Tel: +30 2106664667

**España**

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

**France**

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics  
Tél: +33 146948686

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +371 28016404

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

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

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

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

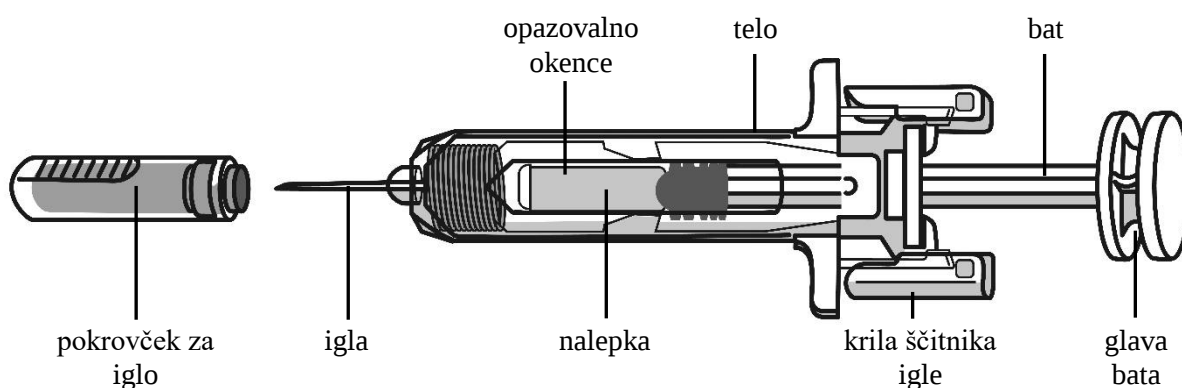
## NAVODILA ZA DAJANJE

**Če si želite sami injicirati zdravilo Gotenfia, vas mora zdravstveni delavec poučiti, kako si pravilno pripravite in daste 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 telo napolnjene injekcijske brizge.**

- Napolnjene injekcijske brizge ne smete držati za glavo bata, sam bat, krila ščitnika igle 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**

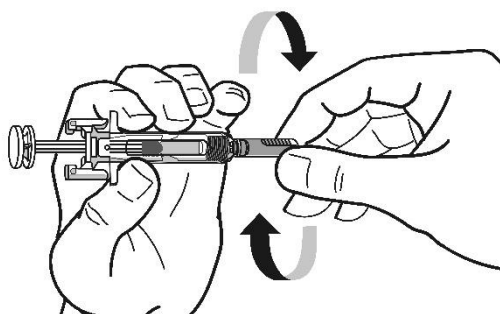
Preverite napolnjene injekcijske brizge, da se prepričate,

- 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.
- Preverite rok uporabnosti zdravila (označeno z "EXP") na nalepki, tako da pogledate skozi opazovalno okence, ki se nahaja na telesu napolnjene injekcijske brizge.
- Če rok uporabnosti zdravila ni viden v okencu, držite napolnjeno injekcijsko brizgo za telo in obračajte pokrovček igle, da se bo položaj okenca poravnal z natisnjenim rokom uporabnosti zdravila.

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 za iglo.

**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.

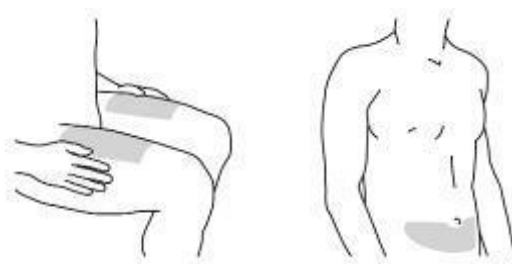
**Preverite tekočino v napolnjeni injekcijski brizgi**

- Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za telo, 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 ter brezbarvna do svetlo rumena.
- Če skozi okence ne morete videti tekočine, držite napolnjeno injekcijsko brizgo za telo 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)**

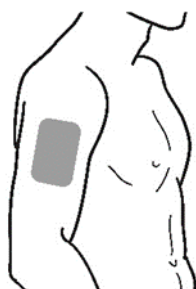
- Zdravilo si običajno injicirate v sprednji srednji del stegna.
- Za injiciranje lahko uporabite tudi spodnji del trebuha (abdomna) pod popkom, razen približno 5 cm širokega dela tik pod popkom.
- Zdravila si ne injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela, luskasta ali zatrdela 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 nadlakti.
- 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.

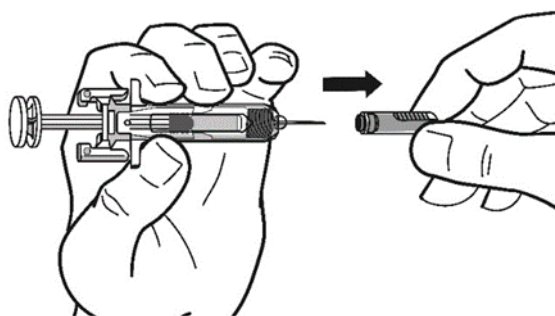
Med snemanjem pokrovčka igle se ne smete dotakniti bata.

#### **Snemite pokrovček igle (slika 5)**

- Ko ste pripravljeni za injiciranje zdravila, držite telo 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.



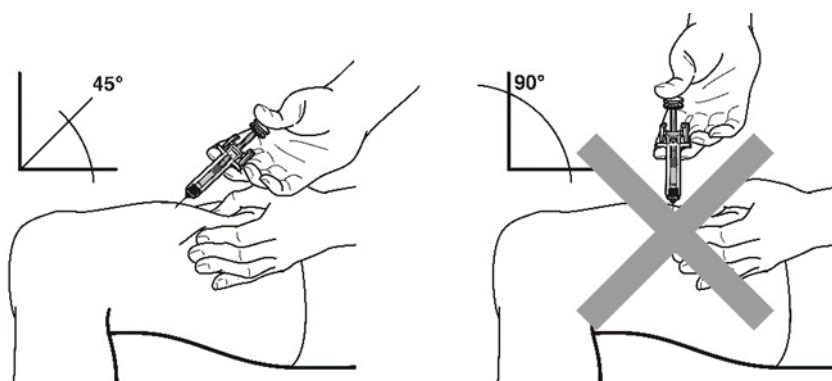
Slika 5

### **Postavite napolnjeno injekcijsko brizgo v položaj za injiciranje**

- Telo 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.

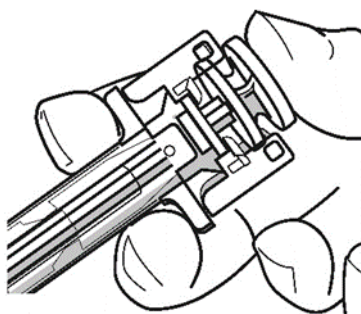
### **Injicirajte zdravilo**

- 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).



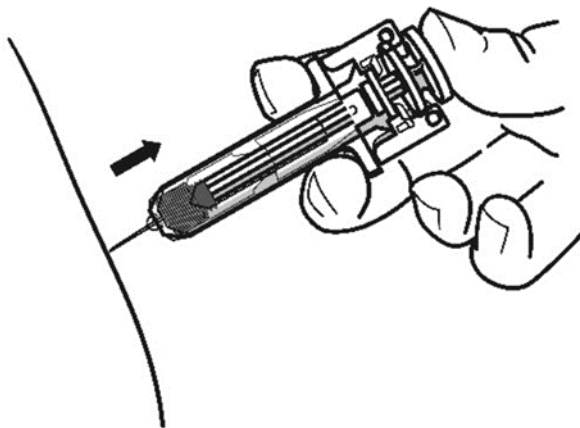
Slika 6

- Vbrizgajte vso količino zdravila s pritiskom bata noter, da boste glavo bata potisnili vse do predela med krilci ščitnika igle (glejte sliko 7).



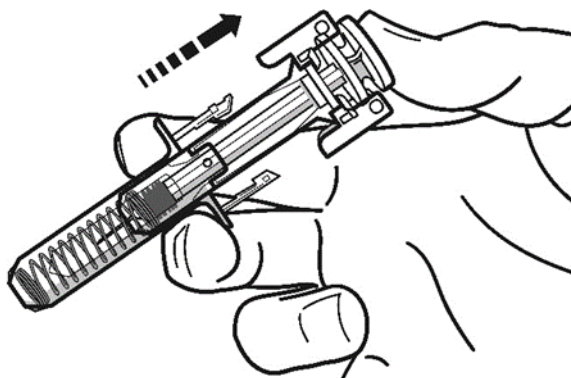
Slika 7

- Z batom potisnjenim noter do konca še naprej ohranite pritisk na glavo bata in ob tem izvlecite iglo iz kože ter spustite kožno gubo (glejte sliko 8).



Slika 8

- Počasi snemite palec z glave bata, da se bo prazna napolnjena injekcijska brizga pomaknila navzgor, dokler ne bo vsa igla prekrita s ščitnikom igle, kakor je prikazano na sliki 9:



Slika 9

#### 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 10)**

- Napolnjeno injekcijsko brizgo takoj odvrzite v posodo za odlaganje ostrih odpadkov. To posodo morate zavreči 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 10

## Navodilo za uporabo

### Gotenfia 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 Gotenfia.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Gotenfia in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Gotenfia
3. Kako uporabljati zdravilo Gotenfia
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Gotenfia
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Gotenfia in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Gotenfia vsebuje učinkovino golimumab.

Zdravilo Gotenfia 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 Gotenfia deluje tako, da zavira delovanje beljakovine, imenovane tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- $\alpha$ ). 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 Gotenfia, 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 Gotenfia:

- 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 Gotenfia:

- 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 Gotenfia.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Gotenfia**

### **NE uporabljajte zdravila Gotenfia**

- če ste alergični 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 Gotenfia posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Gotenfia 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 Gotenfia. 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 Gotenfia 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 golimumabom, 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 Gotenfia.

#### *Virus hepatitisa B (HBV)*

- Preden dobite zdravilo Gotenfia, 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 Gotenfia, 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 Gotenfia, zdravnika obvestite, če ste kdaj imeli limfom (vrsto krvnega raka) ali kakršno koli drugo vrsto raka.

- Med uporabo zdravila Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 golimumabom, 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 Gotenfia, 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 Gotenfia.

#### 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 Gotenfia, 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 Gotenfia posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### Cepjenja

Posvetujte se z zdravnikom, če ste bili ali morate biti cepljeni.

- Med uporabo zdravila Gotenfia ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.
- Določena cepjenja lahko povzročijo okužbe. Če ste zdravilo Gotenfia 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 Gotenfia, 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 Gotenfia 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 Gotenfia.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Gotenfia 100 mg ni priporočljivo za otroke in mladostnike (mlajše od 18 let).

### **Druga zdravila in zdravilo Gotenfia**

- 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 Gotenfia 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 Gotenfia ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Gotenfia posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## Nosečnost in dojenje

Pred uporabo zdravila Gotenfia se posvetujte z zdravnikom:

- če ste noseči ali načrtujete nosečnost med uporabo zdravila Gotenfia. Obstaja malo podatkov o učinkih tega zdravila pri nosečnicah. Med zdravljenjem z zdravilom Gotenfia ne smete zanositi, zato morate med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po zadnji injekciji zdravila Gotenfia uporabljati zanesljivo kontracepcijsko zaščito. Zdravilo Gotenfia smete uporabljati med nosečnostjo le, če je za vas nujno potrebno.
- preden lahko začnete dojit, mora od zdravljenja z zdravilom Gotenfia miniti vsaj 6 mesecev. Če boste začeli prejemati zdravilo Gotenfia, morate nehati dojit.
- če ste prejeli zdravilo Gotenfia 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 Gotenfia (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 Gotenfia ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in uporabe orodij ali strojev. Med uporabo zdravila Gotenfia se lahko vseeno pojavi omotica. Če se vam to zgodi, ne vozite ali uporabljajte orodij ali strojev.

## Zdravilo Gotenfia vsebuje lateks in polisorbat 80

### Občutljivost za lateks

Del napolnjene injekcijske brizge, ščitnik igle, vsebuje lateks. Ker lahko lateks povzroči hude alergijske reakcije, se pred uporabo zdravila Gotenfia posvetujte z zdravnikom, če ste vi ali vaš skrbnik alergični na lateks.

### Zdravilo Gotenfia vsebuje polisorbat 80

To zdravilo vsebuje 0,2 mg polisorbata 80 v enem 100 mg (1 ml) odmerku. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakšne znane alergije.

## 3. Kako uporabljati zdravilo Gotenfia

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Koliko zdravila Gotenfia 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 Gotenfia.
  - Če tehtate več kot 100 kg, vam bo zdravnik morda povečal odmerek na 100 mg (vsebinsa 1 napolnjene injekcijske brizge) 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 (vsebinsa 2 napolnjenih injekcijskih brizg), ki mu sledi 100 mg (vsebinsa 1 napolnjene injekcijske brizge) 2 tedna kasneje. |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vzdrževalno zdravljenje | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 80 kg, 50 mg (za ta odmerek je treba uporabiti 50 mg 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 Gotenfia pri vas.</li> <li>Pri bolnikih, ki tehtajo 80 kg ali več, 100 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne</li> </ul> |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Kako se daje zdravilo Gotenfia

- Zdravilo Gotenfia je treba injicirati pod kožo (subkutano).
- Sprva vam bo zdravilo Gotenfia lahko injiciral zdravnik ali medicinska sestra. Vendar se lahko skupaj z zdravnikom odločite, da si boste zdravilo Gotenfia injicirali sami. V tem primeru boste deležni usposabljanja o tem, kako injicirati zdravilo Gotenfia.

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 Gotenfia, kot bi smeli

Če ste uporabili ali dobili preveč zdravila Gotenfia (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 Gotenfia

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Gotenfia 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 Gotenfia

Če razmišljate, da bi prenehali uporabljati zdravilo Gotenfia, 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 Gotenfia:

- 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 golimumaba.

- **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 golimumaba 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 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** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- 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 Gotenfia**

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 15 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjenega na škatli. Na škatlo napišite novi datum izteka roka uporabnosti, ki vključuje dan/mesec/leto (do 15 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika). Če je zdravilo doseglo sobno temperaturo, ga ne vračajte v hladilnik. To zdravilo zavržite, če ga ne uporabite do novega datuma izteka roka uporabnosti ali datuma izteka roka uporabnosti, natisnjenega 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 s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Gotenfia

- Učinkovina je golimumab. Ena 1 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mg golimumaba.
- Druge sestavine zdravila so L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, trehaloza polisorbit 80 (E 433) in voda za injekcije. Za več informacij glede polisorbita 80 glejte poglavje 2.

### Izgled zdravila Gotenfia in vsebina pakiranja

Zdravilo Gotenfia je na voljo kot raztopina za injiciranje v obliki napolnjenih injekcijskih brizg za enkratno uporabo.

Zdravilo Gotenfia je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 3 napolnjene injekcijske brizge.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do svetlo rumena. Zdravila Gotenfia ne smete uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali če so v njej vidni tuji delci.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 24797878

#### **Lietuva**

UAB „STADA Baltics“

Tel: +370 52603926

#### **България**

STADA Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29624626

#### **Luxembourg/Luxemburg**

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 24797878

#### **Česká republika**

STADA PHARMA CZ s.r.o.

Tel: +420 257888111

#### **Magyarország**

STADA Hungary Kft

Tel.: +36 18009747

#### **Danmark**

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

#### **Malta**

Pharma.MT Ltd

Tel: +356 21337008

#### **Deutschland**

STADAPHARM GmbH

Tel: +49 61016030

#### **Nederland**

Centrafarm B.V.

Tel.: +31 765081000

#### **Eesti**

UAB „STADA Baltics“

Tel: +372 53072153

#### **Norge**

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

#### **Ελλάδα**

STADA Arzneimittel AG

Tel: +30 2106664667

#### **Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH

Tel: +43 136785850

**España**

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

**France**

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics  
Tél: +33 146948686

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +371 28016404

**Polska**

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

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

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

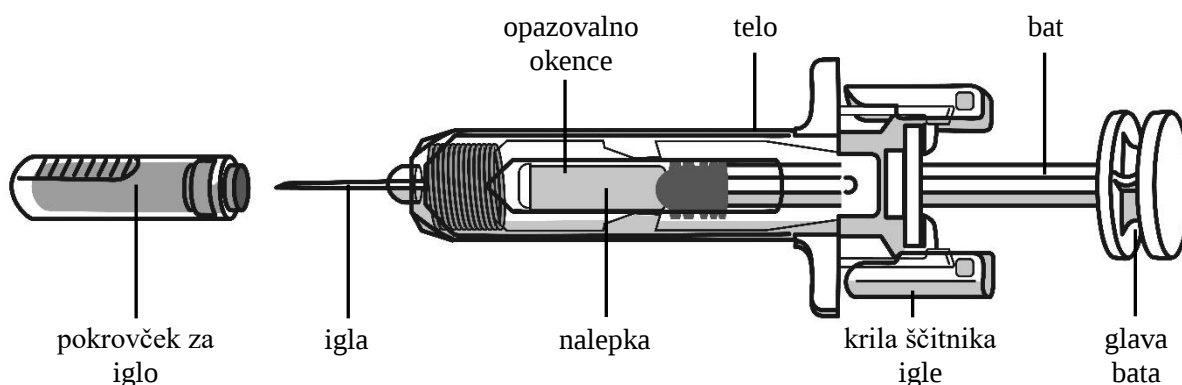
## NAVODILA ZA DAJANJE

Če si želite sami injicirati zdravilo Gotenfia, 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 telo.**

- Napolnjene injekcijske brizge ne smete držati za glavo bata, sam bat, krila ščitnika igle 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**

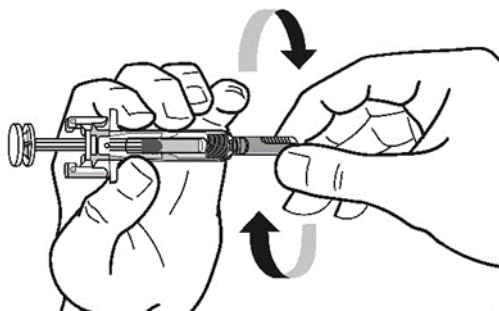
Preverite napolnjene injekcijske brizge, da se prepričate,

- da sta število napolnjenih injekcijskih brizg in jakost pravilna.
  - Če je vaš odmerek 100 mg, boste prejeli eno 100 mg napolnjeno injekcijsko brizgo.
  - Če je vaš odmerek 200 mg, boste dobili dve 100 mg napolnjeni injekcijski brizgi in si boste morali dati dve injekciji. Izberite 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.
- Preverite rok uporabnosti zdravila (označeno z "EXP") na nalepki, tako da pogledate skozi opazovalno okence, ki se nahaja na telesu napolnjene injekcijske brizge.
- Če rok uporabnosti zdravila ni viden v okencu, držite napolnjeno injekcijsko brizgo za telo in obračajte pokrovček igle, da se bo položaj okenca poravnal z natisnjenim rokom uporabnosti zdravila.

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 za iglo.

**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.

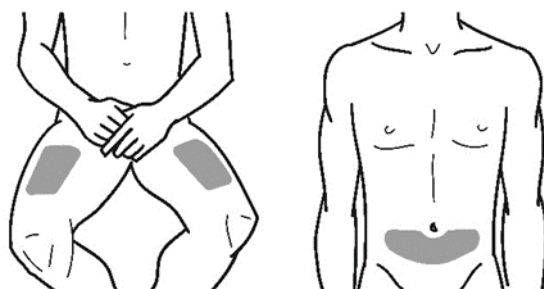
**Preverite tekočino v napolnjeni injekcijski brizgi**

- Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za telo, 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 ter brezbarvna do svetlo rumena.
- Če skozi okence ne morete videti tekočine, držite napolnjeno injekcijsko brizgo za telo 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)**

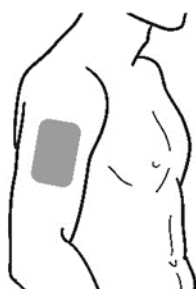
- Zdravilo si običajno injicirate v sprednji srednji del stegna.
- Za injiciranje lahko uporabite tudi spodnji del trebuha (abdomna) pod popkom, razen približno 5 cm širokega dela tik pod popkom.
- Zdravila si ne injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela, luskasta ali zatrdela 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 nadlakti.
- 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.

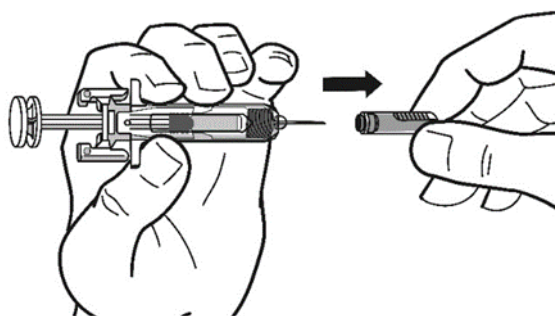
Med snemanjem pokrovčka igle se ne smete dotakniti bata.

#### **Snemite pokrovček igle (slika 5)**

- Ko ste pripravljeni za injiciranje zdravila, držite telo 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.



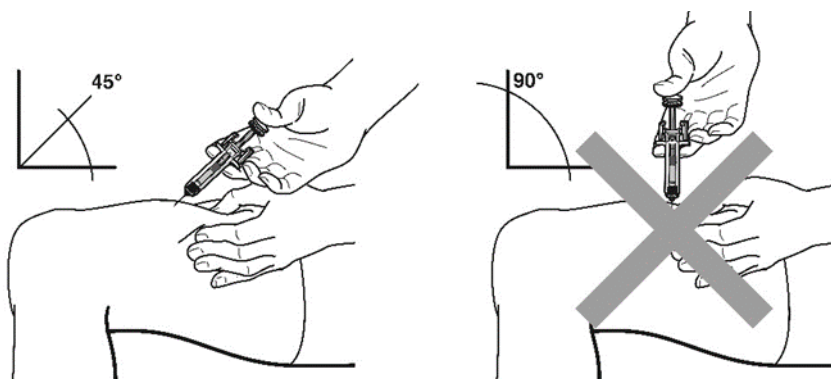
Slika 5

### **Postavite napolnjeno injekcijsko brizgo v položaj za injiciranje**

- Telo 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.

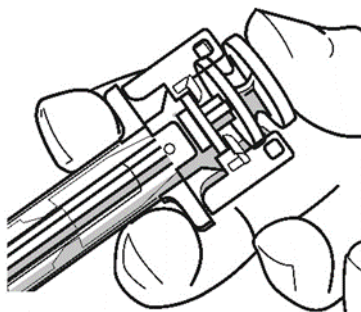
### **Injicirajte zdravilo**

- 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).



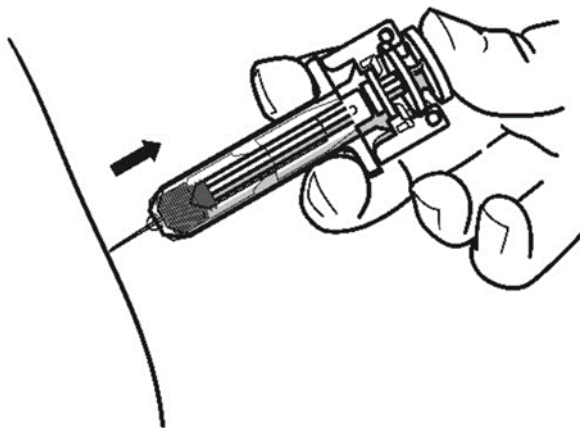
Slika 6

- Vbrizgajte vso količino zdravila s pritiskom bata noter, da boste glavo bata potisnili vse do predela med krilci ščitnika igle (glejte sliko 7).



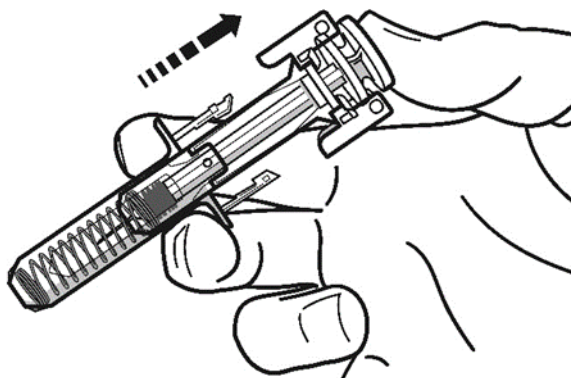
Slika 7

- Z batom potisnjenim noter do konca še naprej ohranite pritisk na glavo bata in ob tem izvlecite iglo iz kože ter spustite kožno gubo (glejte sliko 8).



Slika 8

- Počasi snemite palec z glave bata, da se bo prazna napolnjena injekcijska brizga pomaknila navzgor, dokler ne bo vsa igla prekrita s ščitnikom igle, kakor je prikazano na sliki 9:



Slika 9

#### 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 10)**

- Napolnjeno injekcijsko brizgo takoj odvrzite v posodo za odlaganje ostrih odpadkov. To posodo morate zavreči 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 10