

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gotenfia 50 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 0,5 ml förfylld spruta innehåller 50 mg golimumab*.

* Human IgG1κ monoklonal antikropp framställd i en ovarial cellinje från kinesisk hamster (CHO-cellinje) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml innehåller 0,2 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta (injektionsvätska)

Lösningen är klar till svagt opalskimrande och färglös till ljusgul.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit (RA)

Gotenfia, i kombination med metotrexat (MTX), är avsett för:

- behandling av måttlig till svår, aktiv reumatoid artrit hos vuxna när svaret på sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD), inklusive MTX, har varit otillräckligt.
- behandling av svår, aktiv och progredierande reumatoid artrit hos vuxna som inte tidigare behandlats med MTX.

Golimumab, i kombination med MTX, har visats ge lägre progressionstakt av leddskada mätt med röntgen och visats förbättra fysisk funktion.

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

Gotenfia i kombination med MTX är avsett för behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos barn 2 år och äldre, som svarat otillräckligt på tidigare behandling med MTX.

Psoriasisartrit (PsA)

Gotenfia, som monoterapi eller i kombination med MTX, är avsett för behandling av aktiv och progredierande psoriasisartrit hos vuxna när svaret på tidigare behandling med DMARD-läkemedel har varit otillräckligt. Golimumab har visats ge lägre progressionstakt av leddskada mätt med röntgen

hos patienter med polyartikulär symmetrisk subgrupp av sjukdomen (se avsnitt 5.1) och visats förbättra den fysiska funktionen.

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Gotenfia är avsett för behandling av svår, aktiv ankyloserande spondylit hos vuxna som svarat otillräckligt på konventionell behandling.

Ikke-radiografisk axial spondylartrit (ir-axSpA)

Gotenfia är avsett för behandling av vuxna med svår, aktiv ikke-radiografisk axial spondylartrit med objektiva tecken på inflammation påvisat med förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och/eller magnetröntgen (MR), som svarat otillräckligt på, eller är intoleranta mot ikke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Ulcerös kolit

Gotenfia är avsett för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos vuxna patienter som svarat otillräckligt på konventionell behandling, inklusive kortikosteroider och 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller med intolerans mot eller med medicinska kontraindikationer för sådana behandlingar.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av att diagnostisera och behandla reumatoid artrit, polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit, ikke-radiografisk axial spondylartrit eller ulcerös kolit. Patienter som behandlas med Gotenfia ska försees med ett patientkort.

Dosering

Reumatoid artrit

Gotenfia 50 mg ges en gång per månad, på samma datum varje månad. Gotenfia ska ges tillsammans med MTX.

Psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller ikke-radiografisk axial spondylartrit

Gotenfia 50 mg ges en gång per månad, på samma datum varje månad.

För alla av de ovanstående indikationerna tyder tillgängliga data på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 till 14 veckors behandling (efter 3-4 doser). Fortsatt behandling ska omprövas hos patienter som inte har haft någon positiv effekt av behandlingen inom denna tidsperiod.

Patienter med en kroppsvikt över 100 kg

För alla av de ovanstående indikationerna, hos patienter med RA, PsA, AS eller ir-axSpA med en kroppsvikt över 100 kg och som inte får tillräckligt kliniskt svar efter 3 eller 4 doser, kan en ökning av dosen golimumab till 100 mg en gång per månad övervägas om man beaktar den ökade risken för vissa allvarliga biverkningar med 100 mg dosen jämfört med 50 mg dosen (se avsnitt 4.8). Fortsatt behandling ska omprövas hos patienter som inte har haft någon positiv effekt av behandlingen efter ytterligare 3-4 doser på 100 mg.

Ulcerös kolit

Patienter med kroppsvikt mindre än 80 kg

Gotenfia ges som en initial dos på 200 mg, följt av 100 mg vid vecka 2. Patienter som får tillräckligt svar ska få 50 mg vid vecka 6 och därefter var 4:e vecka. Patienter som inte får tillräckligt svar kan ha nytta av att fortsätta med 100 mg vid vecka 6 och därefter var 4:e vecka (se avsnitt 5.1).

Patienter med kroppsvikt större än eller lika med 80 kg
Gotenfia ges som en initial dos på 200 mg, följt av 100 mg vid vecka 2, därefter 100 mg var 4:e vecka (se avsnitt 5.1).

Vid underhållsbehandling kan kortikosteroider trappas ut i enlighet med kliniska riktlinjer.

Tillgängliga data tyder på att kliniskt svar vanligtvis erhålls inom 12–14 veckors behandling (efter 4 doser). Fortsatt behandling bör omprövas hos patienter där terapeutisk nytta inte kunnat påvisats inom denna tidsperiod.

Glömd dos

Om en patient glömmar att injicera Gotenfia på det planerade datumet ska den glömda dosen injiceras så snart som patienten kommer ihåg det. Patienter ska instrueras att inte ta dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Nästa dos ska administreras baserat på följande vägledning:

- om dosen är mindre än 2 veckor försenad ska patienten injicera den glömda dosen och hålla sig till det ursprungliga schemat.
- om dosen är mer än 2 veckor försenad ska patienten injicera den glömda dosen och ett nytt schema ska gälla från datumet för denna injektion.

Särskilda populationer

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering behövs för äldre.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Golimumab har inte studerats på dessa patientpopulationer. Inga dosrekommendationer kan ges.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av golimumab för patienter under 18 år för indikationer andra än pJIA har inte fastställts.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

Gotenfia 50 mg ges en gång per månad, på samma datum varje månad, till barn med en kroppsvikt på minst 40 kg.

Det finns ingen doseringsform tillgänglig för Gotenfia som tillåter en dos på 45 mg/0,45 ml för administrering till barn med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som väger mindre än 40 kg. Det är därför inte möjligt att administrera Gotenfia till patienter som behöver en dos på 45 mg/0,45 ml. Om en dos på 45 mg/0,45 ml behövs bör en annan golimumab-produkt användas istället.

Tillgängliga data tyder på att kliniskt svar vanligen uppnås inom 12 till 14 veckors behandling (efter 3-4 doser). Fortsatt behandling bör omprövas hos barn som inte visat några tecken på terapeutisk nytta inom denna tidsperiod.

Administreringssätt

Gotenfia är för subkutan användning. Efter ordentlig träning i subkutan injektionsteknik kan patienter själva injicera om deras läkare bedömer att detta är lämpligt, med medicinsk uppföljning efter behov. Patienter ska instrueras att injicera den totala mängden Gotenfia enligt de detaljerade instruktionerna för användning som finns i bipacksedeln. Om flera injektioner behövs, bör injektionerna ges på olika ställen på kroppen.

För anvisningar angående administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv tuberkulos (TBC) eller andra svåra infektioner såsom sepsis och opportunistiska infektioner (se avsnitt 4.4).

Måttlig eller svår hjärtsvikt (NYHA klass III/IV) (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infektioner

Patienterna måste övervakas noggrant med avseende på infektioner inklusive tuberkulos före, under och efter behandling med golimumab. På grund av att eliminationen av golimumab kan ta upp till 5 månader ska övervakningen fortsätta under hela denna period. Fortsatt behandling med golimumab får inte ges om en patient utvecklar en allvarlig infektion eller sepsis (se avsnitt 4.3).

Golimumab ska inte ges till patienter med en kliniskt betydelsefull aktiv infektion. Försiktighet ska iakttas när man överväger att använda golimumab till patienter med en kronisk infektion eller återkommande infektioner i anamnesen. Patienter bör, där det är lämpligt, informeras om och undvika exponering för eventuella riskfaktorer för infektioner.

Patienter som tar TNF-hämmare är mer mottagliga för allvarliga infektioner. Bakteriella (inklusive sepsis och pneumoni), mykobakteriella (inklusive tuberkulos), invasiva svampsjukdomar och opportunistiska infektioner, även med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som får golimumab. En del av dessa infektioner har uppstått hos patienter som fått samtidig immunosuppressiv behandling, vilket förutom deras grundsjukdom, kan predisponera dem för infektioner. Patienter som utvecklar en ny infektion under behandling med golimumab ska övervakas noggrant och genomgå en fullständig diagnostisk undersökning. Administrering av golimumab ska avbrytas om patienten utvecklar en ny allvarlig infektion eller sepsis och lämplig antibakteriell eller antimykotisk behandling ska sättas in tills infektionen är under kontroll.

För patienter som har vistats i eller rest till regioner där invasiva svampsjukdomar som histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos är endemiska, ska fördelar och risker med behandling med golimumab noggrant övervägas innan man påbörjar terapi med golimumab. Hos riskpatienter som behandlas med golimumab, bör invasiv svampinfektion misstänkas om de utvecklar en allvarlig systemisk sjukdom. Diagnos och administrering av empirisk behandling mot svamp hos dessa patienter bör, om möjligt, göras i samråd med läkare som är specialist på behandling av invasiva svampsjukdomar.

Tuberkulos

Det har förekommit rapporter om tuberkulos hos patienter som får golimumab. Det bör noteras att i flertalet fall rapporterades extrapulmonell tuberkulos, antingen som lokal eller disseminerande sjukdom.

Innan behandling med golimumab påbörjas måste alla patienter kontrolleras med avseende på både aktiv och inaktiv ("latent") tuberkulos. Denna utvärdering ska omfatta en detaljerad anamnes avseende tuberkulos eller tidigare möjlig kontakt med tuberkulos och tidigare och/eller pågående immunsuppressiv behandling. Lämpliga undersökningar, dvs. tuberkulinhud- eller blodtest och lungröntgen, ska utföras på alla patienter (lokala rekommendationer kan förekomma). Uppgifter om

dessas undersökningar ska noteras i patientkortet. Förskrivare påminns om risken för falskt negativa resultat av tuberkulinhudtest, speciellt hos svårt sjuka eller immunosupprimerade patienter.

Om aktiv tuberkulos diagnostiseras får behandling med golimumab inte sättas in (se avsnitt 4.3).

Om latent tuberkulos misstänks ska en läkare som är specialist på behandling av tuberkulos konsulteras. I samtliga nedan beskrivna situationer ska nyttan/risken av behandlingen med golimumab mycket noggrant övervägas.

Om inaktiv ("latent") tuberkulos diagnostiseras måste behandling av latent tuberkulos startas med anti-tuberkulosbehandling innan behandlingen med golimumab påbörjas och i enlighet med lokala rekommendationer.

Hos patienter som har flera eller betydande riskfaktorer för tuberkulos och som har ett negativt test för latent tuberkulos, ska behandling mot tuberkulos övervägas innan golimumab sätts in. Behandling mot tuberkulos ska också övervägas innan golimumab sätts in hos patienter med tidigare latent eller aktiv tuberkulos i anamnesen och hos vilka en adekvat behandlingskur inte kan bekräftas.

Fall av aktiv tuberkulos har inträffat hos patienter som behandlats med golimumab under och efter behandling för latent tuberkulos. Patienter som får golimumab ska noggrant övervakas avseende tecken och symtom på aktiv tuberkulos, inklusive patienter som testats negativt för latent tuberkulos, patienter som får behandling för latent tuberkulos eller patienter som tidigare behandlats för tuberkulosinfektion.

Alla patienter ska instrueras att uppsöka läkare om tecken och/eller symtom på tuberkulos (t ex ihållande hosta, avmagring/viktnedgång, subfebrilitet) uppstår under eller efter behandling med golimumab.

Reaktivering av hepatit B-virus (HBV)

Reaktivering av hepatit B har förekommit hos patienter som får en TNF-antagonist inklusive golimumab och som är kroniska bärare av detta virus (dvs. positiva ytantigener). I några fall har utgången varit dödlig.

Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med golimumab påbörjas. För patienter som testats positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation hos läkare som är specialist på behandling av hepatit B.

Bärare av HBV som behöver behandling med golimumab ska följas noggrant avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling. Det finns inte tillräckligt med data från behandling av patienter som är bärare av HBV med antiviral behandling ihop med TNF-antagonist för att förebygga HBV-reaktivering. Hos patienter som utvecklar HBV-reaktivering ska golimumab avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig stödjande behandling påbörjas.

Maligniteter och lymfoproliferativa tillstånd

Den potentiella rollen för TNF-hämmande medel vid utveckling av maligniteter är inte känd. Baserat på den nuvarande erfarenheten kan man inte utesluta en risk för att utveckla lymfom, leukemi eller andra maligniteter hos patienter som behandlats med TNF-hämmande medel. Försiktighet ska iakttas när man överväger TNF-hämmande behandling av patienter med tidigare malignitet i anamnesen eller när man överväger fortsatt behandling hos patienter som utvecklar en malignitet.

Malignitet hos barn

Maligniteter, i vissa fall dödliga, har under marknadsföringen rapporterats bland barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlats med TNF-hämmande medel (initiering av behandling $\leq$ 18 års ålder). Ungefär hälften av fallen var lymfom. De övriga fallen representerade en

mängd olika maligniteter och omfattade sällsynta maligniteter som vanligtvis förknippas med immunosuppression. Man kan inte utesluta en risk för att maligniteter utvecklas hos barn och ungdomar som behandlas med TNF-hämmande medel.

Lymfom och leukemi

I de kontrollerade delarna av de kliniska prövningarna med alla TNF-hämmande medel, inklusive golimumab, har flera fall av lymfom observerats hos patienter som får anti-TNF-behandling jämfört med hos kontrollpatienter. I kliniska prövningar med golimumab, fas IIb och fas III, för RA, PsA och AS, var incidensen lymfom högre hos patienter behandlade med golimumab än förväntat i normalpopulationen. Det har rapporterats fall av leukemi hos patienter som behandlats med golimumab. Det finns en ökad bakgrundsrisik för lymfom och leukemi hos patienter med reumatoid artrit som har en långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom vilket komplicerar riskbedömningen.

Under marknadsföringen har sällsynta fall av hepatosplenärt T-cellslymfom (HSTCL) rapporterats hos patienter som behandlats med andra TNF-hämmande medel (se avsnitt 4.8). Denna sällsynta variant av T-cellslymfom har ett mycket aggressivt sjukdomsförlopp och har vanligtvis dödlig utgång. Majoriteten av fallen har inträffat hos manliga ungdomar och unga vuxna män och nästan alla hade fått samtidig behandling med azatioprin (AZA) eller 6-merkaptopurin (6-MP) för inflammatorisk tarmsjukdom. Den potentiella risken med kombinationen av AZA eller 6-MP och golimumab ska noggrant övervägas. En risk för utveckling av hepatosplenärt T-cellslymfom hos patienter behandlade med TNF-hämmare kan inte uteslutas.

Maligniteter, annat än lymfom

I de kontrollerade delarna av de kliniska prövningarna med golimumab, fas IIb och fas III, för RA, PsA, AS och ulcerös kolit, var incidensen icke-lymfom malignitet (exklusive icke-melanom hudcancer) jämförbar mellan golimumab och kontrollgrupperna.

Kolondysplasi/-karcinom

Det är inte känt om behandling med golimumab påverkar risken för utveckling av dysplasi eller koloncancer. Alla patienter med ulcerös kolit som har en ökad risk för dysplasi eller kolonkarcinom (till exempel patienter med mångårig ulcerös kolit eller primär skleroserande kolangit) eller som hade en anamnes av dysplasi eller kolonkarcinom, ska kontrolleras för dysplasi med regelbundna mellanrum före behandlingen och under sjukdomsförloppet. Denna utredning bör omfatta koloskopi och biopsier enligt lokala rekommendationer. Hos patienter med nyligen diagnostiserad dysplasi behandlade med golimumab, måste riskerna och nyttan för den enskilda patienten noggrant värderas och det bör övervägas huruvida behandlingen bör fortsätta.

I en orienterande klinisk prövning med golimumab hos patienter med svår persisterande astma rapporterades fler maligniteter hos patienter som behandlats med golimumab jämfört med kontrollpatienter (se avsnitt 4.8). Betydelsen av detta resultat är okänd.

I en orienterande klinisk prövning med ett annat anti-TNF-medel, infliximab, hos patienter med måttlig till svår kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) rapporterades fler maligniteter, främst i lungorna eller huvud och hals, hos patienter behandlade med infliximab jämfört med kontrollpatienter. Alla patienter hade en historik som storrökare. Därför ska försiktighet iakttas när man använder TNF-antagonister hos KOL-patienter, såväl som hos patienter med en ökad risk för malignitet på grund av storrökning.

Hudcancer

Melanom och Merkelcellskarcinom har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-hämmare, inklusive golimumab (se avsnitt 4.8). Regelbunden hudundersökning rekommenderas, särskilt hos patienter med riskfaktorer för hudcancer.

Kronisk hjärtsvikt

Fall av förvärrad kronisk hjärtsvikt och ny debut av kronisk hjärtsvikt har rapporterats med TNF-hämmare, inklusive golimumab. En del fall med dödlig utgång. I en klinisk prövning med en

annan TNF-antagonist sågs förvärrad kronisk hjärtsvikt och högre mortalitet på grund av hjärtsvikt. Golimumab har inte studerats hos patienter med kronisk hjärtsvikt. Golimumab ska användas med försiktighet hos patienter med lindrig hjärtsvikt (NYHA, klass I/II). Patienter ska noggrant övervakas och golimumab måste avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade symtom på hjärtsvikt (se avsnitt 4.3).

Neurologiska biverkningar

Användning av TNF-hämmande medel, inklusive golimumab, har förknippats med fall av ny debut eller exacerbation av kliniska symtom och/eller radiografiska belägg för demyeliniserande störningar i centrala nervsystemet, inklusive multipel skleros och perifer demyeliniserande störningar. Hos patienter med preexisterande eller nylig debut av demyeliniserande störningar ska fördelar och risker med anti-TNF-behandling noggrant övervägas innan behandling med golimumab påbörjas. Utsättning av golimumab ska övervägas om dessa störningar utvecklas (se avsnitt 4.8).

Kirurgi

Det finns begränsad erfarenhet av säkerhet vid behandling med golimumab hos patienter som genomgått kirurgiska ingrepp, inklusive artroplastik. Den långa halveringstiden ska beaktas om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som kräver kirurgi och som står på golimumab ska övervakas noggrant beträffande infektioner och nödvändiga åtgärder ska vidtas.

Immunosuppression

Möjligheten finns att TNF-hämmande medel, inklusive golimumab, kan påverka det egna försvaret mot infektioner och maligniteter eftersom TNF medierar inflammation och modulerar cellulärt immunsvar.

Autoimmunprocesser

Den relativa bristen på TNF α orsakad av anti-TNF-behandling kan utlösa en autoimmun process. Om en patient utvecklar ett lupusliknande syndrom efter behandling med golimumab och har antikroppar mot dubbel-strängat DNA, ska behandlingen med golimumab avbrytas (se avsnitt 4.8).

Hematologiska reaktioner

Fall av pancytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytos, aplastisk anemi och trombocytopeni har rapporterats hos patienter som får TNF-hämmare, inklusive golimumab. Alla patienter ska rådas att omedelbart uppsöka läkare om tecken och symtom som tyder på bloddyskrasi uppstår (t.ex. ihållande feber, blåmärken, blödningar, blekhet). Avbrytande av behandling med golimumab ska övervägas hos patienter med bekräftade signifikanta hematologiska abnormiteter.

Samtidig behandling med TNF-antagonister och anakinra

Allvarliga infektioner och neutropeni sågs i kliniska studier med samtidig behandling med anakinra och ett annat TNF-hämmande medel, etanercept, utan några ytterligare kliniska fördelar. På grund av arten av biverkningar som setts med denna kombinationsbehandling, kan liknande toxicitet också uppkomma med kombinationen anakinra och andra TNF-hämmande medel. Kombinationen golimumab och anakinra rekommenderas inte.

Samtidig behandling med TNF-antagonister och abatacept

I kliniska prövningar har samtidig behandling med TNF-antagonister och abatacept varit förknippad med en ökad infektionsrisk inklusive allvarliga infektioner jämfört med enbart TNF-antagonister, utan ökad klinisk nytta. Kombinationen golimumab och abatacept rekommenderas inte.

Samtidig behandling med andra biologiska läkemedel

Det finns otillräckligt med information om samtidig användning med golimumab och andra biologiska läkemedel som används för att behandla samma tillstånd som golimumab. Samtidig användning med golimumab och dessa biologiska läkemedel rekommenderas inte på grund av en eventuell ökad infektionsrisk och andra potentiella farmakologiska interaktioner.

Byte mellan biologiska DMARD-läkemedel

Försiktighet bör iaktas och patienter bör fortsatt övervakas när man byter från ett biologiskt läkemedel till ett annat (olika molekyler eller med olika verkningsmekanismer), eftersom överlappande biologisk aktivitet ytterligare kan öka risken för biverkningar, inklusive infektion.

Vaccinationer/immunoterapier

Patienter som behandlas med golimumab kan samtidigt få vaccinationer, med undantag för levande vacciner (se avsnitten 4.5 och 4.6). Hos patienter som får anti-TNF-behandling finns begränsad data avseende svaret på vaccination med levande vaccin eller avseende sekundär överföring av infektioner från levande vacciner. Användning av levande vacciner kan resultera i kliniska infektioner, inkluderande disseminerade infektioner.

Annan användning av immunoterapier så som levande försvagade bakterier (t ex BCG-instillation i urinblåsan för behandling av cancer) kan resultera i kliniska infektioner, inkluderande disseminerade infektioner. Det rekommenderas att immunoterapier inte ges samtidigt med golimumab.

Allergiska reaktioner

Under marknadsföring har allvarliga systemiska överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktisk reaktion) rapporterats efter administrering av golimumab. Några av dessa reaktioner inträffade efter den första administreringen av golimumab. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig allergisk reaktion inträffar, ska administrering av golimumab omedelbart avbrytas och lämplig behandling sättas in.

Latexkänslighet

Nålskyddet på den förfyllda sprutan är framställt av torkat naturgummi, som innehåller latex, och kan ge allvarliga allergiska reaktioner hos individer som är känsliga mot latex.

Särskilda populationer

Äldre (≥ 65 år)

I fas III-studierna med RA, PsA, AS och ulcerös kolit observerades ingen generell skillnad avseende biverkningar, allvarliga biverkningar eller allvarliga infektioner hos patienter 65 år eller äldre som fick golimumab jämfört med yngre patienter. Försiktighet bör emellertid iaktas vid behandling av äldre och särskild uppmärksamhet riktas mot förekomst av infektioner. Det fanns inga patienter i åldern 45 år eller äldre i ir-axSpA-studien.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Specifika studier av golimumab på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte genomförts. Golimumab ska användas med försiktighet hos individer med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Vaccinationer

För barn rekommenderas, om det är möjligt, att alla vaccinationer uppdateras i enlighet med rådande vaccinationsriktlinjer innan behandling med golimumab påbörjas (se Vaccinationer/immunoterapier ovan).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 0,1 mg polysorbat 80 i varje förfylld spruta, motsvarande 0,2 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

Risk för felanvändning

Gotenfia är godkänd i styrkorna 50 mg och 100 mg för subkutan administrering. Det är viktigt att rätt styrka används för att administrera korrekt dos i enlighet med vad som anges under dosering (se avsnitt 4.2). Försiktighet bör iakttas så att rätt styrka används för att säkerställa att patienten inte blir underdoserad eller överdoserad.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Samtidig behandling med andra biologiska läkemedel

Kombinationen av golimumab med andra biologiska läkemedel som används för att behandla samma tillstånd som golimumab, inklusive anakinra och abatacept rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Levande vacciner/immunoterapier

Levande vacciner ska inte ges samtidigt med golimumab (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Immunoterapier ska inte ges samtidigt med golimumab (se avsnitt 4.4).

Metotrexat

Även om samtidig användning med MTX ger högre dalkoncentrationer av golimumab vid ”steady-state” hos patienter med RA, PsA eller AS, tyder inte data på behov av dosjustering för varken golimumab eller MTX (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda lämpliga preventivmedel för att förhindra graviditet och fortsätta att använda dem i minst 6 månader efter den sista behandlingen med golimumab.

Graviditet

Det finns ett måttligt antal (ungefär 400) prospektivt insamlade graviditeter med exponering av golimumab som resulterade i levande födselar med kända utfall, inklusive 220 graviditeter med exponering under första trimestern. I en populationsbaserad studie från norra Europa som inkluderade 131 graviditeter (och 134 spädbarn) var det 6/134 (4,5 %) händelser med större medfödda avvikelser efter *in utero* exponering för golimumab jämfört med 599/10 823 (5,5 %) händelser för icke-biologisk systemisk behandling, jämfört med 4,6 % i den allmänna befolkningen i studien. Oddsquot (odds ratios, OR) justerat för confounder var OR 0,79 (95 % KI 0,35–1,81) för golimumab jämfört med den icke-biologiska systemiska behandlingen, respektive OR 0,95 (95 % KI 0,42–2,16) för golimumab jämfört med den allmänna befolkningen.

På grund av dess hämning av TNF kan administrering av golimumab under graviditet påverka det normala immunsvaret hos nyfödda. Data från djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal utveckling/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Tillgänglig klinisk erfarenhet är begränsad. Golimumab ska endast användas under graviditet då det är absolut nödvändigt.

Golimumab passerar placentan. Efter behandling med en TNF-hämmande monoklonal antikropp under graviditet har antikroppen detekterats i upp till 6 månader i serum hos spädbarn som fötts av behandlade kvinnor. Därför kan dessa spädbarn ha en ökad risk för infektion. Administrering av levande vacciner till spädbarn som exponerats för golimumab *in utero* rekommenderas inte under 6 månader efter moderns sista golimumabinjektion under graviditet (se avsnitten 4.4 och 4.5).

Amning

Det är okänt om golimumab utsöndras i bröstmjolk eller absorberas systemiskt efter intag. Det har visats att golimumab utsöndras i mjölk från apor och eftersom humana immunoglobuliner utsöndras i mjölk, ska kvinnor inte amma under och i minst 6 månader efter behandling med golimumab.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har genomförts med golimumab. I en fertilitetsstudie på mus, där man använde en analog antikropp som selektivt inhiberar den funktionella aktiviteten av mus-TNF α påvisade inga relevanta effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Golimumab har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan dock förekomma efter administrering av Gotenfia (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I den kontrollerade perioden av de pivotala studierna för RA, PsA, AS, ir-axSpA, och ulcerös kolit var övre luftvägsinfektion den vanligaste biverkningen rapporterad hos 12,6 % av patienter behandlade med golimumab jämfört med 11,0 % av kontrollpatienter. De allvarligaste biverkningarna som har rapporterats för golimumab omfattar allvarliga infektioner (omfattar sepsis, pneumoni, tuberkulos, invasiva svamp- och opportunistiska infektioner), demyeliniserande störningar, HBV- reaktivering, kronisk hjärtsvikt, autoimmuna processer (lupusliknande syndrom), hematologiska reaktioner, allvarlig systemisk överkänslighet (omfattar anafylaktisk reaktion), vaskulit, lymfom och leukemi (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

I tabell 1 listas biverkningar observerade i kliniska prövningar och rapporterade under global marknadsföring med golimumab. Inom organsystemklasserna är biverkningarna uppräknade under frekvensrubriker enligt följande indelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1
Lista över biverkningar

MedDRA- organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga:	Övre luftvägsinfektion (nasofaryngit, faryngit, laryngit och rinit)

MedDRA- organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
	Vanliga:	Bakteriella infektioner (såsom cellulit), nedre luftvägsinfektion (såsom pneumoni), virusinfektioner (såsom influensa och herpes), bronkit, sinuit, ytliga svampinfektioner, abscess
	Mindre vanliga:	Sepsis inklusive septisk chock, pyelonefrit
	Sällsynta:	Tuberkulos, opportunistiska infektioner (såsom invasiva svampinfektioner [histoplasmos, koccidioidomykos, pneumocystos], bakteriell, atypisk mykobakteriell infektion och protozoisk), hepatit B-reaktivering, bakteriell artrit, infektiös bursit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)	Mindre vanliga:	Neoplasm (såsom hudcancer, skivepitelkarcinom och melanocytnevus)
	Sällsynta:	Lymfom, leukemi, melanom, Merkelcellskarcinom
	Ingen känd frekvens:	Hepatosplenärt T-cellslymfom*, Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet	Vanliga:	Leukopeni (inklusive neutropeni), anemi
	Mindre vanliga:	Trombocytopeni, pancytopeni
	Sällsynta:	Aplastisk anemi, agranulocytos
Immunsystemet	Vanliga:	Allergiska reaktioner (bronkospasm, hypersensivitet, urtikaria), autoantikroppspositiv
	Sällsynta:	Allvarliga systemiska överkänslighetsreaktioner (omfattar anafylaktisk reaktion), vaskulit (systemisk), sarkoidos
Endokrina systemet	Mindre vanliga:	Thyroidearubbningar (såsom hypotyreoidism, hypertyreoidism och struma)
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga:	Förhöjt blodglukos, förhöjda lipider
Psykiatriska tillstånd	Vanliga:	Depression, insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga:	Yrsel, huvudvärk, parestesi
	Mindre vanliga:	Balansrubbningar
	Sällsynta:	Demyeliniserande störningar (centralt och perifert), dysgeusi
Ögon	Mindre vanliga:	Synrubbningar (såsom dimsyn och minskad synskärpa), konjunktivit, ögonallergi (såsom klåda och irritation)

MedDRA- organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Hjärtat	Mindre vanliga:	Arytmi, ischemiska koronarartärsrubbingar
	Sällsynta:	Kronisk hjärtsvikt (ny eller förvärrad)
Blodkärl	Vanliga:	Hypertoni
	Mindre vanliga:	Trombos (såsom djup ven- och aortatrombos), blodvallning
	Sällsynta:	Raynauds fenomen
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga:	Astma och relaterade symtom (såsom väsningar och bronkiell hyperaktivitet)
	Mindre vanliga:	Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	Vanliga:	Dyspepsi, magtarm- och buksmärter, illamående, gastrointestinala inflammatoriska besvär (såsom gastrit och kolit), stomatit
	Mindre vanliga:	Konstipation, gastroesofageal refluxsjukdom
Lever och gallvägar	Vanliga:	Alaninaminotransferas förhöjda, aspartataminotransferas förhöjda
	Mindre vanliga:	Kolelitis, leverrubbingar
Hud och subkutan vävnad	Vanliga:	Pruritus, utslag, alopeci, dermatit
	Mindre vanliga:	Bullösa hudreaktioner, psoriasis (ny eller försämring av befintlig psoriasis, palmar/plantar och pustulär), urtikaria
	Sällsynta:	Lichenoida reaktioner, hudexfoliation, vaskulit (kutan)
	Ingen känd frekvens:	Förvärrade symtom på dermatomyosit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta:	Lupusliknande syndrom
Njurar och urinvägar	Sällsynta:	Urinblåserubbingar, njurrubbingar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga:	Bröstbesvär, menstruationsrubbingar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga:	Feber, asteni, reaktion vid injektionsstället (såsom rodnad vid injektionsstället, urtikaria, induration, smärta, blåmärken, klåda, irritation och parestesi), obehag i bröstet
	Sällsynta:	Försämrad läkning
Skador, förgiftningar och behandlings- komplikationer	Vanliga:	Benfrakturer

* Observerat med andra TNF-hämmande medel.

Genomgående i detta avsnitt, anges mediantiden för uppföljning (ca 4 år) generellt för all användning av golimumab. När användning av golimumab anges i dos, varierar mediantiden för uppföljning (ca 2 år för 50 mg dos, ca 3 år för 100 mg dos) eftersom patienter kan ha bytt mellan doserna.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

I den kontrollerade perioden av pivotala studier var övre luftvägsinfektion den vanligaste biverkningen rapporterad hos 12,6 % av patienter behandlade med golimumab (incidens per 100 patientår: 60,8; 95 % KI: 55,0, 67,1) jämfört med 11,0 % hos kontrollpatienterna (incidens per 100 patientår: 54,5; 95 % KI: 46,1, 64,0). I kontrollerade och okontrollerade delar av studierna med en uppföljningstid på ca 4 år (medianvärde), var incidensen per 100 patientår av övre luftvägsinfektion 34,9 händelser; 95 % KI: 33,8, 36,0 hos patienter behandlade med golimumab.

I den kontrollerade perioden av pivotala studier observerades infektioner hos 23,0 % av patienter behandlade med golimumab (incidens per 100 patientår: 132,0; 95 % KI: 123,3, 141,1) jämfört med 20,2 % av kontrollpatienterna (incidens per 100 patientår: 122,3; 95 % KI: 109,5, 136,2). I kontrollerade och okontrollerade delar av studierna med en uppföljningstid på ca 4 år (medianvärde), var incidensen per 100 patientår av infektioner 81,1 händelser; 95 % KI: 79,5, 82,8 hos patienter behandlade med golimumab.

I den kontrollerade perioden av studier hos patienter med RA, PsA, AS och ir-axSpA observerades allvarliga infektioner hos 1,2 % av patienterna behandlade med golimumab och hos 1,2 % av patienter i kontrollgrupper. Incidensen av allvarliga infektioner per 100 patientårs uppföljning under den kontrollerade perioden av studier för RA, PsA, AS och ir-axSpA var 7,3; 95 % KI: 4,6, 11,1 i gruppen som fick golimumab 100 mg, 2,9; 95 % KI: 1,2, 6,0 i gruppen som fick golimumab 50 mg, samt 3,6; 95 % KI: 1,5, 7,0 i placebogruppen. I den kontrollerade perioden av studier för ulcerös kolit med induktion av golimumab, observerades allvarliga infektioner hos 0,8 % av patienter behandlade med golimumab jämfört med 1,5 % hos kontrollpatienterna. Allvarliga infektioner som observerades hos patienter behandlade med golimumab omfattade tuberkulos, bakteriella infektioner inklusive sepsis och lunginflammation, invasiva svampinfektioner och andra opportunistiska infektioner. Några av dessa infektioner har haft dödlig utgång. I de kontrollerade och okontrollerade delarna av de pivotala studierna med en uppföljningstid på upp till 3 år (medianvärde) var incidensen av allvarliga infektioner, inklusive opportunistiska infektioner och tuberkulos, högre hos patienter som fick golimumab 100 mg jämfört med patienter som fick golimumab 50 mg. Incidensen per 100 patientår av alla allvarliga infektioner var 4,1; 95 % KI: 3,6, 4,5, hos patienter som fick golimumab 100 mg och 2,5; 95 % KI: 2,0, 3,1, hos patienter som fick golimumab 50 mg.

Maligniteter

Lymfom

Incidensen av lymfom hos patienter behandlade med golimumab under de pivotala studierna var högre än förväntat i normalbefolkningen. I de kontrollerade och okontrollerade delarna av dessa prövningar med en uppföljningstid på upp till 3 år (medianvärde) observerades en högre incidens av lymfom hos patienter som fick golimumab 100 mg jämfört med patienter som fick golimumab 50 mg. Lymfom diagnostiserades hos 11 försökspersoner (1 i gruppen som fick golimumab 50 mg och 10 i gruppen som fick golimumab 100 mg) med en incidens (95 % KI) per 100 patientårs uppföljning på 0,03 (0,00, 0,15) och 0,13 (0,06, 0,24) händelser för golimumab 50 mg respektive golimumab 100 mg och 0,00 (0,00, 0,57) händelser för placebo. Majoriteten av lymfom inträffade i studien GO-AFTER, som inkluderade patienter som tidigare exponerats för anti-TNF-preparat och som hade längre sjukdomstid och mer refraktär sjukdom (se avsnitt 4.4).

Maligniteter, annat än lymfom

I de kontrollerade perioderna av pivotala studier var incidensen av icke-lymfom malignitet (exklusive icke-melanom hudcancer) till och med ca 4 års uppföljning jämförbar mellan golimumab och kontrollgrupperna. Till och med ca 4 års uppföljning, var incidensen av icke-lymfoma maligniteter (exklusive icke-melanom hudcancer) liknande den för den allmänna populationen.

I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av pivotala studier med en medianuppföljningstid på upp till 3 år hade icke-melanom hudcancer diagnostiserats hos 5 placebobebehandlade, 10 behandlade med golimumab 50 mg och 31 behandlade med golimumab 100 mg med en incidens (95 % KI) per 100 patientårs uppföljning på 0,36 (0,26, 0,49) för kombinerad golimumab och 0,87 (0,28, 2,04) för placebo.

I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av pivotala studier med en medianuppföljningstid på upp till 3 år hade maligniteter, utöver melanom, icke-melanom hudcancer och lymfom, diagnostiserats hos 5 placebobebehandlade, 21 behandlade med golimumab 50 mg och 34 behandlade med golimumab 100 mg med en incidens (95 % KI) per 100 patientårs uppföljning på 0,48 (0,36, 0,62) för kombinerad golimumab och 0,87 (0,28, 2,04) för placebo (se avsnitt 4.4).

Fallrapporter i kliniska prövningar med astma

I en orienterande klinisk prövning på patienter med svår persisterande astma som fick en laddningsdos av golimumab (150 % av den anvisade behandlingsdosen) subkutant vecka 0 följt av golimumab 200 mg, golimumab 100 mg eller golimumab 50 mg subkutant var 4:e vecka till och med vecka 52. Åtta maligniteter rapporterades i den kombinerade behandlingsgruppen med golimumab (n = 230) och ingen i placebogrupperna (n = 79). Lymfom rapporterades hos 1 patient, icke-melanom hudcancer hos 2 patienter och andra maligniteter hos 5 patienter. Det fanns ingen anhopning av någon malignitetstyp.

I den placebokontrollerade delen av studien var incidensen (95 % KI) av alla maligniteter per 100 patientårs uppföljning 3,19 (1,38, 6,28) i golimumabgruppen. I denna studie var incidensen (95 % KI) per 100 patientårs uppföljning hos patienter behandlade med golimumab 0,40 (0,01, 2,20) för lymfom, 0,79 (0,10, 2,86) för icke-melanom hudcancer och 1,99 (0,64, 4,63) för andra maligniteter. För placebopatienter var incidensen (95 % KI) per 100 patientårs uppföljning för dessa maligniteter 0,00 (0,00, 2,94). Betydelsen av detta resultat är okänd.

Neurologiska biverkningar

I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av de pivotala studierna med en uppföljningstid på upp till 3 år (medianvärde), observerades en högre incidens av demyelinisering hos patienter som fick golimumab 100 mg jämfört med patienter som fick golimumab 50 mg (se avsnitt 4.4).

Stegring av leverenzymvärden

I de kontrollerade perioderna av pivotala studier för RA och PsA, inträffade milda ALAT-stegringar (> 1 och < 3 x övre normalvärdesgräns (upper limit of normal, ULN)) i likartad andel hos patienter behandlade med golimumab och kontrollpatienter i RA- och PsA-studierna (22,1 % till 27,4 % av patienterna). I AS- och ir-axSpA-studierna hade fler patienter behandlade med golimumab (26,9 %) än kontrollpatienter (10,6 %) milda ALAT-stegringar. I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av de pivotala studierna för RA och PsA, med en medianuppföljningstid på ca 5 år var incidensen av milda ALAT-stegringar likartad för patienter behandlade med golimumab och kontrollpatienter i RA- och PsA-studierna. I den kontrollerade perioden av pivotala studier för ulcerös kolit med induktion av golimumab, inträffade milda ALAT-stegringar (> 1 och < 3 x övre normalvärdesgräns (ULN)) i likartad andel hos patienter behandlade med golimumab och kontrollpatienter (8,0 % respektive 6,9 %). I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av de pivotala studierna för ulcerös kolit med en medianuppföljningstid på ca 2 år, var andelen av patienter med milda ALAT-stegringar 24,7 % hos patienter som fick golimumab under underhållsperioden i studien för ulcerös kolit.

I den kontrollerade perioden av pivotala studier för RA och AS, var ALAT-stegringar ≥ 5 x ULN mindre vanliga och sågs hos fler patienter behandlade med golimumab (0,4 % till 0,9 %) än kontrollpatienter (0,0 %). Denna trend observerades inte i PsA-populationen. I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av pivotala studier för RA, PsA och AS med en medianuppföljningstid på 5 år var incidensen av ALAT-stegringar ≥ 5 x ULN lika för både patienter behandlade med golimumab och kontrollpatienter. I allmänhet var dessa stegringar asymtomatiska och avvikelserna minskade eller försvann antingen med fortsatt behandling, utsättande av golimumabbehandling eller vid ändring av samtidig läkemedelsbehandling. Inga fall rapporterades i de kontrollerade och okontrollerade perioderna av ir-axSpA-studien (upp till 1 år). I de kontrollerade perioderna av pivotala studier för

ulcerös kolit med induktion av golimumab, inträffade ALAT-stegringar $\geq 5 \times \text{ULN}$ i likartad andel hos patienter behandlade med golimumab och kontrollpatienter (0,3 % respektive 1,0 %). I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av pivotala studier för ulcerös kolit med en medianuppföljningstid på ca 2 år, var andelen av patienter med ALAT-stegringar $\geq 5 \times \text{ULN}$ 0,8 % hos patienter som fick golimumab under underhållsperioden i studien för ulcerös kolit.

I pivotala studier med RA, PsA, AS och ir-axSpA utvecklade en patient i en RA-studie, med tidigare leverabnormalitet och störande läkemedelsbehandling som behandlats med golimumab, icke-infektiös fatal hepatit med ikterus. Golimumabs roll som en bidragande eller förvärrande faktor kan inte uteslutas.

Reaktioner vid injektionsstället

I de kontrollerade perioderna av pivotala studier hade 5,4 % av patienterna behandlade med golimumab reaktioner vid injektionsstället jämfört med 2,0 % av kontrollpatienterna. Förekomst av antikroppar mot golimumab kan öka risken för reaktioner vid injektionsstället. Majoriteten av reaktionerna vid injektionsstället var milda till måttliga och den mest frekventa yttringen var rodnad vid injektionsstället. I allmänhet krävdes inte att läkemedelsbehandlingen avbröts pga. reaktioner vid injektionsstället.

I kontrollerade fas IIb och/eller fas III-studier med RA, PsA, AS, ir-axSpA, svår persisterande astma, och fas II/III-studier med ulcerös kolit utvecklade inga patienter som behandlats med golimumab anafylaktiska reaktioner.

Autoimmuna antikroppar

I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av pivotala studier, till och med 1 års uppföljning, var 3,5 % av patienterna behandlade med golimumab och 2,3 % av kontrollpatienterna nyligen ANA-positiva (vid titrar på 1:160 eller mer). Frekvensen anti-dsDNA-antikroppar vid 1 års uppföljning hos patienter som var anti-dsDNA-negativa vid baseline var 1,1 %.

Pediatrisk population

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Säkerheten för golimumab har studerats i en fas III-studie med 173 pJIA-patienter från 2 till 17 års ålder. Den genomsnittliga uppföljningstiden var cirka två år. I denna studie var typ och frekvens av rapporterade biverkningar generellt liknande de som setts i RA-studier hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Engångsdoser upp till 10 mg/kg intravenöst har getts i en klinisk prövning utan dosbegränsande toxicitet. I händelse av en överdos rekommenderas att patienten övervakas för tecken och symtom på biverkningar och att lämplig symtomatisk behandling omedelbart sätts in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, tumörnekrosfaktor alfa (TNF-) hämmare, ATC-kod: L04AB06

Gotenfia tillhör gruppen "biosimilars". Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

Verkningsmekanism

Golimumab är en human monoklonal antikropp som bildar stabila komplex med hög affinitet med både de lösliga och de transmembrana bioaktiva formerna av humant TNF- α , som förhindrar bindning av TNF- α till dess receptorer.

Farmakodynamiska effekter

Bindningen av humant TNF till golimumab visade sig neutralisera TNF- α -inducerad cellyteexpression av adhesionsmolekylerna E-selektin, vaskulär celladhesionsmolekyl (VCAM)-1 och intercellulär adhesionsmolekyl (ICAM)-1 av humana endotelceller. *In vitro* inhiberades också TNF-inducerad sekretion av interleukin (IL)-6, IL-8 och granulocyt-makrofag kolonistimulerande faktor (GM-CSF) av humana endotelceller av golimumab.

Förbättrade nivåer av C-reaktivt protein (CRP) observerades jämfört med placebogrupperna och behandling med golimumab resulterade i signifikanta minskningar från baseline i serumnivåer av IL-6, ICAM-1, matrixmetalloproteinaser (MMP)-3 och vaskulär endotelcellstillväxtfaktor (VEGF) jämfört med kontrollbehandling. Dessutom reducerades nivåerna av TNF- α hos RA-och AS-patienter och nivåerna av IL-8 hos PsA-patienter. Dessa förändringar observerades vid den första utvärderingen (vecka 4) efter den initiala golimumab-administreringen och bibehölls generellt till och med vecka 24.

Klinisk effekt

Reumatoid artrit

Effekten med golimumab visades i tre multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier med över 1 500 patienter $\geq$ 18 år med måttlig till svår aktiv RA diagnostiserad enligt American College of Rheumatology (ACR)-kriterier minst 3 månader före screening. Patienterna hade minst 4 svullna och 4 ömmande leder. Golimumab eller placebo administrerades subkutant var 4:e vecka.

GO-FORWARD utvärderade 444 patienter som hade aktiv RA trots en stabil dos på minst 15 mg/vecka med MTX och som tidigare inte hade behandlats med ett anti-TNF preparat. Patienterna randomiserades till att få placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX eller golimumab 100 mg + placebo. De patienter som fick placebo + MTX övergick till golimumab 50 mg + MTX efter 24 veckor. Vid vecka 52 gick patienterna in i en öppen långtidsförlängning.

GO-AFTER utvärderade 445 patienter som tidigare hade fått ett eller flera av anti-TNF preparaten adalimumab, etanercept eller infliximab. Patienterna randomiserades till att få placebo, golimumab 50 mg, eller golimumab 100 mg. Patienterna tilläts fortsätta med samtidig DMARD-behandling med MTX, sulfasalazin (SSZ), och/eller hydroxiklorokin (HCQ) under studien. De skäl som angavs för att man avbrutit tidigare anti-TNF-behandlingar var bristande effekt (58 %), intolerans (13 %) och/eller andra skäl än säkerhet eller effekt (29 %, i de flesta fall av ekonomiska skäl).

GO-BEFORE utvärderade 637 patienter med aktiv RA som var MTX-naiva och som inte tidigare hade behandlats med ett anti-TNF preparat. Patienterna randomiserades till att få placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX eller golimumab 100 mg + placebo. Vid vecka 52 gick patienterna in i en öppen långtidsförlängning där patienterna som fick placebo + MTX och som hade minst 1 ömmande eller svullen led gick över till golimumab 50 mg + MTX.

I GO-FORWARD var co-primära effektmått den procentuella andel patienter som erhöll ett ACR 20-svar vid vecka 14 och förbättring från baseline i ett hälsoutvärderingsformulär "Health Assessment Questionnaire" (HAQ) vid vecka 24. I GO-AFTER var det primära effektmåttet den procentuella andelen patienter som uppnådde ACR 20-svar vid vecka 14. I GO-BEFORE var de co-primära effektmåtten den procentuella andel patienter som uppnådde ACR 50-svar vid vecka 24 och förändring från baseline i van der Heijde-modifierade "Sharp score" (vdH-S) vid vecka 52. Förutom dessa primära effektmått gjordes ytterligare utvärderingar av betydelsen av behandling med golimumab för tecken och symtom på artrit, radiografisk respons, fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet.

Generellt sågs inga kliniskt betydelsefulla skillnader i effektmått mellan golimumab 50 mg och 100 mg doseringsregimer tillsammans med MTX, till och med vecka 104 i GO-FORWARD och GO-BEFORE samt till och med vecka 24 i GO-AFTER. Enligt studiedesignen i RA-studierna kunde patienterna i långtidsförlängningen, efter beslut av ansvarig provare, byta mellan doserna 50 mg och 100 mg av golimumab.

Tecken och symptom

Viktiga resultat för ACR med golimumab 50 mg dosering vid vecka 14, 24 och 52 i GO-FORWARD, GO-AFTER och GO-BEFORE visas i tabell 2 och beskrivs nedan. Svaren observerades vid den första utvärderingen (vecka 4) efter den initiala administreringen av golimumab.

Bland de 89 patienter i GO-FORWARD som randomiserats till golimumab 50 mg + MTX, stod 48 fortfarande på denna behandling vid vecka 104. ACR 20/50/70-svar vid vecka 104 uppnåddes av 40, 33 respektive 24 patienter. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, observerades liknande frekvenser av ACR 20/50/70-svar från vecka 104 till och med vecka 256.

I GO-AFTER var den procentuella andel patienter som uppnådde ett ACR 20-svar större för patienter som fick golimumab än för patienter som fick placebo oavsett vilket skäl som angetts för att man avslutat en eller flera tidigare anti-TNF-behandlingar.

Tabell 2
Viktiga effektnresultat från de kontrollerade delarna av GO-FORWARD, GO-AFTER och GO-BEFORE.

	GO-FORWARD Aktiv RA trots MTX		GO-AFTER Aktiv RA, tidigare behandling med ett eller flera anti-TNF preparat		GO-BEFORE Aktiv RA, MTX naiva	
	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Behandlingssvar, % av patienterna						
ACR 20						
Vecka 14	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
Vecka 24	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
Vecka 52	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
Vecka 14	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
Vecka 24	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
Vecka 52	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
Vecka 14	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
Vecka 24	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
Vecka 52	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n anger randomiserade patienter; faktiskt antal patienter utvärderbara för varje effektmått kan variera vid tidpunkterna.

* p ≤ 0,001

NA: Not applicable (inte tillämplig)

I GO-BEFORE var den primära analysen av patienter med måttlig till svår reumatoid artrit (kombinerade golimumab 50 mg och 100 mg + MTX-grupper mot enbart MTX för ACR50) inte

statistiskt signifikant vid vecka 24 ($p = 0,053$). För hela populationen vid vecka 52 var den procentuella andelen av patienter i gruppen golimumab 50 mg + MTX som uppnådde ACR-svar generellt högre men inte signifikant olika vid jämförelse med enbart MTX (se tabell 2). Ytterligare analyser utfördes i subgrupper representativa för den indikerade populationen av patienter med svår, aktiv och progressiv RA. En generellt större effekt av golimumab 50 mg + MTX jämfört med enbart MTX påvisades för den indikerade populationen jämfört med hela populationen.

I GO-FORWARD och GO-AFTER visades kliniskt betydelsefulla och statistiskt signifikanta svar i "Disease Activity Scale" (DAS)28 vid varje i förväg bestämd tidpunkt, vecka 14 och vecka 24 ($p \leq 0,001$). Bland de patienter som stod kvar på den behandling med golimumab som de randomiserats till vid studiestart bibehölls DAS28-svar till och med vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, fanns liknande DAS28-svar från vecka 104 till och med vecka 256.

I GO-BEFORE utvärderades viktigt kliniskt svar, definierat som bibehållande av ACR 70 under en kontinuerlig 6 månaders period. Vid vecka 52 uppnådde 15 % av patienterna i gruppen med golimumab 50 mg + MTX ett viktigt kliniskt svar jämfört med 7 % hos patienter i gruppen med placebo + MTX ($p = 0,018$). Bland de 159 patienter som randomiserats till golimumab 50 mg + MTX stod 96 fortfarande på denna behandling vid vecka 104. ACR 20/50/70-svar vid vecka 104 uppnåddes av 85, 66 respektive 53 patienter. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, observerades liknande frekvenser av ACR 20/50/70-svar från vecka 104 till och med vecka 256.

Radiografisk respons

I GO-BEFORE användes förändringen från baseline för vdH-S score, ett sammansatt poäng för strukturell skada som med röntgen mäter antalet och storleken på lederosioner och reduktionsgraden av ledspringan i händer/handleder och fötter, för att utvärdera graden av strukturell skada. Viktiga resultat för golimumab 50 mg-dosen vid vecka 52 visas i tabell 3.

Antalet patienter utan nya erosioner eller med en förändring från baseline i total vdH-S score ≤ 0 var signifikant högre i gruppen som behandlats med golimumab än i kontrollgruppen ($p = 0,003$). Radiografiska effekter som observerades vid vecka 52 bibehölls till och med vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, fanns liknande radiografiska effekter från vecka 104 till och med vecka 256.

Tabell 3
Radiografisk medelförändring (SD) från baseline, mätt med total vdH-S score vid vecka 52 för hela population i GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Total Poäng		
Baseline	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Förändring från baseline	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erosion Poäng		
Baseline	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Förändring från baseline	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN Poäng		
Baseline	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Förändring från baseline	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n anger randomiserade patienter

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet

Fysisk funktion och oförmåga utvärderades som ett separat effektmått i GO-FORWARD och GO-AFTER med hälsoutvärderingsindexet HAQ DI. I dessa studier visades kliniskt betydelsefulla och

statistiskt signifikanta förbättringar i HAQ DI från baseline med golimumab jämfört med kontroll vecka 24. Bland de patienter som stod kvar på den behandling med golimumab som de randomiserats till vid studiestart bibehölls förbättringar i HAQ DI till och med vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, fanns liknande förbättringar i HAQ DI från vecka 104 till och med vecka 256.

I GO-FORWARD visades kliniskt betydelsefulla och statistiskt signifikanta förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet mätt med den fysiska delskalan av SF-36 hos patienter som behandlats med golimumab jämfört med placebo vid vecka 24. Bland patienter som stod kvar på den behandling med golimumab som de randomiserats till vid studiestart bibehölls förbättringar i den fysiska delskalan av SF-36 till och med vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, fanns liknande förbättringar i den fysiska delskalan av SF-36 från vecka 104 till och med vecka 256. I GO-FORWARD och GO-AFTER observerades statistiskt signifikanta förbättringar avseende trötthet mätt med en skala för funktionell utvärdering av trötthet vid behandling av kroniska sjukdomar (FACIT-F).

Psoriasisartrit

Effekt och säkerhet med golimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (GO-REVEAL) hos 405 vuxna patienter med aktiv PsA (≥ 3 svullna leder och ≥ 3 ömmande leder) trots icke-steroid antiinflammatorisk (NSAID) behandling eller DMARD-behandling. Patienterna i denna studie hade haft en PsA-diagnos i åtminstone 6 månader och hade åtminstone mild psoriasisjukdom. Patienter med varje undergrupp av psoriasisartrit rekryterades, vilket omfattade polyartikulär artrit utan reumatiska knutor (43 %), asymmetrisk perifer artrit (30 %), distal interfalangeal (DIP) ledartrit (15 %), spondylit med perifer artrit (11 %), mutilerande artrit (1 %). Tidigare behandling med anti-TNF var inte tillåtet. Golimumab eller placebo administrerades subkutant var 4:e vecka. Patienterna randomiserades till att få placebo, golimumab 50 mg, eller golimumab 100 mg. De patienter som fick placebo övergick till golimumab 50 mg efter 24 veckor. Vid vecka 52 gick patienterna in i en öppen långtidsförlängning. Ungefär fyrtioåtta procent av patienterna fortsatte med stabila doser av metotrexat (≤ 25 mg/vecka). De co-primära effektmåten var den procentuella andelen patienter som uppnådde ACR 20-svar vid vecka 14 och förändring från baseline i total PsA modifierad vdH-S score vid vecka 24.

Generellt observerades inga kliniskt meningsfulla skillnader i effektmått mellan doseringsregimerna golimumab 50 mg och 100 mg till och med vecka 104. Enligt studiedesignen kunde patienterna i långtidsförlängningen, efter beslut av ansvarig provare, byta mellan doserna 50 mg och 100 mg av golimumab.

Tecken och symtom

Viktiga resultat för 50 mg dosering vid vecka 14 och 24 visas i tabell 4 och beskrivs nedan.

Tabell 4
Viktiga effektnätresultat från GO-REVEAL

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	113	146
Behandlingssvar, % av patienterna		
ACR 20		
Vecka 14	9 %	51 %
Vecka 24	12 %	52 %
ACR 50		
Vecka 14	2 %	30 %
Vecka 24	4 %	32 %
ACR 70		
Vecka 14	1 %	12 %
Vecka 24	1 %	19 %
PASI^b 75^c		
Vecka 14	3 %	40 %

Vecka 24	1 %	56 %
----------	-----	------

* p < 0,05 för alla jämförelser

^a n anger randomiserade patienter; faktiskt antal patienter utvärderbara för varje effektmått kan variera med tidpunkten

^b Psoriasis Area and Severity Index

^c Baserat på en undergrupp patienter med ≥ 3 % av kroppsytan engagerad vid baseline, 79 patienter (69,9 %) i placebo-gruppen och 109 (74,3 %) i gruppen som fick golimumab 50 mg.

Behandlingssvar observerades vid den första utvärderingen (vecka 4) efter den initiala administreringen av golimumab. Liknande ACR 20-svar vecka 14 observerades hos patienter med polyartikulär artrit utan reumatiska knutor och asymmetrisk perifer artrit PsA subgrupper. Antalet patienter med andra subgrupper av PsA var för litet för att tillåta någon meningsfull utvärdering. Svaren i de grupper som behandlats med golimumab var liknande för patienter med eller utan samtidig behandling med MTX. Bland de 146 patienter som randomiserats till golimumab 50 mg stod 70 fortfarande på denna behandling vid vecka 104. Av dessa 70 patienter uppnådde 64, 46 respektive 31 patienter ACR 20/50/70-svar. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, observerades liknande frekvenser av ACR 20/50/70-svar från vecka 104 till och med vecka 256.

Statistiskt signifikanta svar av DAS28 observerades även vid vecka 14 och 24 ($p < 0,05$).

Vid vecka 24 sågs förbättring av parametrar för perifer aktivitet karaktäristiska för psoriasisartrit (t.ex. antal svullna leder, antal smärtsamma/ömmade leder, daktylit och entesit) hos patienter behandlade med golimumab. Behandling med golimumab resulterade i signifikant förbättring av fysisk funktion mätt med HAQ DI, såväl som i signifikanta förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet mätt med fysiska och mentala delsummapoäng av SF-36. Bland de patienter som stod kvar på den behandling med golimumab som de randomiserats till vid studiestart bibehölls förbättringar i DAS28 och HAQ DI till och med vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, fanns liknande svar för DAS28 och HAQ DI från vecka 104 till och med vecka 256.

Radiografisk respons

Strukturell skada i både händer och fötter utvärderades med avseende på förändring från baseline i total vdH-S score, modifierad för PsA med tillägg av distala interfalangealleder (DIP) i händerna, mätt med röntgen.

Behandling med golimumab 50 mg medförde en lägre progressionstakt av perifer ledskada jämfört med placebobehandling vid vecka 24 med avseende på förändring från baseline i total modifierad vdH-S score (medelförändring $\pm$ SD-poäng var $0,27 \pm 1,3$ i placebogruppen jämfört med $-0,16 \pm 1,3$ i golimumab-gruppen; $p = 0,011$). Bland de 146 patienter som randomiserats till golimumab 50 mg fanns röntgendata tillgängliga vid vecka 52 för 126 patienter, av vilka 77 % inte visade någon progression jämfört med baseline. Vid vecka 104 fanns röntgendata tillgängliga för 114 patienter och 77 % visade inte någon progression från baseline. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, visade liknande frekvenser av patienter ingen progression från baseline från vecka 104 till och med vecka 256.

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit

Effekt och säkerhet med golimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (GO-RAISE) hos 356 vuxna patienter med aktiv ankyloserande spondylit (definierad som Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 och visuell analogskala (VAS) för total ryggsmärta på ≥ 4 , på en skala från 0 till 10 cm). Patienter som rekryterades till denna studie hade aktiv sjukdom trots nuvarande eller tidigare icke-steroid antiinflammatorisk (NSAID) behandling eller DMARD-behandling och hade inte tidigare fått anti-TNF-behandling. Golimumab eller placebo administrerades subkutant var 4:e vecka. Patienterna randomiserades till placebo, golimumab 50 mg eller golimumab 100 mg. Patienterna tilläts fortsätta med samtidig DMARD-behandling (MTX, SSZ, och/eller HCQ). Primärt effektmått var den procentuella andel patienter som erhöll svar enligt Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group

(ASAS) 20 vid vecka 14. Placebokontrollerade effektdata samlades in och analyserades till och med vecka 24.

Viktiga resultat för 50 mg dosering visas i tabell 5 och beskrivs nedan. Generellt observerades inga kliniskt meningsfulla skillnader i effektmått mellan doseringsregimerna golimumab 50 mg och 100 mg till och med vecka 24. Enligt studiedesignen kunde patienterna i långtidsförlängningen, efter beslut av ansvarig prövare, byta mellan doserna 50 mg och 100 mg av golimumab.

Tabell 5
Viktiga effektnresultat från GO-RAISE.

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	78	138
Behandlingssvar, % av patienterna		
ASAS 20		
Vecka 14	22 %	59 %
Vecka 24	23 %	56 %
ASAS 40		
Vecka 14	15 %	45 %
Vecka 24	15 %	44 %
ASAS 5/6		
Vecka 14	8 %	50 %
Vecka 24	13 %	49 %

* $p \leq 0,001$ för alla jämförelser

^a n anger randomiserade patienter; faktiskt antal patienter utvärderbara för varje effektmått kan variera med tidpunkten

Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, fanns en liknande andel av patienter med ASAS 20 och ASAS 40-svar från vecka 24 till och med vecka 256.

Statistiskt signifikanta svar på BASDAI 50, 70 och 90 ($p \leq 0,017$) sågs även vid vecka 14 och 24. Förbättringar av viktiga sjukdomsaktivitetsmått observerades vid den första utvärderingen (vecka 4) efter den initiala administreringen av golimumab och bibehölls till och med vecka 24. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, observerades liknande frekvenser i förändring från baseline av BASDAI, från vecka 24 till och med vecka 256. Samma effekt sågs hos patienterna oberoende av användning av DMARD-preparat (MTX, sulfasalazin och/eller hydroxiklorokin), HLA-B27 antigenstatus eller CRP-nivåer vid baseline utvärderat enligt ASAS 20-svar vecka 14.

Behandling med golimumab gav signifikanta förbättringar i fysisk funktion utvärderat i förändringar från baseline av BASFI vid vecka 14 och 24. Även hälsorelaterad livskvalitet mätt med fysiska delpoäng av SF-36 förbättrades signifikant vid vecka 14 och 24. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, fanns liknande förbättring av fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet från vecka 24 till och med vecka 256.

Icke-radiografisk axial spondylartrit

GO-AHEAD

Effekt och säkerhet med golimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (GO-AHEAD) hos 197 vuxna patienter med svår aktiv ir-axSpA (definierad som de patienter som uppfyllde ASAS-klassificeringskriterier för axial spondylartrit men inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS). Patienter som rekryterades till denna studie hade aktiv sjukdom (definierad som BASDAI ≥ 4 och en visuell analogskala (VAS) för total ryggsmärta på ≥ 4 , vardera på en skala från 0-10 cm), trots nuvarande eller tidigare icke-steroid antiinflammatorisk (NSAID) behandling och hade inte tidigare behandlats med något biologiskt medel inklusive anti-TNF-behandling. Patienterna randomiserades till att få placebo eller golimumab 50 mg administrerat subkutant var 4:e vecka. Vid vecka 16 gick patienterna in i en öppen period där alla patienter fick golimumab 50 mg administrerat subkutant var 4:e vecka till och med vecka 48 med

effektutvärdering utfört till och med vecka 52 och säkerhetsuppföljning till och med vecka 60. Cirka 93 % av patienterna som fick golimumab vid början av den öppna förlängningen (vecka 16) stod kvar på behandling till slutet av studien (vecka 52). Analyser utfördes för båda populationerna, dvs. alla behandlade patienter (All Treated, AT, N = 197) och patienter med objektiva tecken på inflammation (Objective Signs of Inflammation, OSI, N = 158, påvisat med förhöjt CRP och/eller evidens på sakroiliit genom MR vid baseline). Placebo-kontrollerade effektdata samlades in och analyserades till och med vecka 16. Det primära effektmåttet var andelen patienter som uppnådde ASAS 20-svar vid vecka 16. Viktiga resultat visas i tabell 6 och beskrivs nedan.

Tabell 6
Viktiga effektnätat från GO-AHEAD vid vecka 16

Förbättring av tecken och symtom				
	Alla behandlade (AT)		Patienter med objektiva tecken på inflammation (OSI)	
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Behandlingssvar, % av patienterna				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS partiell remission	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Hämning av inflammation i sakroiliakaleder (SI) mätt med MR				
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Medelförändring av SPARCC ^d MR sakroiliakaledspoäng	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n anger randomiserade och behandlade patienter

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

^c n anger antal patienter vid baseline och vecka 16 MR data

^d SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 för jämförelser mellan golimumab och placebo

* p < 0,05 för jämförelser mellan golimumab och placebo

Statistiskt signifikanta förbättringar av tecken och symtom på svår, aktiv ir-axSpA visades hos patienter som behandlats med golimumab 50 mg jämfört med placebo vid vecka 16 (tabell 6). Förbättringar observerades vid den första utvärderingen (vecka 4) efter den initiala administreringen av golimumab. SPARCC-poäng mätt med MR visade statistiskt signifikant reduktion av SI-ledinflammation vid vecka 16 hos patienter som behandlats med golimumab 50 mg jämfört med placebo (tabell 6). Smärta utvärderat med "Total Back Pain" och "Nocturnal Back Pain" VAS och sjukdomsaktivitet mätt med ASDAS-C visade också statistiskt signifikant förbättring från baseline till vecka 16 hos patienter som behandlats med golimumab 50 mg jämfört med placebo (p < 0,0001).

Statistiskt signifikanta förbättringar av ryggradsrörlighet mätt med BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) och fysisk funktion mätt med BASFI visades hos patienter som behandlats med golimumab 50 mg jämfört med placebo (p < 0,0001). Patienter som behandlats med golimumab upplevde signifikant fler förbättringar i hälsorelaterad livskvalitet mätt med ASQoL, EQ-5D och fysiska och psykiska komponenter av SF-36, och upplevde signifikant fler förbättringar i produktivitet mätt med större minskning i total arbetsnedsättning och i aktivitetsnedsättning mätt med WPAI-frågeformulär än patienter som fick placebo.

För alla ovanstående beskrivna effektmått visades även statistiskt signifikanta resultat i OSI-populationen vid vecka 16.

I både AT- och OSI-populationerna fortsatte förbättringar av tecken och symtom, ryggradsrörlighet, fysisk funktion, livskvalitet och produktivitet observerade vid vecka 16 hos patienter behandlade med golimumab 50 mg och som var kvar i studien vid vecka 52.

GO-BACK

Effekt och säkerhet för fortsatt behandling med golimumab (full eller reducerad dosfrekvens) jämfört med avslutad behandling bedömdes hos vuxna patienter (18 till 45 år gamla) med aktiv ir-axSpA som visade upprätthållen remission under 10 månaders öppen månatlig behandling med golimumab (GO-BACK). Lämpliga patienter (de som uppnådde klinisk respons vid månad 4 och hade inaktiv sjukdomsstatus (ASDAS < 1,3) vid både månad 7 och 10) gick in i den dubbelblinda utsättningsfasen och randomiserades till fortsatt månatlig behandling med golimumab (full behandlingsregim, N = 63), behandling varannan månad med golimumab (reducerad behandlingsregim, N = 63) eller månatlig placebobehandling (utsättning av behandling, N = 62) i upp till ungefär 12 månader.

Primärt effektmått var andelen patienter utan sjukdomsskov. Patienter som fick skov, dvs. som hade ett ASDAS vid två efterföljande bedömningar som båda hade en absolut poäng på $\geq 2,1$ eller en ökning efter utsättning på $\geq 1,1$ jämfört med månad 10 (slutet av den öppna perioden), fick återinsatt månatlig behandling med golimumab i en öppen fas med återupptagen behandling för att karakterisera kliniskt svar.

Kliniskt svar efter dubbelblind utsättning av behandling

Av de 188 patienterna med inaktiv sjukdom som fick minst en dos av dubbelblindad behandling fick en signifikant ($p < 0,001$) större andel patienter inget sjukdomsskov när de fortsatte med golimumab vid antingen den fulla behandlingsregimen (84,1 %) eller den reducerade behandlingsregimen (68,3 %), jämfört med de som fick utsatt behandling (33,9 %) (tabell 7).

Tabell 7
Analys av andelen studiedeltagare utan skov^a
Hela analyserade populationen (period 2 – dubbelblind)

Behandling	n/N	%	Skillnad i % jämfört med placebo	
			Uppskattning (95 % KI) ^b	p-värde ^b
GLM SK QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SK Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

Hela analyserade populationen inkluderar alla randomiserade studiedeltagare som uppnådde inaktiv sjukdom i period 1 och fick minst en dos blindad studiebehandling.

^a Definierat som ASDAS vid 2 efterföljande besök som båda hade antingen en absolut poäng på $\geq 2,1$ eller en ökning efter utsättning på $\geq 1,1$ jämfört med månad 10 (besök 23).

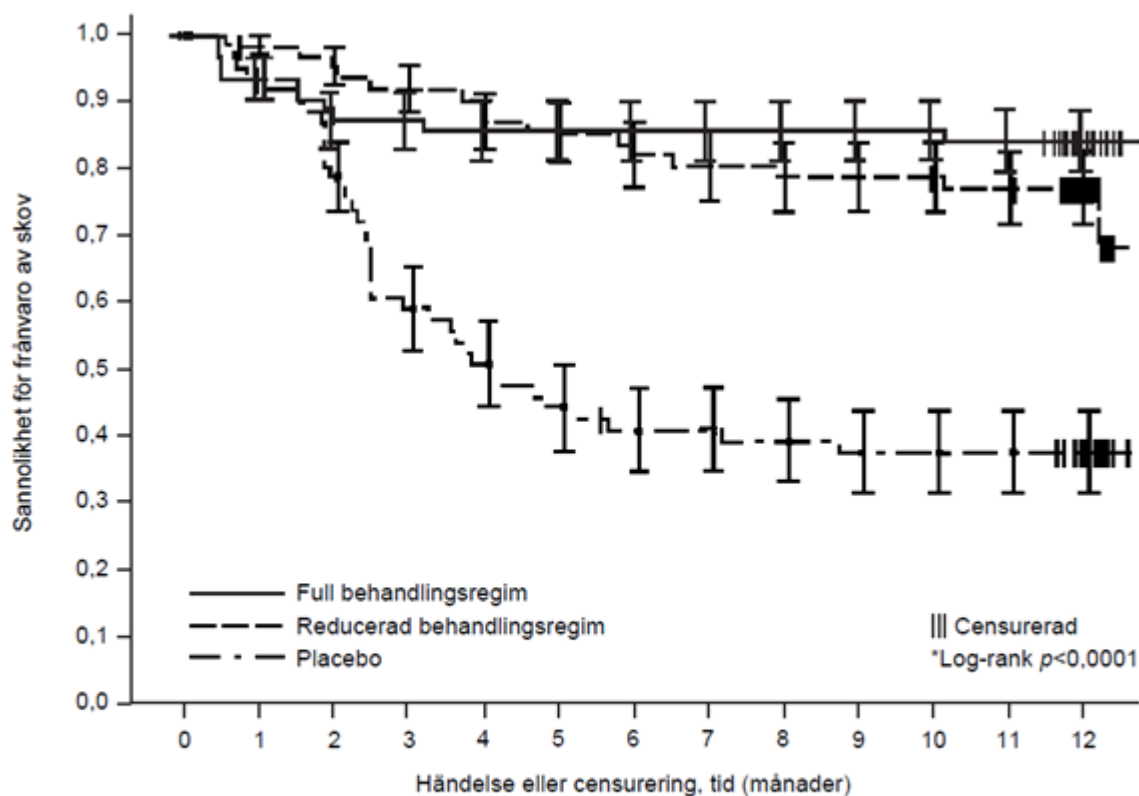
^b Typ I fel frekvens över de multipla behandlingsjämförelserna (GLM SK QMT jämfört med placebo och GLM SK Q2MT jämfört med placebo) kontrollerades med hjälp av en sekventiell (step-down) testprocedur. Uppskattningen härleddes baserat på stratifierad Miettinen-Nurminen-metod, stratifierat efter CRP-nivå (> 6 mg/l eller ≤ 6 mg/l).

Studiedeltagare som avbröt period 2 i förtid och innan ett skov uppkommit räknas som att de fick ett skov.

N = Totalt antal studiedeltagare; n = antal studiedeltagare utan skov; GLM = golimumab; SK = subkutant, QMT = månatlig dosering; Q2MT = dosering varannan månad.

Skillnaden i tid till första skov mellan gruppen som fick utsättning av behandling och någon av behandlingsgrupperna som fick golimumab visas i figur 1 (log-rank $p < 0,0001$ för varje jämförelse). I placebogruppen började skov förekomma ungefär 2 månader efter utsättning av golimumab, och en majoritet av skoven uppkom inom 4 månader av utsättningen av behandling (figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meier-analys av tid till första skov



Deltagare i riskzonen

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

* Effektmått ej justerat för multiplicitet. Stratifierad efter CRP-nivå (>6 mg/l eller ≤ 6 mg/l). Skov definierades som ASDAS vid 2 efterföljande besök som båda hade en absolut poäng på $\geq 2,1$ eller en ökning efter utsättning på $\geq 1,1$ jämfört med månad 10 (besök 23). Studiedeltagare som inte fick skov censurerades vid tidpunkten för avbruten behandling eller vid månad 13 av period 2 (dubbelblind fas). Start av period 2 representerar dag 1 i Kaplan-Meier-analysen för hela analyserade populationen.

Kliniskt svar på återupptagen behandling efter ett sjukdomsskov

Kliniskt svar definierades som förbättring av BASDAI med ≥ 2 eller ≥ 50 % jämfört med genomsnittet från de två efterföljande BASDAI-poäng som tillskrevs skovet. Av de 53 studiedeltagarna i grupperna som fick reducerad dosregim eller utsättning av behandling som fick ett bekräftat skov uppnådde 51 (96,2 %) ett kliniskt svar med golimumab inom 3 månader från återupptagen behandling, även om färre patienter (71,7 %) kunde bibehålla det under alla 3 månader.

Ulcerös kolit

Effekten med golimumab utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier hos vuxna patienter.

Induktionsstudien (PURSUIT-Induction) utvärderade patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit (Mayo-score 6 till 12, endoskopi subscore ≥ 2) som svarat otillräckligt på eller inte tolererade konventionell behandling, eller var kortikosteroidberoende. I den dosbegränsande delen av studien randomiserades 761 patienter till att antingen få 400 mg golimumab s.c. vid vecka 0 och 200 mg vid vecka 2, 200 mg golimumab s.c. vid vecka 0 och 100 mg vid vecka 2 eller placebo s.c. vid vecka 0 och 2. Samtidig behandling med stabila doser perorala aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunmodulerande medel var tillåten. Effekten av golimumab till och med vecka 6 utvärderades i denna studie.

Resultaten från underhållsstudien (PURSUIT-Maintenance) baserades på utvärdering av 456 patienter som uppnådde kliniskt svar från tidigare induktion med golimumab. Patienterna randomiserades till att få golimumab 50 mg, golimumab 100 mg eller placebo administrerat subkutant var 4:e vecka. Samtidig behandling med stabila doser perorala aminosalicylater och/eller immunmodulerande medel var tillåten. Kortikosteroider skulle trappas ut i början av underhållsstudien. Effekten av golimumab till och med vecka 54 utvärderades i denna studie. Patienter som fullföljde underhållsstudien till och med vecka 54 fortsatte behandling i förlängningen av studien, med effektutvärdering till och med vecka 216. Effektutvärderingen i förlängningen av studien baserades på förändringar i användning av kortikosteroider, Physician's Global Assessment (PGA) av sjukdomsaktivitet och förbättringar i livskvalitet mätt med Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Tabell 8
Viktiga effekterresultat från PURSUIT - Induction och PURSUIT - Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Procent av patienter			
Patienter med kliniskt svar vid vecka 6 ^a	30 %	51 %**	
Patienter i klinisk remission vid vecka 6 ^b	6 %	18 %**	
Patienter med slemhinneläkning vid vecka 6 ^c	29 %	42 %*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 100 mg N = 151
Procent av patienter			
Kvarstående svar (patienter med kliniskt svar till och med vecka 54) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Kvarstående remission (patienter i klinisk remission vid både vecka 30 och vecka 54) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

N = antal patienter

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Definierad som en minskning från baseline i Mayo-score med ≥ 30 % och ≥ 3 poäng, tillsammans med en minskning av rektal blödning subscore med ≥ 1 eller rektal blödning subscore 0 eller 1.

^b Definierad som Mayo-score ≤ 2 poäng, med inget individuellt subscore > 1

^c Definierad som 0 eller 1 av endoskopi subscore, Mayo-score.

^d Endast induktion av golimumab.

^e Patienterna utvärderades för ulcerös kolit sjukdomsaktivitet med partiellt Mayo-score var 4:e vecka (uteblivet svar bekräftades med endoskopi). En patient som bibehöll svar hade därför ett status med kontinuerligt kliniskt svar vid varje urvärdering till och med vecka 54.

^f En patient skulle vara i remission vid både vecka 30 och 54 (utan att visa uteblivet svar vid någon tidpunkt till och med vecka 54) för att uppnå varaktig remission.

^g Hos patienter som vägde mindre än 80 kg, visade en större andel av patienterna som fick 50 mg underhållsterapi kvarstående klinisk remission jämfört med de som fick placebo.

Fler patienter som behandlades med golimumab visade kvarstående slemhinne-läkning (patienter med slemhinne-läkning vid både vecka 30 och vecka 54) i gruppen 50 mg (42 %, nominellt p < 0,05) och i gruppen 100 mg (42 %, p < 0,005) jämfört med patienter i placebogruppen (27 %).

Bland de 54 % av patienterna (247/456) som fick samtidig behandling med kortikosteroider i början av PURSUIT-Maintenance, var andelen patienter som bibehöll kliniskt svar till och med vecka 54 och som inte fick samtidig behandling med kortikosteroider vid vecka 54 större i gruppen 50 mg (38 %, 30/78) och i gruppen 100 mg (30 %, 25/82) jämfört med placebogruppen (21 %, 18/87). Andelen patienter med utsatta kortikosteroider vid vecka 54 var större i gruppen 50 mg (41 %, 32/78) och i

gruppen 100 mg (33 %, 27/82) jämfört med placebogruppen (22 %, 19/87). Bland de patienter som fortsatte i förlängningen av studien, bibehölls generellt andelen av patienter som fortsatt var kortikosteroidfria till och med vecka 216.

Patienter som inte uppnådde kliniskt svar vid vecka 6 i PURSUIT-Induction-studierna doserades med 100 mg golimumab var 4:e vecka i PURSUIT-Maintenance-studien. Vid vecka 14 uppnådde 28 % av dessa patienter ett svar som definierades av partiellt Mayo-score (minskat med ≥ 3 poäng jämfört med start av induktion). Vid vecka 54 liknade de kliniska resultaten som observerades hos dessa patienter de kliniska resultaten som rapporterades för patienterna som uppnådde kliniskt svar vid vecka 6.

Vid vecka 6, förbättrade golimumab signifikant livskvaliteten mätt som förändring från baseline med ett sjukdomsspecifikt mått, IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire). Bland patienter som fick underhållsbehandling med golimumab kvarstod förbättringarna i livskvaliteten, mätt med IBDQ, till och med vecka 54.

Cirka 63 % av patienterna som fick golimumab vid början av förlängningen av studien (vecka 56) stod kvar på behandling till slutet av studien (sista administreringen av golimumab vid vecka 212).

Immunogenicitet

Antikroppar mot golimumab kan utvecklas under behandling med golimumab. Bildning av antikroppar mot golimumab kan vara associerad med minskad systemisk exponering för golimumab, men ingen uppenbar korrelation mellan antikropsutveckling och effekt har observerats. Förekomst av antikroppar mot golimumab kan öka risken för reaktioner vid injektionsstället (se avsnitt 4.8).

Pediatrik population

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Effekt och säkerhet med golimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad utsättningsstudie (GO-KIDS) hos 173 barn (2 till 17 års ålder) med aktiv pJIA med minst 5 aktiva leder och ett otillräckligt svar på MTX. Barn med polyartikulärt förlopp av JIA (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ polyartrit, utvidgad oligoartrit, juvenil psoriasisartrit eller systemisk JIA utan aktuella systemiska symtom) inkluderades i studien. Medianvärdet för antal aktiva leder vid baseline var 12 och medianvärdet för CRP var 0,17 mg/dl.

Del 1 av studien bestod av en 16-veckors öppen fas där 173 barn fick golimumab 30 mg/m² (maximalt 50 mg) subkutant var 4:e vecka och MTX. De 154 barn som uppnådde ett ACR Ped 30-svar vid vecka 16 gick in i Del 2 av studien, den randomiserade utsättningsfasen, och fick golimumab 30 mg/m² (maximalt 50 mg) + MTX eller placebo + MTX var 4:e vecka. Efter skov fick barnen golimumab 30 mg/m² (maximalt 50 mg) + MTX. Vid vecka 48, gick barnen in i en långtidsförlängning.

Barnen i denna studie visade ACR Ped 30-, 50-, 70- och 90-svar från vecka 4.

Vid vecka 16, var 87 % av barnen ACR Ped 30-responders, och 79 %, 66 %, och 36 % av barnen var ACR Ped 50-, ACR Ped 70- respektive ACR Ped 90-responders. Vid vecka 16 hade 34 % av barnen inaktiv sjukdom definierad som förekomst av allt följande: inga leder med aktiv artrit; ingen feber, utslag, serosit, splenomegali, hepatomegali eller generaliserad lymfadenopati relaterat till JIA; ingen aktiv uveit; normalt ESR, (< 20 mm/timme) eller CRP (< 1,0 mg/dl); läkarens helhetsutvärdering av sjukdomsaktivitet (≤ 5 mm på VAS); varaktighet av morgonstelhet < 15 minuter.

Vid vecka 16 visade alla ACR Ped-komponenter kliniskt relevanta förbättringar från baseline (se tabell 9).

Tabell 9
Förbättringar från baseline för ACR Ped-komponenter vid vecka 16^a

	Förbättringsprocent, median
	Golimumab 30 mg/m ² n ^b = 173
Läkarens helhetsutvärdering av sjukdomen (VAS ^c 0–10 cm)	88 %
Patientens/förälderns helhetsutvärdering av allmänt välbefinnande (VAS 0-10 cm)	67 %
Antal aktiva leder	92 %
Antal leder med begränsad rörelseförmåga	80 %
Fysisk funktion med CHAQ ^d	50 %
ESR (mm/tim) ^e	33 %

^a baseline = vecka 0

^b “n” anger rekryterade patienter

^c VAS: *Visual Analogue Scale* (smärtskala)

^d CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire (frågeformulär)

^e ESR (mm/tim): erytrocytsedimenteringshastighet (millimeter per timme)

Det primära effektmåttet, proportionen av barn som var ACR Ped 30-responders vid vecka 16 och som inte fick ett skov mellan vecka 16 och vecka 48, uppnåddes inte. Majoriteten av barnen fick inte ett skov mellan vecka 16 och vecka 48 (59 % i golimumab + MTX-gruppen och 53 % i placebo + MTX-gruppen, $p = 0,41$).

Förspecifierade subgruppsanalyser av det primära effektmåttet mot värdet vid baseline CRP (≥ 10 mg/l vs < 10 mg/l) visade högre skovfrekvenser hos dem som fick placebo + MTX jämfört med dem som behandlats med golimumab + MTX (87 % vs 40 %, $p = 0,0068$), bland barn med CRP ≥ 10 mg/l vid baseline.

Vid vecka 48 var 53 % och 55 % av barnen i golimumab + MTX-gruppen respektive placebo + MTX -gruppen ACR Ped 30-responders, och 40 % och 28 % av barnen i golimumab + MTX-gruppen respektive placebo + MTX-gruppen uppnådde inaktiv sjukdom.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller golimumab för en eller flera subgrupper av den pediatrika populationen för ulcerös kolit (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en subkutan engångsdos av golimumab till friska försökspersoner eller patienter med RA varierade mediantiden för att nå maximal serumkoncentration (T_{max}) från 2 till 6 dagar. En subkutan injektion på 50 mg golimumab till friska försökspersoner resulterade i ett medelvärde $\pm$ standardavvikelse för maximal serumkoncentration (C_{max}) på $3,1 \pm 1,4$ µg/ml.

Efter en subkutan engångsdos på 100 mg var absorptionen av golimumab liknande i överarm, mage och lår med en genomsnittlig absolut biotillgänglighet på 51 %. Eftersom golimumab visade approximativ dosproportionell farmakokinetik efter subkutan administrering förväntas den absoluta biotillgängligheten för en dos av 50 mg eller 200 mg golimumab vara liknande.

Distribution

Efter en intravenös engångsdos var medeldistributionsvolymen 115 ± 19 ml/kg.

Eliminering

Systemisk clearance av golimumab beräknades vara $6,9 \pm 2,0$ ml/dygn/kg. Terminal halveringstid beräknades till ungefär 12 ± 3 dagar hos friska försökspersoner och liknande värden observerades hos patienter med RA, PsA, AS eller ulcerös kolit.

När 50 mg golimumab administrerades subkutant var 4:e vecka till patienter med RA, PsA eller AS, uppnåddes steady-state för serumkoncentrationen vid vecka 12. Vid samtidig användning av MTX, resulterade behandling med 50 mg golimumab subkutant var 4:e vecka i ett genomsnittligt ($\pm$ standardavvikelse) dalvärde för serumkoncentration vid steady-state på ungefär $0,6 \pm 0,4$ µg/ml hos RA-patienter med aktiv RA trots behandling med metotrexat, ungefär $0,5 \pm 0,4$ µg/ml hos patienter med aktiv PsA och ungefär $0,8 \pm 0,4$ µg/ml hos patienter med AS. Genomsnittligt dalvärde för steady-state-serumkoncentrationer av golimumab hos patienter med ir-axSpA liknade de som observerades hos patienter med AS efter subkutan administrering av 50 mg golimumab var 4:e vecka.

Patienter med RA, PsA eller AS som inte fick samtidig behandling med MTX hade ungefär 30 % lägre dalvärde för steady-state-koncentrationer av golimumab än de som fick golimumab med MTX. Hos ett begränsat antal RA-patienter som behandlats med subkutant golimumab under en 6-månaders period reducerade samtidig användning med MTX clearance av golimumab med ungefär 36 %. Populationsfarmakokinetiska analyser tydde emellertid på att samtidig användning med NSAID-preparat, orala kortikosteroider eller sulfasalazin inte påverkade apparent clearance av golimumab.

Efter induktionsdoser på 200 mg och 100 mg golimumab vid vecka 0 respektive 2, och underhållsdoser på 50 mg eller 100 mg golimumab subkutant och därefter var 4:e vecka till patienter med ulcerös kolit, uppnåddes steady-state för serumkoncentrationen av golimumab cirka 14 veckor efter påbörjad behandling. Behandling med 50 mg eller 100 mg golimumab subkutant var 4:e vecka vid underhållsbehandling resulterade i ett genomsnittligt dalvärde för serumkoncentration vid steady-state på ungefär $0,9 \pm 0,5$ µg/ml respektive $1,8 \pm 1,1$ µg/ml.

Hos patienter med ulcerös kolit som behandlades med 50 mg eller 100 mg golimumab subkutant var 4:e vecka hade samtidig behandling med immunomodulerare ingen betydande effekt på dalvärde för steady-state-nivåer av golimumab.

Patienter som utvecklade antikroppar mot golimumab hade generellt låga dalvärden för serumkoncentrationer av golimumab vid steady-state (se avsnitt 5.1).

Linjäritet

Golimumab visade ungefärlig dosproportionell farmakokinetik hos patienter med RA över dosintervallet 0,1 till 10,0 mg/kg efter en intravenös engångsdos. Efter en subkutan engångsdos på friska försökspersoner observerades också ungefärlig dosproportionell farmakokinetik över dosintervallet 50 mg till 400 mg.

Viktens inverkan på farmakokinetiken

Det fanns en trend mot högre skenbar clearance av golimumab med ökad vikt (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Farmakokinetiken för golimumab fastställdes hos 173 barn med pJIA med en ålder mellan 2 och 17 år. I pJIA-studien hade barn som fick golimumab 30 mg/m² (maximalt 50 mg) subkutant var 4:e vecka ett mediandalvärde för steady-state-nivåer av golimumab som var liknande mellan olika åldersgrupper, och var också liknande eller något högre än de som setts hos vuxna RA-patienter som fick 50 mg golimumab var 4:e vecka.

Populationbaserad farmakokinetik/farmakodynamikmodellering och -simulering hos barn med pJIA bekräftade förhållandet mellan serumexponering av golimumab och klinisk effekt och stöder att en dosregim om golimumab 50 mg var 4:e vecka hos barn med pJIA, som väger minst 40 kg, får liknande exponering som med de som visat sig vara effektiva hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Inga mutagenicitetsstudier, fertilitetsstudier på djur eller långtids-karcinogenicitetsstudier har genomförts med golimumab.

I en fertilitets- och generell reproduktionsfunktionsstudie utförd på mus, genom användning av en analog antikropp som selektivt hämmar den funktionella aktiviteten av mus-TNF α , minskade antalet dräktiga möss. Det är inte känt om detta fynd berodde på effekter på hanarna och/eller på honorna. I en utvecklingstoxicitetsstudie utförd på möss efter administrering av samma analoga antikropp och på cynomolgusapor med golimumab, fanns det inga tecken på maternell toxicitet, embryotoxicitet eller teratogenicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
trehalos
polysorbat 80 (E433)
vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Gotenfia kan förvaras vid temperaturer upp till högst 25 °C under en enstaka period i högst 15 dagar, men utan att det ursprungliga utgångsdatumet tryckt på kartongen passerar. Det nya utgångsdatumet måste skrivas på kartongen (högst 15 dagar efter uttag från kylskåp).

Efter förvaring i rumstemperatur får Gotenfia inte förvaras i kylskåp igen. Gotenfia måste kasseras om det inte används inom 15 dagars förvaring i rumstemperatur.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Gotenfia 50 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

0,5 ml lösning i en förfylld spruta (typ 1-glas) med en fastsatt nål (rostfritt stål) och ett nålskydd (gummi som innehåller latex). Gotenfia tillhandahålls i förpackningar om 1 förfylld spruta eller 3 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Gotenfia tillhandahålls i en förfylld spruta för engångsbruk. Varje förpackning innehåller en instruktion för användning som tydligt beskriver hur sprutan ska användas. Efter att man tagit ut den förfyllda sprutan från kylskåpet ska man vänta i 30 minuter för att låta den bli rumstempererad, innan man injicerar Gotenfia. Sprutan får inte skakas.

Lösningen är klar till svagt opalskimrande, färglös till svagt gul. Gotenfia ska inte användas om lösningen är missfärgad, grumlig eller innehåller synliga främmande partiklar.

Detaljerade instruktioner för beredning och administrering av Gotenfia i en förfylld spruta ges i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/2009/001 [1 förfylld spruta]

EU/1/25/2009/002 [3 förfyllda sprutor]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gotenfia 100 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 1 ml förfylld spruta innehåller 100 mg golimumab*.

* Human IgG1 κ monoklonal antikropp framställd i en ovarial cellinje från kinesisk hamster (CHO-cellinje) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml innehåller 0,2 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta (injektionsvätska)

Lösningen är klar till svagt opalskimrande och färglös till ljusgul.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit (RA)

Gotenfia, i kombination med metotrexat (MTX), är avsett för:

- behandling av måttlig till svår, aktiv reumatoid artrit hos vuxna när svaret på sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD), inklusive MTX, har varit otillräckligt.
- behandling av svår, aktiv och progredierande reumatoid artrit hos vuxna som inte tidigare behandlats med MTX.

Golimumab, i kombination med MTX, har visats ge lägre progressionstakt av leddskada mätt med röntgen och visats förbättra fysisk funktion.

För information om indikationen polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, se produktresumén för Gotenfia 50 mg.

Psoriasisartrit (PsA)

Gotenfia, som monoterapi eller i kombination med MTX, är avsett för behandling av aktiv och progredierande psoriasisartrit hos vuxna när svaret på tidigare behandling med DMARD-läkemedel har varit otillräckligt. Golimumab har visats ge lägre progressionstakt av leddskada mätt med röntgen hos patienter med polyartikulär symmetrisk subgrupp av sjukdomen (se avsnitt 5.1) och visats förbättra den fysiska funktionen.

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Gotenfia är avsett för behandling av svår, aktiv ankyloserande spondylit hos vuxna som svarat otillräckligt på konventionell behandling.

Ikke-radiografisk axial spondylartrit (ir-axSpA)

Gotenfia är avsett för behandling av vuxna med svår, aktiv ikke-radiografisk axial spondylartrit med objektiva tecken på inflammation påvisat med förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och/eller magnetröntgen (MR), som svarat otillräckligt på, eller är intoleranta mot ikke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Ulcerös kolit

Gotenfia är avsett för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos vuxna patienter som svarat otillräckligt på konventionell behandling inklusive kortikosteroider och 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller med intolerans mot eller med medicinska kontraindikationer för sådana behandlingar.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av att diagnostisera och behandla reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit, ikke-radiografisk axial spondylartrit eller ulcerös kolit. Patienter som behandlas med Gotenfia ska försees med ett patientkort.

Dosering

Reumatoid artrit

Gotenfia 50 mg ges en gång per månad, på samma datum varje månad. Gotenfia ska ges tillsammans med MTX.

Psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller ikke-radiografisk axial spondylartrit

Gotenfia 50 mg ges en gång per månad, på samma datum varje månad.

För alla av de ovanstående indikationerna tyder tillgängliga data på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 till 14 veckors behandling (efter 3-4 doser). Fortsatt behandling ska omprövas hos patienter som inte har haft någon positiv effekt av behandlingen inom denna tidsperiod.

Patienter med en kroppsvikt över 100 kg

För alla av de ovanstående indikationerna, hos patienter med RA, PsA, AS eller ir-axSpA med en kroppsvikt över 100 kg och som inte får tillräckligt kliniskt svar efter 3 eller 4 doser, kan en ökning av dosen golimumab till 100 mg en gång per månad övervägas om man beaktar den ökade risken för vissa allvarliga biverkningar med 100 mg dosen jämfört med 50 mg dosen (se avsnitt 4.8). Fortsatt behandling ska omprövas hos patienter som inte har haft någon positiv effekt av behandlingen efter ytterligare 3-4 doser på 100 mg.

Ulcerös kolit

Patienter med kroppsvikt mindre än 80 kg

Gotenfia ges som en initial dos på 200 mg, följt av 100 mg vid vecka 2. Patienter som får tillräckligt svar ska få 50 mg vid vecka 6 och därefter var 4:e vecka. Patienter som inte får tillräckligt svar kan ha nytta av att fortsätta med 100 mg vid vecka 6 och därefter var 4:e vecka (se avsnitt 5.1).

Patienter med kroppsvikt större än eller lika med 80 kg

Gotenfia ges som en initial dos på 200 mg, följt av 100 mg vid vecka 2, därefter 100 mg var 4:e vecka (se avsnitt 5.1).

Vid underhållsbehandling kan kortikosteroider trappas ut i enlighet med kliniska riktlinjer.

Tillgängliga data tyder på att kliniskt svar vanligtvis erhålls inom 12–14 veckors behandling (efter 4 doser). Fortsatt behandling bör omprövas hos patienter där terapeutisk nytta inte kunnat påvisats inom denna tidsperiod.

Glömd dos

Om en patient glömmar att injicera Gotenfia på det planerade datumet ska den glömda dosen injiceras så snart som patienten kommer ihåg det. Patienter ska instrueras att inte ta dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Nästa dos ska administreras baserat på följande vägledning:

- om dosen är mindre än 2 veckor försenad ska patienten injicera den glömda dosen och hålla sig till det ursprungliga schemat.
- om dosen är mer än 2 veckor försenad ska patienten injicera den glömda dosen och ett nytt schema ska gälla från datumet för denna injektion.

Särskilda populationer

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering behövs för äldre.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Golimumab har inte studerats på dessa patientpopulationer. Inga dosrekommendationer kan ges.

Pediatrisk population

Golimumab 100 mg rekommenderas inte till barn under 18 år.

Administreringssätt

Gotenfia är för subkutan användning. Efter ordentlig träning i subkutan injektionsteknik kan patienter själva injicera om deras läkare bedömer att detta är lämpligt, med medicinsk uppföljning efter behov. Patienter ska instrueras att injicera den totala mängden Gotenfia enligt de detaljerade instruktionerna för användning som finns i bipacksedeln. Om flera injektioner behövs, bör injektionerna ges på olika ställen på kroppen.

För anvisningar angående administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv tuberkulos (TBC) eller andra svåra infektioner såsom sepsis och opportunistiska infektioner (se avsnitt 4.4).

Måttlig eller svår hjärtsvikt (NYHA klass III/IV) (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infektioner

Patienterna måste övervakas noggrant med avseende på infektioner inklusive tuberkulos före, under och efter behandling med golimumab. På grund av att eliminationen av golimumab kan ta upp till 5 månader ska övervakningen fortsätta under hela denna period. Fortsatt behandling med golimumab får inte ges om en patient utvecklar en allvarlig infektion eller sepsis (se avsnitt 4.3).

Golimumab ska inte ges till patienter med en kliniskt betydelsefull aktiv infektion. Försiktighet ska iakttagas när man överväger att använda golimumab till patienter med en kronisk infektion eller återkommande infektioner i anamnesen. Patienter bör, där det är lämpligt, informeras om och undvika exponering för eventuella riskfaktorer för infektioner.

Patienter som tar TNF-hämmare är mer mottagliga för allvarliga infektioner.

Bakteriella (inklusive sepsis och pneumoni), mykobakteriella (inklusive tuberkulos), invasiva svampsjukdomar och opportunistiska infektioner, även med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som får golimumab. En del av dessa infektioner har uppstått hos patienter som fått samtidig immunosuppressiv behandling, vilket förutom deras grundsjukdom, kan predisponera dem för infektioner. Patienter som utvecklar en ny infektion under behandling med golimumab ska övervakas noggrant och genomgå en fullständig diagnostisk undersökning. Administrering av golimumab ska avbrytas om patienten utvecklar en ny allvarlig infektion eller sepsis och lämplig antibakteriell eller antimykotisk behandling ska sättas in tills infektionen är under kontroll.

För patienter som har vistats i eller rest till regioner där invasiva svampsjukdomar som histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos är endemiska, ska fördelar och risker med behandling med golimumab noggrant övervägas innan man påbörjar terapi med golimumab. Hos riskpatienter som behandlas med golimumab, bör invasiv svampinfektion misstänkas om de utvecklar en allvarlig systemisk sjukdom. Diagnos och administrering av empirisk behandling mot svamp hos dessa patienter bör, om möjligt, göras i samråd med läkare som är specialist på behandling av invasiva svampsjukdomar.

Tuberkulos

Det har förekommit rapporter om tuberkulos hos patienter som får golimumab. Det bör noteras att i flertalet fall rapporterades extrapulmonell tuberkulos, antingen som lokal eller disseminerande sjukdom.

Innan behandling med golimumab påbörjas måste alla patienter kontrolleras med avseende på både aktiv och inaktiv ("latent") tuberkulos. Denna utvärdering ska omfatta en detaljerad anamnes avseende tuberkulos eller tidigare möjlig kontakt med tuberkulos och tidigare och/eller pågående immunosuppressiv behandling. Lämpliga undersökningar, dvs. tuberkulinhud- eller blodtest och lungröntgen, ska utföras på alla patienter (lokala rekommendationer kan förekomma). Uppgifter om dessa undersökningar ska noteras i patientkortet. Förskrivare påminns om risken för falskt negativa resultat av tuberkulinhudtest, speciellt hos svårt sjuka eller immunosupprimerade patienter.

Om aktiv tuberkulos diagnostiseras får behandling med golimumab inte sättas in (se avsnitt 4.3).

Om latent tuberkulos misstänks ska en läkare som är specialist på behandling av tuberkulos konsulteras. I samtliga nedan beskrivna situationer ska nyttan/risken av behandlingen med golimumab mycket noggrant övervägas.

Om inaktiv ("latent") tuberkulos diagnostiseras måste behandling av latent tuberkulos startas med anti-tuberkulosbehandling innan behandlingen med golimumab påbörjas och i enlighet med lokala rekommendationer.

Hos patienter som har flera eller betydande riskfaktorer för tuberkulos och som har ett negativt test för latent tuberkulos, ska behandling mot tuberkulos övervägas innan golimumab sätts in. Behandling mot tuberkulos ska också övervägas innan golimumab sätts in hos patienter med tidigare latent eller aktiv tuberkulos i anamnesen och hos vilka en adekvat behandlingskur inte kan bekräftas.

Fall av aktiv tuberkulos har inträffat hos patienter som behandlats med golimumab under och efter behandling för latent tuberkulos. Patienter som får golimumab ska noggrant övervakas avseende tecken och symtom på aktiv tuberkulos, inklusive patienter som testats negativt för latent tuberkulos, patienter som får behandling för latent tuberkulos eller patienter som tidigare behandlats för tuberkulosinfektion.

Alla patienter ska instrueras att uppsöka läkare om tecken och/eller symtom på tuberkulos (t ex ihållande hosta, avmagring/viktnedgång, subfebrilitet) uppstår under eller efter behandling med golimumab.

Reaktivering av hepatit B-virus (HBV)

Reaktivering av hepatit B har förekommit hos patienter som får en TNF-antagonist inklusive golimumab och som är kroniska bärare av detta virus (dvs. positiva ytantigener). I några fall har utgången varit dödlig.

Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med golimumab påbörjas. För patienter som testats positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation hos läkare som är specialist på behandling av hepatit B.

Bärare av HBV som behöver behandling med golimumab ska följas noggrant avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling. Det finns inte tillräckligt med data från behandling av patienter som är bärare av HBV med antiviral behandling ihop med TNF-antagonist för att förebygga HBV-reaktivering. Hos patienter som utvecklar HBV-reaktivering ska golimumab avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig stödjande behandling påbörjas.

Maligniteter och lymfoproliferativa tillstånd

Den potentiella rollen för TNF-hämmande medel vid utveckling av maligniteter är inte känd. Baserat på den nuvarande erfarenheten kan man inte utesluta en risk för att utveckla lymfom, leukemi eller andra maligniteter hos patienter som behandlats med TNF-hämmande medel. Försiktighet ska iakttagas när man överväger TNF-hämmande behandling av patienter med tidigare malignitet i anamnesen eller när man överväger fortsatt behandling hos patienter som utvecklar en malignitet.

Malignitet hos barn

Maligniteter, i vissa fall dödliga, har under marknadsföringen rapporterats bland barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlats med TNF-hämmande medel (initiering av behandling $\leq$ 18 års ålder). Ungefär hälften av fallen var lymfom. De övriga fallen representerade en mängd olika maligniteter och omfattade sällsynta maligniteter som vanligtvis förknippas med immunosuppression. Man kan inte utesluta en risk för att maligniteter utvecklas hos barn och ungdomar som behandlas med TNF-hämmande medel.

Lymfom och leukemi

I de kontrollerade delarna av de kliniska prövningarna med alla TNF-hämmande medel, inklusive golimumab, har flera fall av lymfom observerats hos patienter som får anti-TNF-behandling jämfört med hos kontrollpatienter. I kliniska prövningar med golimumab, fas IIb och fas III, för RA, PsA och AS, var incidensen lymfom högre hos patienter behandlade med golimumab än förväntat i normalpopulationen. Det har rapporterats fall av leukemi hos patienter som behandlats med golimumab. Det finns en ökad bakgrundsrisik för lymfom och leukemi hos patienter med reumatoid artrit som har en långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom vilket komplicerar riskbedömningen.

Under marknadsföringen har sällsynta fall av hepatosplenärt T-cellslymfom (HSTCL) rapporterats hos patienter som behandlats med andra TNF-hämmande medel (se avsnitt 4.8). Denna sällsynta variant av T-cellslymfom har ett mycket aggressivt sjukdomsförlopp och har vanligtvis dödlig utgång. Majoriteten av fallen har inträffat hos manliga ungdomar och unga vuxna män och nästan alla hade fått samtidig behandling med azatioprin (AZA) eller 6-merkaptopurin (6-MP) för inflammatorisk

tarmsjukdom. Den potentiella risken med kombinationen av AZA eller 6-MP och golimumab ska noggrant övervägas. En risk för utveckling av hepatosplenärt T-cellslymfom hos patienter behandlade med TNF-hämmare kan inte uteslutas.

Maligniteter, annat än lymfom

I de kontrollerade delarna av de kliniska prövningarna med golimumab, fas IIb och fas III, för RA, PsA, AS och ulcerös kolit, var incidensen icke-lymfom malignitet (exklusive icke-melanom hudcancer) jämförbar mellan golimumab och kontrollgrupperna.

Kolondysplasi/-karcinom

Det är inte känt om behandling med golimumab påverkar risken för utveckling av dysplasi eller koloncancer. Alla patienter med ulcerös kolit som har en ökad risk för dysplasi eller kolonkarcinom (till exempel patienter med mångårig ulcerös kolit eller primär skleroserande kolangit) eller som hade en anamnes av dysplasi eller kolonkarcinom, ska kontrolleras för dysplasi med regelbundna mellanrum före behandlingen och under sjukdomsförloppet. Denna utredning bör omfatta koloskopi och biopsier enligt lokala rekommendationer. Hos patienter med nyligen diagnostiserad dysplasi behandlade med golimumab, måste riskerna och nyttan för den enskilda patienten noggrant värderas och det bör övervägas huruvida behandlingen bör fortsätta.

I en orienterande klinisk prövning med golimumab hos patienter med svår persisterande astma rapporterades fler maligniteter hos patienter som behandlats med golimumab jämfört med kontrollpatienter (se avsnitt 4.8). Betydelsen av detta resultat är okänd.

I en orienterande klinisk prövning med ett annat anti-TNF-medel, infliximab, hos patienter med måttlig till svår kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) rapporterades fler maligniteter, främst i lungorna eller huvud och hals, hos patienter behandlade med infliximab jämfört med kontrollpatienter. Alla patienter hade en historik som storrökare. Därför ska försiktighet iakttagas när man använder TNF-antagonister hos KOL-patienter, såväl som hos patienter med en ökad risk för malignitet på grund av storrökning.

Hudcancer

Melanom och Merkelcellskarcinom har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-hämmare, inklusive golimumab (se avsnitt 4.8). Regelbunden hudundersökning rekommenderas, särskilt hos patienter med riskfaktorer för hudcancer.

Kronisk hjärtsvikt

Fall av förvärrad kronisk hjärtsvikt och ny debut av kronisk hjärtsvikt har rapporterats med TNF-hämmare, inklusive golimumab. En del fall med dödlig utgång. I en klinisk prövning med en annan TNF-antagonist sågs förvärrad kronisk hjärtsvikt och högre mortalitet på grund av hjärtsvikt. Golimumab har inte studerats hos patienter med kronisk hjärtsvikt. Golimumab ska användas med försiktighet hos patienter med lindrig hjärtsvikt (NYHA, klass I/II). Patienter ska noggrant övervakas och golimumab måste avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade symtom på hjärtsvikt (se avsnitt 4.3).

Neurologiska biverkningar

Användning av TNF-hämmande medel, inklusive golimumab, har förknippats med fall av ny debut eller exacerbation av kliniska symtom och/eller radiografiska belägg för demyeliniserande störningar i centrala nervsystemet, inklusive multipel skleros och perifera demyeliniserande störningar. Hos patienter med preexisterande eller nylig debut av demyeliniserande störningar ska fördelar och risker med anti-TNF-behandling noggrant övervägas innan behandling med golimumab påbörjas. Utsättning av golimumab ska övervägas om dessa störningar utvecklas (se avsnitt 4.8).

Kirurgi

Det finns begränsad erfarenhet av säkerhet vid behandling med golimumab hos patienter som genomgått kirurgiska ingrepp, inklusive artroplastik. Den långa halveringstiden ska beaktas om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som kräver kirurgi och som står på golimumab ska övervakas noggrant beträffande infektioner och nödvändiga åtgärder ska vidtas.

Immunosuppression

Möjligheten finns att TNF-hämmande medel, inklusive golimumab, kan påverka det egna försvaret mot infektioner och maligniteter eftersom TNF medierar inflammation och modulerar cellulärt immunsvar.

Autoimmunprocesser

Den relativa bristen på TNF α orsakad av anti-TNF-behandling kan utlösa en autoimmun process. Om en patient utvecklar ett lupusliknande syndrom efter behandling med golimumab och har antikroppar mot dubbel-strängat DNA, ska behandlingen med golimumab avbrytas (se avsnitt 4.8).

Hematologiska reaktioner

Fall av pancytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytos, aplastisk anemi och trombocytopeni har rapporterats hos patienter som får TNF-hämmare, inklusive golimumab. Alla patienter ska rådas att omedelbart uppsöka läkare om tecken och symtom som tyder på bloddyskrasi uppstår (t.ex. ihållande feber, blåmärken, blödningar, blekhet). Avbrytande av behandling med golimumab ska övervägas hos patienter med bekräftade signifikanta hematologiska abnormiteter.

Samtidig behandling med TNF-antagonister och anakinra

Allvarliga infektioner och neutropeni sågs i kliniska studier med samtidig behandling med anakinra och ett annat TNF-hämmande medel, etanercept, utan några ytterligare kliniska fördelar. På grund av arten av biverkningar som setts med denna kombinationsbehandling, kan liknande toxicitet också uppkomma med kombinationen anakinra och andra TNF-hämmande medel. Kombinationen golimumab och anakinra rekommenderas inte.

Samtidig behandling med TNF-antagonister och abatacept

I kliniska prövningar har samtidig behandling med TNF-antagonister och abatacept varit förknippad med en ökad infektionsrisk inklusive allvarliga infektioner jämfört med enbart TNF-antagonister, utan ökad klinisk nytta. Kombinationen golimumab och abatacept rekommenderas inte.

Samtidig behandling med andra biologiska läkemedel

Det finns otillräckligt med information om samtidig användning med golimumab och andra biologiska läkemedel som används för att behandla samma tillstånd som golimumab. Samtidig användning med golimumab och dessa biologiska läkemedel rekommenderas inte på grund av en eventuell ökad infektionsrisk och andra potentiella farmakologiska interaktioner.

Byte mellan biologiska DMARD-läkemedel

Försiktighet bör iaktas och patienter bör fortsatt övervakas när man byter från ett biologiskt läkemedel till ett annat (olika molekyler eller med olika verkningsmekanismer), eftersom överlappande biologisk aktivitet ytterligare kan öka risken för biverkningar, inklusive infektion.

Vaccinationer/immunoterapier

Patienter som behandlas med golimumab kan samtidigt få vaccinationer, med undantag för levande vacciner (se avsnitten 4.5 och 4.6). Hos patienter som får anti-TNF-behandling finns begränsad data avseende svaret på vaccination med levande vaccin eller avseende sekundär överföring av infektioner

från levande vacciner. Användning av levande vacciner kan resultera i kliniska infektioner, inkluderande disseminerade infektioner.

Annan användning av immunoterapier så som levande försvagade bakterier (t ex BCG-instillation i urinblåsan för behandling av cancer) kan resultera i kliniska infektioner, inkluderande disseminerade infektioner. Det rekommenderas att immunoterapier inte ges samtidigt med golimumab.

Allergiska reaktioner

Under marknadsföring har allvarliga systemiska överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktisk reaktion) rapporterats efter administrering av golimumab. Några av dessa reaktioner inträffade efter den första administreringen av golimumab. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig allergisk reaktion inträffar, ska administrering av golimumab omedelbart avbrytas och lämplig behandling sättas in.

Latexkänslighet

Nålskyddet på den förfyllda sprutan är framställt av torkat naturgummi, som innehåller latex, och kan ge allvarliga allergiska reaktioner hos individer som är känsliga mot latex.

Särskilda populationer

Äldre (≥ 65 år)

I fas III-studierna med RA, PsA, AS och ulcerös kolit observerades ingen generell skillnad avseende biverkningar, allvarliga biverkningar eller allvarliga infektioner hos patienter 65 år eller äldre som fick golimumab jämfört med yngre patienter. Försiktighet bör emellertid iakttas vid behandling av äldre och särskild uppmärksamhet riktas mot förekomst av infektioner. Det fanns inga patienter i åldern 45 år eller äldre i ir-axSpA-studien.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Specifika studier av golimumab på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte genomförts. Golimumab ska användas med försiktighet hos individer med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 0,2 mg polysorbat 80 i varje förfylld spruta, motsvarande 0,2 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

Risk för felanvändning

Gotenfia är godkänd i styrkorna 50 mg och 100 mg för subkutan administrering. Det är viktigt att rätt styrka används för att administrera korrekt dos i enlighet med vad som anges under dosering (se avsnitt 4.2). Försiktighet bör iakttas så att rätt styrka används för att säkerställa att patienten inte blir underdoserad eller överdoserad.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Samtidig behandling med andra biologiska läkemedel

Kombinationen av golimumab med andra biologiska läkemedel som används för att behandla samma tillstånd som golimumab, inklusive anakinra och abatacept rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Levande vacciner/immunoterapier

Levande vacciner ska inte ges samtidigt med golimumab (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Immunoterapier ska inte ges samtidigt med golimumab (se avsnitt 4.4).

Metotrexat

Även om samtidig användning med MTX ger högre dalkoncentrationer av golimumab vid ”steady-state” hos patienter med RA, PsA eller AS, tyder inte data på behov av dosjustering för varken golimumab eller MTX (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda lämpliga preventivmedel för att förhindra graviditet och fortsätta att använda dem i minst 6 månader efter den sista behandlingen med golimumab.

Graviditet

Det finns ett måttligt antal (ungefär 400) prospektivt insamlade graviditeter med exponering av golimumab som resulterade i levande födselar med kända utfall, inklusive 220 graviditeter med exponering under första trimestern. I en populationsbaserad studie från norra Europa som inkluderade 131 graviditeter (och 134 spädbarn) var det 6/134 (4,5 %) händelser med större medfödda avvikelser efter *in utero* exponering för golimumab jämfört med 599/10 823 (5,5 %) händelser för icke-biologisk systemisk behandling, jämfört med 4,6 % i den allmänna befolkningen i studien. Oddskvot (odds ratios, OR) justerat för confounder var OR 0,79 (95 % KI 0,35–1,81) för golimumab jämfört med den icke-biologiska systemiska behandlingen, respektive OR 0,95 (95 % KI 0,42–2,16) för golimumab jämfört med den allmänna befolkningen.

På grund av dess hämning av TNF kan administrering av golimumab under graviditet påverka det normala immunsvaret hos nyfödda. Data från djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal utveckling/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Tillgänglig klinisk erfarenhet är begränsad. Golimumab ska endast användas under graviditet då det är absolut nödvändigt.

Golimumab passerar placentan. Efter behandling med en TNF-hämmande monoklonal antikropp under graviditet har antikroppen detekterats i upp till 6 månader i serum hos spädbarn som fötts av behandlade kvinnor. Därför kan dessa spädbarn ha en ökad risk för infektion. Administrering av levande vacciner till spädbarn som exponerats för golimumab *in utero* rekommenderas inte under 6 månader efter moderns sista golimumabinjektion under graviditet (se avsnitten 4.4 och 4.5).

Amning

Det är okänt om golimumab utsöndras i bröstmjolk eller absorberas systemiskt efter intag. Det har visats att golimumab utsöndras i mjölk från apor och eftersom humana immunoglobuliner utsöndras i mjölk, ska kvinnor inte amma under och i minst 6 månader efter behandling med golimumab.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har genomförts med golimumab. I en fertilitetsstudie på mus, där man använde en analog antikropp som selektivt inhiberar den funktionella aktiviteten av mus-TNF α påvisade inga relevanta effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Golimumab har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan dock förekomma efter administrering av Gotenfia (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I den kontrollerade perioden av de pivotala studierna för RA, PsA, AS, ir-axSpA, och ulcerös kolit var övre luftvägsinfektion den vanligaste biverkningen rapporterad hos 12,6 % av patienter behandlade med golimumab jämfört med 11,0 % av kontrollpatienter. De allvarligaste biverkningarna som har rapporterats för golimumab omfattar allvarliga infektioner (omfattar sepsis, pneumoni, tuberkulos, invasiva svamp- och opportunistiska infektioner), demyeliniserande störningar, HBV- reaktivering, kronisk hjärtsvikt, autoimmuna processer (lupusliknande syndrom), hematologiska reaktioner, allvarlig systemisk överkänslighet (omfattar anafylaktisk reaktion), vaskulit, lymfom och leukemi (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

I tabell 1 listas biverkningar observerade i kliniska prövningar och rapporterade under global marknadsföring med golimumab. Inom organsystemklasserna är biverkningarna uppräknade under frekvensrubriker enligt följande indelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1
Lista över biverkningar

MedDRA- organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga:	Övre luftvägsinfektion (nasofaryngit, faryngit, laryngit och rinit)
	Vanliga:	Bakteriella infektioner (såsom cellulit), nedre luftvägsinfektion (såsom pneumoni), virusinfektioner (såsom influensa och herpes), bronkit, sinuit, ytliga svampinfektioner, abscess
	Mindre vanliga:	Sepsis inklusive septisk chock, pyelonefrit
	Sällsynta:	Tuberkulos, opportunistiska infektioner (såsom invasiva svampinfektioner [histoplasmos, koccidioidomykos, pneumocystos], bakteriell, atypisk mykobakteriell infektion och protozoisk), hepatit B-reaktivering, bakteriell artrit, infektiös bursit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)	Mindre vanliga:	Neoplasm (såsom hudcancer, skivepitelkarcinom och melanocytnevus)
	Sällsynta:	Lymfom, leukemi, melanom, Merkelcellskarcinom
	Ingen känd frekvens:	Hepatosplenärt T-cellslymfom*, Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet	Vanliga:	Leukopeni (inklusive neutropeni), anemi
	Mindre vanliga:	Trombocytopeni, pancytopeni

MedDRA- organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
	Sällsynta:	Aplastisk anemi, agranulocytos
Immunsystemet	Vanliga:	Allergiska reaktioner (bronkospasm, hypersensivitet, urtikaria), autoantikroppspositiv
	Sällsynta:	Allvarliga systemiska överkänslighetsreaktioner (omfattar anafylaktisk reaktion), vaskulit (systemisk), sarkoidos
Endokrina systemet	Mindre vanliga:	Thyroidearubbningar (såsom hypotyreoidism, hypertyreoidism och struma)
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga:	Förhöjt blodglukos, förhöjda lipider
Psykiatriska tillstånd	Vanliga:	Depression, insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga:	Yrsel, huvudvärk, parestesi
	Mindre vanliga:	Balansrubbningar
	Sällsynta:	Demyeliniserande störningar (centralt och perifert), dysgeusi
Ögon	Mindre vanliga:	Synrubbningar (såsom dimsyn och minskad synskärpa), konjunktivit, ögonallergi (såsom klåda och irritation)
Hjärtat	Mindre vanliga:	Arytmi, ischemiska koronarartärsrubbningar
	Sällsynta:	Kronisk hjärtsvikt (ny eller förvärrad)
Blodkär	Vanliga:	Hypertoni
	Mindre vanliga:	Trombos (såsom djup ven- och aortatrombos), blodvallning
	Sällsynta:	Raynauds fenomen
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga:	Astma och relaterade symtom (såsom väsningar och bronkiell hyperaktivitet)
	Mindre vanliga:	Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	Vanliga:	Dyspepsi, magtarm- och buksmärtor, illamående, gastrointestinala inflammatoriska besvär (såsom gastrit och kolit), stomatit
	Mindre vanliga:	Konstipation, gastroesofageal refluxsjukdom
Lever och gallvägar	Vanliga:	Alaninaminotransferas förhöjda, aspartataminotransferas förhöjda
	Mindre vanliga:	Kolelitis, leverrubbningar
Hud och subkutan vävnad	Vanliga:	Pruritus, utslag, alopeci, dermatit

MedDRA- organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga:	Bullösa hudreaktioner, psoriasis (ny eller försämring av befintlig psoriasis, palmar/plantar och pustulär), urtikaria
	Sällsynta:	Lichenoida reaktioner, hudexfoliation, vaskulit (kutan)
	Ingen känd frekvens:	Förvärrade symtom på dermatomyositis
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta:	Lupusliknande syndrom
Njurar och urinvägar	Sällsynta:	Urinblåserubbningar, njurrubbningar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga:	Bröstbesvär, menstruationsrubbningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga:	Feber, asteni, reaktion vid injektionsstället (såsom rodnad vid injektionsstället, urtikaria, induration, smärta, blåmärken, klåda, irritation och parestesi), obehag i bröstet
	Sällsynta:	Försämrad läkning
Skador, förgiftningar och behandlings- komplikationer	Vanliga:	Benfrakturer

* Observerat med andra TNF-hämmande medel.

Genomgående i detta avsnitt, anges mediantiden för uppföljning (ca 4 år) generellt för all användning av golimumab. När användning av golimumab anges i dos, varierar mediantiden för uppföljning (ca 2 år för 50 mg dos, ca 3 år för 100 mg dos) eftersom patienter kan ha bytt mellan doserna.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

I den kontrollerade perioden av pivotala studier var övre luftvägsinfektion den vanligaste biverkningen rapporterad hos 12,6 % av patienter behandlade med golimumab (incidens per 100 patientår: 60,8; 95 % KI: 55,0, 67,1) jämfört med 11,0 % hos kontrollpatienterna (incidens per 100 patientår: 54,5; 95 % KI: 46,1, 64,0). I kontrollerade och okontrollerade delar av studierna med en uppföljningstid på ca 4 år (medianvärde), var incidensen per 100 patientår av övre luftvägsinfektion 34,9 händelser; 95 % KI: 33,8, 36,0 hos patienter behandlade med golimumab.

I den kontrollerade perioden av pivotala studier observerades infektioner hos 23,0 % av patienter behandlade med golimumab (incidens per 100 patientår: 132,0; 95 % KI: 123,3, 141,1) jämfört med 20,2 % av kontrollpatienterna (incidens per 100 patientår: 122,3; 95 % KI: 109,5, 136,2). I kontrollerade och okontrollerade delar av studierna med en uppföljningstid på ca 4 år (medianvärde), var incidensen per 100 patientår av infektioner 81,1 händelser; 95 % KI: 79,5, 82,8 hos patienter behandlade med golimumab.

I den kontrollerade perioden av studier hos patienter med RA, PsA, AS och ir-axSpA observerades allvarliga infektioner hos 1,2 % av patienterna behandlade med golimumab och hos 1,2 % av patienter i kontrollgrupper. Incidensen av allvarliga infektioner per 100 patientårs uppföljning under den kontrollerade perioden av studier för RA, PsA, AS och ir-axSpA var 7,3; 95 % KI: 4,6, 11,1 i gruppen som fick golimumab 100 mg, 2,9; 95 % KI: 1,2, 6,0 i gruppen som fick golimumab 50 mg, samt 3,6; 95 % KI: 1,5, 7,0 i placebogruppen. I den kontrollerade perioden av studier för ulcerös kolit med

induktion av golimumab, observerades allvarliga infektioner hos 0,8 % av patienter behandlade med golimumab jämfört med 1,5 % hos kontrollpatienterna. Allvarliga infektioner som observerades hos patienter behandlade med golimumab omfattade tuberkulos, bakteriella infektioner inklusive sepsis och lunginflammation, invasiva svampinfektioner och andra opportunistiska infektioner. Några av dessa infektioner har haft dödlig utgång. I de kontrollerade och okontrollerade delarna av de pivotala studierna med en uppföljningstid på upp till 3 år (medianvärde) var incidensen av allvarliga infektioner, inklusive opportunistiska infektioner och tuberkulos, högre hos patienter som fick golimumab 100 mg jämfört med patienter som fick golimumab 50 mg. Incidensen per 100 patientår av alla allvarliga infektioner var 4,1; 95 % KI: 3,6, 4,5, hos patienter som fick golimumab 100 mg och 2,5; 95 % KI: 2,0, 3,1, hos patienter som fick golimumab 50 mg.

Maligniteter

Lymfom

Incidensen av lymfom hos patienter behandlade med golimumab under de pivotala studierna var högre än förväntat i normalbefolkningen. I de kontrollerade och okontrollerade delarna av dessa prövningar med en uppföljningstid på upp till 3 år (medianvärde) observerades en högre incidens av lymfom hos patienter som fick golimumab 100 mg jämfört med patienter som fick golimumab 50 mg. Lymfom diagnostiserades hos 11 försökspersoner (1 i gruppen som fick golimumab 50 mg och 10 i gruppen som fick golimumab 100 mg) med en incidens (95 % KI) per 100 patientårs uppföljning på 0,03 (0,00, 0,15) och 0,13 (0,06, 0,24) händelser för golimumab 50 mg respektive golimumab 100 mg och 0,00 (0,00, 0,57) händelser för placebo. Majoriteten av lymfom inträffade i studien GO-AFTER, som inkluderade patienter som tidigare exponerats för anti-TNF-preparat och som hade längre sjukdomstid och mer refraktär sjukdom (se avsnitt 4.4).

Maligniteter, annat än lymfom

I de kontrollerade perioderna av pivotala studier var incidensen av icke-lymfom malignitet (exklusive icke-melanom hudcancer) till och med ca 4 års uppföljning jämförbar mellan golimumab och kontrollgrupperna. Till och med ca 4 års uppföljning, var incidensen av icke-lymfoma maligniteter (exklusive icke-melanom hudcancer) liknande den för den allmänna populationen.

I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av pivotala studier med en medianuppföljningstid på upp till 3 år hade icke-melanom hudcancer diagnostiserats hos 5 placebobebehandlade, 10 behandlade med golimumab 50 mg och 31 behandlade med golimumab 100 mg med en incidens (95 % KI) per 100 patientårs uppföljning på 0,36 (0,26, 0,49) för kombinerad golimumab och 0,87 (0,28, 2,04) för placebo.

I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av pivotala studier med en medianuppföljningstid på upp till 3 år hade maligniteter, utöver melanom, icke-melanom hudcancer och lymfom, diagnostiserats hos 5 placebobebehandlade, 21 behandlade med golimumab 50 mg och 34 behandlade med golimumab 100 mg med en incidens (95 % KI) per 100 patientårs uppföljning på 0,48 (0,36, 0,62) för kombinerad golimumab och 0,87 (0,28, 2,04) för placebo (se avsnitt 4.4).

Fallrapporter i kliniska prövningar med astma

I en orienterande klinisk prövning på patienter med svår persisterande astma som fick en laddningsdos av golimumab (150 % av den anvisade behandlingsdosen) subkutant vecka 0 följt av golimumab 200 mg, golimumab 100 mg eller golimumab 50 mg subkutant var 4:e vecka till och med vecka 52. Åtta maligniteter rapporterades i den kombinerade behandlingsgruppen med golimumab (n = 230) och ingen i placebogrupperna (n = 79). Lymfom rapporterades hos 1 patient, icke-melanom hudcancer hos 2 patienter och andra maligniteter hos 5 patienter. Det fanns ingen anhopning av någon malignitetstyp.

I den placebokontrollerade delen av studien var incidensen (95 % KI) av alla maligniteter per 100 patientårs uppföljning 3,19 (1,38, 6,28) i golimumabgruppen. I denna studie var incidensen (95 % KI) per 100 patientårs uppföljning hos patienter behandlade med golimumab 0,40 (0,01, 2,20) för lymfom, 0,79 (0,10, 2,86) för icke-melanom hudcancer och 1,99 (0,64, 4,63) för andra maligniteter. För placebopatienter var incidensen (95 % KI) per 100 patientårs uppföljning för dessa maligniteter 0,00 (0,00, 2,94). Betydelsen av detta resultat är okänd.

Neurologiska biverkningar

I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av de pivotala studierna med en uppföljningstid på upp till 3 år (medianvärde), observerades en högre incidens av demyelinisering hos patienter som fick golimumab 100 mg jämfört med patienter som fick golimumab 50 mg (se avsnitt 4.4).

Stegring av leverenzymvärden

I de kontrollerade perioderna av pivotala studier för RA och PsA, inträffade milda ALAT-stegringar (> 1 och < 3 x övre normalvärdesgräns (upper limit of normal, ULN)) i likartad andel hos patienter behandlade med golimumab och kontrollpatienter i RA- och PsA-studierna (22,1 % till 27,4 % av patienterna). I AS- och ir-axSpA-studierna hade fler patienter behandlade med golimumab (26,9 %) än kontrollpatienter (10,6 %) milda ALAT-stegringar. I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av de pivotala studierna för RA och PsA, med en median uppföljningstid på ca 5 år var incidensen av milda ALAT-stegringar likartad för patienter behandlade med golimumab och kontrollpatienter i RA- och PsA-studierna. I den kontrollerade perioden av pivotala studier för ulcerös kolit med induktion av golimumab, inträffade milda ALAT-stegringar (> 1 och < 3 x övre normalvärdesgräns (ULN)) i likartad andel hos patienter behandlade med golimumab och kontrollpatienter (8,0 % respektive 6,9 %). I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av de pivotala studierna för ulcerös kolit med en medianuppföljningstid på ca 2 år, var andelen av patienter med milda ALAT-stegringar 24,7 % hos patienter som fick golimumab under underhållsperioden i studien för ulcerös kolit.

I den kontrollerade perioden av pivotala studier för RA och AS, var ALAT-stegringar ≥ 5 x ULN mindre vanliga och sågs hos fler patienter behandlade med golimumab (0,4 % till 0,9 %) än kontrollpatienter (0,0 %). Denna trend observerades inte i PsA-populationen. I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av pivotala studier för RA, PsA och AS med en medianuppföljningstid på 5 år var incidensen av ALAT-stegringar ≥ 5 x ULN lika för både patienter behandlade med golimumab och kontrollpatienter. I allmänhet var dessa stegringar asymtomatiska och avvikelserna minskade eller försvann antingen med fortsatt behandling, utsättande av golimumabbehandling eller vid ändring av samtidig läkemedelsbehandling. Inga fall rapporterades i de kontrollerade och okontrollerade perioderna av ir-axSpA-studien (upp till 1 år). I de kontrollerade perioderna av pivotala studier för ulcerös kolit med induktion av golimumab, inträffade ALAT-stegringar ≥ 5 x ULN i likartad andel hos patienter behandlade med golimumab och kontrollpatienter (0,3 % respektive 1,0 %). I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av pivotala studier för ulcerös kolit med en medianuppföljningstid på ca 2 år, var andelen av patienter med ALAT-stegringar ≥ 5 x ULN 0,8 % hos patienter som fick golimumab under underhållsperioden i studien för ulcerös kolit.

I pivotala studier med RA, PsA, AS och ir-axSpA utvecklade en patient i en RA-studie, med tidigare leverabnormalitet och störande läkemedelsbehandling som behandlats med golimumab, icke-infektiös fatal hepatit med ikterus. Golimumabs roll som en bidragande eller förvärrande faktor kan inte uteslutas.

Reaktioner vid injektionsstället

I de kontrollerade perioderna av pivotala studier hade 5,4 % av patienterna behandlade med golimumab reaktioner vid injektionsstället jämfört med 2,0 % av kontrollpatienterna. Förekomst av antikroppar mot golimumab kan öka risken för reaktioner vid injektionsstället. Majoriteten av reaktionerna vid injektionsstället var milda till måttliga och den mest frekventa yttringen var rodnad vid injektionsstället. I allmänhet krävdes inte att läkemedelsbehandlingen avbröts pga. reaktioner vid injektionsstället.

I kontrollerade fas IIb och/eller fas III-studier med RA, PsA, AS, ir-axSpA, svår persisterande astma, och fas II/III-studier med ulcerös kolit utvecklade inga patienter som behandlats med golimumab anafylaktiska reaktioner.

Autoimmuna antikroppar

I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av pivotala studier, till och med 1 års uppföljning, var 3,5 % av patienterna behandlade med golimumab och 2,3 % av kontrollpatienterna nyligen ANA-positiva (vid titrar på 1:160 eller mer). Frekvensen anti-dsDNA-antikroppar vid 1 års uppföljning hos patienter som var anti-dsDNA-negativa vid baseline var 1,1 %.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Engångsdoser upp till 10 mg/kg intravenöst har getts i en klinisk prövning utan dosbegränsande toxicitet. I händelse av en överdos rekommenderas att patienten övervakas för tecken och symtom på biverkningar och att lämplig symtomatisk behandling omedelbart sätts in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, tumörnekrosfaktor alfa (TNF-) hämmare, ATC-kod: L04AB06

Gotenfia tillhör gruppen "biosimilars". Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

Verkningsmekanism

Golimumab är en human monoklonal antikropp som bildar stabila komplex med hög affinitet med både de lösliga och de transmembrana bioaktiva formerna av humant TNF- α , som förhindrar bindning av TNF- α till dess receptorer.

Farmakodynamiska effekter

Bindningen av humant TNF till golimumab visade sig neutralisera TNF- α -inducerad cellyteexpression av adhesionsmolekylerna E-selektin, vaskulär celladhesionsmolekyl (VCAM)-1 och intercellulär adhesionsmolekyl (ICAM)-1 av humana endotelceller. *In vitro* inhiberades också TNF-inducerad sekretion av interleukin (IL)-6, IL-8 och granulocyt-makrofag kolonistimulerande faktor (GM-CSF) av humana endotelceller av golimumab.

Förbättrade nivåer av C-reaktivt protein (CRP) observerades jämfört med placebogrupporna och behandling med golimumab resulterade i signifikanta minskningar från baseline i serumnivåer av IL-6, ICAM-1, matrixmetalloproteinaser (MMP)-3 och vaskulär endotelcellstillväxtfaktor (VEGF) jämfört med kontrollbehandling. Dessutom reducerades nivåerna av TNF- α hos RA-och AS-patienter och nivåerna av IL-8 hos PsA-patienter. Dessa förändringar observerades vid den första utvärderingen (vecka 4) efter den initiala golimumab-administreringen och bibehölls generellt till och med vecka 24.

Klinisk effekt

Reumatoid artrit

Effekten med golimumab visades i tre multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier med över 1 500 patienter ≥ 18 år med måttlig till svår aktiv RA diagnostiserad enligt American College of Rheumatology (ACR)-kriterier minst 3 månader före screening. Patienterna hade minst 4 svullna och 4 ömmande leder. Golimumab eller placebo administrerades subkutant var 4:e vecka.

GO-FORWARD utvärderade 444 patienter som hade aktiv RA trots en stabil dos på minst 15 mg/vecka med MTX och som tidigare inte hade behandlats med ett anti-TNF preparat. Patienterna randomiserades till att få placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX eller golimumab 100 mg + placebo. De patienter som fick placebo + MTX övergick till golimumab 50 mg + MTX efter 24 veckor. Vid vecka 52 gick patienterna in i en öppen långtidsförlängning.

GO-AFTER utvärderade 445 patienter som tidigare hade fått ett eller flera av anti-TNF preparaten adalimumab, etanercept eller infliximab. Patienterna randomiserades till att få placebo, golimumab 50 mg, eller golimumab 100 mg. Patienterna tilläts fortsätta med samtidig DMARD-behandling med MTX, sulfasalazin (SSZ), och/eller hydroxiklorokin (HCQ) under studien. De skäl som angavs för att man avbrutit tidigare anti-TNF-behandlingar var bristande effekt (58 %), intolerans (13 %) och/eller andra skäl än säkerhet eller effekt (29 %, i de flesta fall av ekonomiska skäl).

GO-BEFORE utvärderade 637 patienter med aktiv RA som var MTX-naiva och som inte tidigare hade behandlats med ett anti-TNF preparat. Patienterna randomiserades till att få placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX eller golimumab 100 mg + placebo. Vid vecka 52 gick patienterna in i en öppen långtidsförlängning där patienterna som fick placebo + MTX och som hade minst 1 ömmande eller svullen led gick över till golimumab 50 mg + MTX.

I GO-FORWARD var co-primära effektmått den procentuella andel patienter som erhöll ett ACR 20-svar vid vecka 14 och förbättring från baseline i ett hälsoutvärderingsformulär "Health Assessment Questionnaire" (HAQ) vid vecka 24. I GO-AFTER var det primära effektmåttet den procentuella andelen patienter som uppnådde ACR 20-svar vid vecka 14. I GO-BEFORE var de co-primära effektmåtten den procentuella andel patienter som uppnådde ACR 50-svar vid vecka 24 och förändring från baseline i van der Heijde-modifierade "Sharp score" (vdH-S) vid vecka 52. Förutom dessa primära effektmått gjordes ytterligare utvärderingar av betydelsen av behandling med golimumab för tecken och symtom på artrit, radiografisk respons, fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet.

Generellt sågs inga kliniskt betydelsefulla skillnader i effektmått mellan golimumab 50 mg och 100 mg doseringsregimer tillsammans med MTX, till och med vecka 104 i GO-FORWARD och GO-BEFORE samt till och med vecka 24 i GO-AFTER. Enligt studiedesignen i RA-studierna kunde patienterna i långtidsförlängningen, efter beslut av ansvarig provare, byta mellan doserna 50 mg och 100 mg av golimumab.

Tecken och symtom

Viktiga resultat för ACR med golimumab 50 mg dosering vid vecka 14, 24 och 52 i GO-FORWARD, GO-AFTER och GO-BEFORE visas i tabell 2 och beskrivs nedan. Svaren observerades vid den första utvärderingen (vecka 4) efter den initiala administreringen av golimumab.

Bland de 89 patienter i GO-FORWARD som randomiserats till golimumab 50 mg + MTX, stod 48 fortfarande på denna behandling vid vecka 104. ACR 20/50/70-svar vid vecka 104 uppnåddes av 40, 33 respektive 24 patienter. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, observerades liknande frekvenser av ACR 20/50/70-svar från vecka 104 till och med vecka 256.

I GO-AFTER var den procentuella andel patienter som uppnådde ett ACR 20-svar större för patienter som fick golimumab än för patienter som fick placebo oavsett vilket skäl som angetts för att man avslutat en eller flera tidigare anti-TNF-behandlingar.

Tabell 2
Viktiga effektresultat från de kontrollerade delarna av GO-FORWARD, GO-AFTER och GO-BEFORE.

	GO-FORWARD Aktiv RA trots MTX		GO-AFTER Aktiv RA, tidigare behandling med ett eller flera anti-TNF preparat		GO-BEFORE Aktiv RA, MTX naiva	
	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Behandlingssvar, % av patienterna						
ACR 20						
Vecka 14	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
Vecka 24	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
Vecka 52	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
Vecka 14	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
Vecka 24	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
Vecka 52	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
Vecka 14	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
Vecka 24	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
Vecka 52	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n anger randomiserade patienter; faktiskt antal patienter utvärderbara för varje effektmått kan variera vid tidpunkterna.

* p ≤ 0,001

NA: Not applicable (inte tillämplig)

I GO-BEFORE var den primära analysen av patienter med måttlig till svår reumatoid artrit (kombinerade golimumab 50 mg och 100 mg + MTX-grupper mot enbart MTX för ACR50) inte statistiskt signifikant vid vecka 24 (p = 0,053). För hela populationen vid vecka 52 var den procentuella andelen av patienter i gruppen golimumab 50 mg + MTX som uppnådde ACR-svar generellt högre men inte signifikant olik vid jämförelse med enbart MTX (se tabell 2). Ytterligare analyser utfördes i subgrupper representativa för den indikerade populationen av patienter med svår, aktiv och progressiv RA. En generellt större effekt av golimumab 50 mg + MTX jämfört med enbart MTX påvisades för den indikerade populationen jämfört med hela populationen.

I GO-FORWARD och GO-AFTER visades kliniskt betydelsefulla och statistiskt signifikanta svar i "Disease Activity Scale" (DAS)28 vid varje i förväg bestämd tidpunkt, vecka 14 och vecka 24 (p ≤ 0,001). Bland de patienter som stod kvar på den behandling med golimumab som de randomiserats till vid studiestart bibehölls DAS28-svar till och med vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, fanns liknande DAS28-svar från vecka 104 till och med vecka 256.

I GO-BEFORE utvärderades viktigt kliniskt svar, definierat som bibehållande av ACR 70 under en kontinuerlig 6 månaders period. Vid vecka 52 uppnådde 15 % av patienterna i gruppen med golimumab 50 mg + MTX ett viktigt kliniskt svar jämfört med 7 % hos patienter i gruppen med placebo + MTX (p = 0,018). Bland de 159 patienter som randomiserats till golimumab 50 mg + MTX stod 96 fortfarande på denna behandling vid vecka 104. ACR 20/50/70-svar vid vecka 104 uppnåddes av 85, 66 respektive 53 patienter. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, observerades liknande frekvenser av ACR 20/50/70-svar från vecka 104 till och med vecka 256.

Radiografisk respons

I GO-BEFORE användes förändringen från baseline för vdH-S score, ett sammansatt poäng för strukturell skada som med röntgen mäter antalet och storleken på lederosioner och reduktionsgraden av ledspringan i händer/handleder och fötter, för att utvärdera graden av strukturell skada. Viktiga resultat för golimumab 50 mg-dosen vid vecka 52 visas i tabell 3.

Antalet patienter utan nya erosioner eller med en förändring från baseline i total vdH-S score ≤ 0 var signifikant högre i gruppen som behandlats med golimumab än i kontrollgruppen ($p = 0,003$). Radiografiska effekter som observerades vid vecka 52 bibehölls till och med vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, fanns liknande radiografiska effekter från vecka 104 till och med vecka 256.

Tabell 3
Radiografisk medelförändring (SD) från baseline, mätt med total vdH-S score vid vecka 52 för hela population i GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Total Poäng		
Baseline	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Förändring från baseline	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erosion Poäng		
Baseline	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Förändring från baseline	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN Poäng		
Baseline	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Förändring från baseline	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n anger randomiserade patienter

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet

Fysisk funktion och oförmåga utvärderades som ett separat effektmått i GO-FORWARD och GO-AFTER med hälsoutvärderingsindexet HAQ DI. I dessa studier visades kliniskt betydelsefulla och statistiskt signifikanta förbättringar i HAQ DI från baseline med golimumab jämfört med kontroll vecka 24. Bland de patienter som stod kvar på den behandling med golimumab som de randomiserats till vid studiestart bibehölls förbättringar i HAQ DI till och med vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, fanns liknande förbättringar i HAQ DI från vecka 104 till och med vecka 256.

I GO-FORWARD visades kliniskt betydelsefulla och statistiskt signifikanta förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet mätt med den fysiska delskalan av SF-36 hos patienter som behandlats med golimumab jämfört med placebo vid vecka 24. Bland patienter som stod kvar på den behandling med golimumab som de randomiserats till vid studiestart bibehölls förbättringar i den fysiska delskalan av SF-36 till och med vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, fanns liknande förbättringar i den fysiska delskalan av SF-36 från vecka 104 till och med vecka 256. I GO-FORWARD och GO-AFTER observerades statistiskt signifikanta förbättringar avseende trötthet mätt med en skala för funktionell utvärdering av trötthet vid behandling av kroniska sjukdomar (FACIT-F).

Psoriasisartrit

Effekt och säkerhet med golimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (GO-REVEAL) hos 405 vuxna patienter med aktiv PsA (≥ 3 svullna leder och ≥ 3 ömmande leder) trots icke-steroid antiinflammatorisk (NSAID) behandling eller DMARD-behandling. Patienterna i denna studie hade haft en PsA-diagnos i åtminstone 6 månader och hade åtminstone mild psoriasisjukdom. Patienter med varje undergrupp av psoriasisartrit rekryterades,

vilket omfattade polyartikulär artrit utan reumatiska knutor (43 %), asymmetrisk perifer artrit (30 %), distal interfalangeal (DIP) ledartrit (15 %), spondylit med perifer artrit (11 %), mutilerande artrit (1 %). Tidigare behandling med anti-TNF var inte tillåtet. Golimumab eller placebo administrerades subkutant var 4:e vecka. Patienterna randomiserades till att få placebo, golimumab 50 mg, eller golimumab 100 mg. De patienter som fick placebo övergick till golimumab 50 mg efter 24 veckor. Vid vecka 52 gick patienterna in i en öppen långtidsförlängning. Ungefär fyrtioåtta procent av patienterna fortsatte med stabila doser av metotrexat (≤ 25 mg/vecka). De co-primära effektmått var den procentuella andelen patienter som uppnådde ACR 20-svar vid vecka 14 och förändring från baseline i total PsA modifierad vdH-S score vid vecka 24.

Generellt observerades inga kliniskt meningsfulla skillnader i effektmått mellan doseringsregimerna golimumab 50 mg och 100 mg till och med vecka 104. Enligt studiedesignen kunde patienterna i långtidsförlängningen, efter beslut av ansvarig provare, byta mellan doserna 50 mg och 100 mg av golimumab.

Tecken och symtom

Viktiga resultat för 50 mg dosering vid vecka 14 och 24 visas i tabell 4 och beskrivs nedan.

Tabell 4
Viktiga effektnätat från GO-REVEAL

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	113	146
Behandlingssvar, % av patienterna		
ACR 20		
Vecka 14	9 %	51 %
Vecka 24	12 %	52 %
ACR 50		
Vecka 14	2 %	30 %
Vecka 24	4 %	32 %
ACR 70		
Vecka 14	1 %	12 %
Vecka 24	1 %	19 %
PASI^b 75^c		
Vecka 14	3 %	40 %
Vecka 24	1 %	56 %

* p < 0,05 för alla jämförelser

^a n anger randomiserade patienter; faktiskt antal patienter utvärderbara för varje effektmått kan variera med tidpunkten

^b Psoriasis Area and Severity Index

^c Baserat på en undergrupp patienter med ≥ 3 % av kroppsytan engagerad vid baseline, 79 patienter (69,9 %) i placebo-gruppen och 109 (74,3 %) i gruppen som fick golimumab 50 mg.

Behandlingssvar observerades vid den första utvärderingen (vecka 4) efter den initiala administreringen av golimumab. Liknande ACR 20-svar vecka 14 observerades hos patienter med polyartikulär artrit utan reumatiska knutor och asymmetrisk perifer artrit PsA subgrupper. Antalet patienter med andra subgrupper av PsA var för litet för att tillåta någon meningsfull utvärdering. Svaren i de grupper som behandlats med golimumab var liknande för patienter med eller utan samtidig behandling med MTX. Bland de 146 patienter som randomiserats till golimumab 50 mg stod 70 fortfarande på denna behandling vid vecka 104. Av dessa 70 patienter uppnådde 64, 46 respektive 31 patienter ACR 20/50/70-svar. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, observerades liknande frekvenser av ACR 20/50/70-svar från vecka 104 till och med vecka 256.

Statistiskt signifikanta svar av DAS28 observerades även vid vecka 14 och 24 (p < 0,05).

Vid vecka 24 sågs förbättring av parametrar för perifer aktivitet karaktäristiska för psoriasisartrit (t.ex. antal svullna leder, antal smärtsamma/ömmade leder, daktylit och entesit) hos patienter behandlade med golimumab. Behandling med golimumab resulterade i signifikant förbättring av fysisk funktion

mätt med HAQ DI, såväl som i signifikanta förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet mätt med fysiska och mentala delsummapoäng av SF-36. Bland de patienter som stod kvar på den behandling med golimumab som de randomiserats till vid studiestart bibehölls förbättringar i DAS28 och HAQ DI till och med vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, fanns liknande svar för DAS28 och HAQ DI från vecka 104 till och med vecka 256.

Radiografisk respons

Strukturell skada i både händer och fötter utvärderades med avseende på förändring från baseline i total vdH-S score, modifierad för PsA med tillägg av distala interfalangealleder (DIP) i händerna, mätt med röntgen.

Behandling med golimumab 50 mg medförde en lägre progressionstakt av perifer leddskada jämfört med placebobehandling vid vecka 24 med avseende på förändring från baseline i total modifierad vdH-S score (medelförändring $\pm$ SD-poäng var $0,27 \pm 1,3$ i placebogruppen jämfört med $-0,16 \pm 1,3$ i golimumab-gruppen; $p = 0,011$). Bland de 146 patienter som randomiserats till golimumab 50 mg fanns röntgendata tillgängliga vid vecka 52 för 126 patienter, av vilka 77 % inte visade någon progression jämfört med baseline. Vid vecka 104 fanns röntgendata tillgängliga för 114 patienter och 77 % visade inte någon progression från baseline. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, visade liknande frekvenser av patienter ingen progression från baseline från vecka 104 till och med vecka 256.

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit

Effekt och säkerhet med golimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (GO-RAISE) hos 356 vuxna patienter med aktiv ankyloserande spondylit (definierad som Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 och visuell analogskala (VAS) för total ryggsmärta på ≥ 4 , på en skala från 0 till 10 cm). Patienter som rekryterades till denna studie hade aktiv sjukdom trots nuvarande eller tidigare icke-steroid antiinflammatorisk (NSAID) behandling eller DMARD-behandling och hade inte tidigare fått anti-TNF-behandling. Golimumab eller placebo administrerades subkutant var 4:e vecka. Patienterna randomiserades till placebo, golimumab 50 mg eller golimumab 100 mg. Patienterna tilläts fortsätta med samtidig DMARD-behandling (MTX, SSZ, och/eller HCQ). Primärt effektmått var den procentuella andel patienter som erhöll svar enligt Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group (ASAS) 20 vid vecka 14. Placebokontrollerade effektdata samlades in och analyserades till och med vecka 24.

Viktiga resultat för 50 mg dosering visas i tabell 5 och beskrivs nedan. Generellt observerades inga kliniskt meningsfulla skillnader i effektmått mellan doseringsregimerna golimumab 50 mg och 100 mg till och med vecka 24. Enligt studiedesignen kunde patienterna i långtidsförlängningen, efter beslut av ansvarig prövare, byta mellan doserna 50 mg och 100 mg av golimumab.

Tabell 5
Viktiga effektnätresultat från GO-RAISE.

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	78	138
Behandlingssvar, % av patienterna		
ASAS 20		
Vecka 14	22 %	59 %
Vecka 24	23 %	56 %
ASAS 40		
Vecka 14	15 %	45 %
Vecka 24	15 %	44 %
ASAS 5/6		
Vecka 14	8 %	50 %
Vecka 24	13 %	49 %

* $p \leq 0,001$ för alla jämförelser

^a n anger randomiserade patienter; faktiskt antal patienter utvärderbara för varje effektmått kan variera med tidpunkten

Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, fanns en liknande andel av patienter med ASAS 20 och ASAS 40-svar från vecka 24 till och med vecka 256.

Statistiskt signifikanta svar på BASDAI 50, 70 och 90 ($p \leq 0,017$) sågs även vid vecka 14 och 24. Förbättringar av viktiga sjukdomsaktivitetsmått observerades vid den första utvärderingen (vecka 4) efter den initiala administreringen av golimumab och bibehölls till och med vecka 24. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, observerades liknande frekvenser i förändring från baseline av BASDAI, från vecka 24 till och med vecka 256. Samma effekt sågs hos patienterna oberoende av användning av DMARD-preparat (MTX, sulfasalazin och/eller hydroxiklorokin), HLA-B27 antigenstatus eller CRP-nivåer vid baseline utvärderat enligt ASAS 20-svar vecka 14.

Behandling med golimumab gav signifikanta förbättringar i fysisk funktion utvärderat i förändringar från baseline av BASFI vid vecka 14 och 24. Även hälsorelaterad livskvalitet mätt med fysiska delpoäng av SF-36 förbättrades signifikant vid vecka 14 och 24. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med golimumab, fanns liknande förbättring av fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet från vecka 24 till och med vecka 256.

Icke-radiografisk axial spondylartrit

GO-AHEAD

Effekt och säkerhet med golimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (GO-AHEAD) hos 197 vuxna patienter med svår aktiv ir-axSpA (definierad som de patienter som uppfyllde ASAS-klassificeringskriterier för axial spondylartrit men inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS). Patienter som rekryterades till denna studie hade aktiv sjukdom (definierad som BASDAI ≥ 4 och en visuell analogskala (VAS) för total ryggsmärta på ≥ 4 , vardera på en skala från 0-10 cm), trots nuvarande eller tidigare icke-steroid antiinflammatorisk (NSAID) behandling och hade inte tidigare behandlats med något biologiskt medel inklusive anti-TNF-behandling. Patienterna randomiserades till att få placebo eller golimumab 50 mg administrerat subkutant var 4:e vecka. Vid vecka 16 gick patienterna in i en öppen period där alla patienter fick golimumab 50 mg administrerat subkutant var 4:e vecka till och med vecka 48 med effekttutvärdering utförd till och med vecka 52 och säkerhetsuppföljning till och med vecka 60. Cirka 93 % av patienterna som fick golimumab vid början av den öppna förlängningen (vecka 16) stod kvar på behandling till slutet av studien (vecka 52). Analyser utfördes för båda populationerna, dvs. alla behandlade patienter (All Treated, AT, N = 197) och patienter med objektiva tecken på inflammation (Objective Signs of Inflammation, OSI, N = 158, påvisat med förhöjt CRP och/eller evidens på sakroiliit genom MR vid baseline). Placebo-kontrollerade effektdata samlades in och analyserades till och med vecka 16. Det primära effektmåttet var andelen patienter som uppnådde ASAS 20-svar vid vecka 16. Viktiga resultat visas i tabell 6 och beskrivs nedan.

Tabell 6
Viktiga effektnätresultat från GO-AHEAD vid vecka 16

Förbättring av tecken och symtom				
	Alla behandlade (AT)		Patienter med objektiva tecken på inflammation (OSI)	
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Behandlingssvar, % av patienterna				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS partiell remission	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**

Hämning av inflammation i sakroiliakaleder (SI) mätt med MR				
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Medelförändring av SPARCC ^d MR sakroiliakaledspoäng	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n anger randomiserade och behandlade patienter

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

^c n anger antal patienter vid baseline och vecka 16 MR data

^d SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 för jämförelser mellan golimumab och placebo

* p < 0,05 för jämförelser mellan golimumab och placebo

Statistiskt signifikanta förbättringar av tecken och symtom på svår, aktiv ir-axSpA visades hos patienter som behandlats med golimumab 50 mg jämfört med placebo vid vecka 16 (tabell 6). Förbättringar observerades vid den första utvärderingen (vecka 4) efter den initiala administreringen av golimumab. SPARCC-poäng mätt med MR visade statistiskt signifikant reduktion av SI-ledinflammation vid vecka 16 hos patienter som behandlats med golimumab 50 mg jämfört med placebo (tabell 6). Smärta utvärderat med ”Total Back Pain” och ”Nocturnal Back Pain” VAS och sjukdomsaktivitet mätt med ASDAS-C visade också statistiskt signifikant förbättring från baseline till vecka 16 hos patienter som behandlats med golimumab 50 mg jämfört med placebo (p < 0,0001).

Statistiskt signifikanta förbättringar av ryggradsrörlighet mätt med BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) och fysisk funktion mätt med BASFI visades hos patienter som behandlats med golimumab 50 mg jämfört med placebo (p < 0,0001). Patienter som behandlats med golimumab upplevde signifikant fler förbättringar i hälsorelaterad livskvalitet mätt med ASQoL, EQ-5D och fysiska och psykiska komponenter av SF-36, och upplevde signifikant fler förbättringar i produktivitet mätt med större minskning i total arbetsnedsättning och i aktivitetsnedsättning mätt med WPAI-frågeformulär än patienter som fick placebo.

För alla ovanstående beskrivna effektmått visades även statistiskt signifikanta resultat i OSI-populationen vid vecka 16.

I både AT- och OSI-populationerna fortsatte förbättringar av tecken och symtom, ryggradsrörlighet, fysisk funktion, livskvalitet och produktivitet observerade vid vecka 16 hos patienter behandlade med golimumab 50 mg och som var kvar i studien vid vecka 52.

GO-BACK

Effekt och säkerhet för fortsatt behandling med golimumab (full eller reducerad dosfrekvens) jämfört med avslutad behandling bedömdes hos vuxna patienter (18 till 45 år gamla) med aktiv ir-axSpA som visade upprätthållen remission under 10 månaders öppen månatlig behandling med golimumab (GO-BACK). Lämpliga patienter (de som uppnådde klinisk respons vid månad 4 och hade inaktiv sjukdomsstatus (ASDAS < 1,3) vid både månad 7 och 10) gick in i den dubbelblinda utsättningsfasen och randomiserades till fortsatt månatlig behandling med golimumab (full behandlingsregim, N = 63), behandling varannan månad med golimumab (reducerad behandlingsregim, N = 63) eller månatlig placebo-behandling (utsättning av behandling, N = 62) i upp till ungefär 12 månader.

Primärt effektmått var andelen patienter utan sjukdomsskov. Patienter som fick skov, dvs. som hade ett ASDAS vid två efterföljande bedömningar som båda hade en absolut poäng på $\geq 2,1$ eller en ökning efter utsättning på $\geq 1,1$ jämfört med månad 10 (slutet av den öppna perioden), fick återinsatt månatlig behandling med golimumab i en öppen fas med återupptagen behandling för att karakterisera kliniskt svar.

Kliniskt svar efter dubbelblind utsättning av behandling

Av de 188 patienterna med inaktiv sjukdom som fick minst en dos av dubbelblindad behandling fick en signifikant ($p < 0,001$) större andel patienter inget sjukdomsskov när de fortsatte med golimumab vid antingen den fulla behandlingsregimen (84,1 %) eller den reducerade behandlingsregimen (68,3 %), jämfört med de som fick utsatt behandling (33,9 %) (tabell 7).

Tabell 7
Analys av andelen studiedeltagare utan skov^a
Hela analyserade populationen (period 2 – dubbelblind)

Behandling	n/N	%	Skillnad i % jämfört med placebo	
			Uppskattning (95 % KI) ^b	p-värde ^b
GLM SK QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SK Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

Hela analyserade populationen inkluderar alla randomiserade studiedeltagare som uppnådde inaktiv sjukdom i period 1 och fick minst en dos blindad studiebehandling.

^a Definierat som ASDAS vid 2 efterföljande besök som båda hade antingen en absolut poäng på $\geq 2,1$ eller en ökning efter utsättning på $\geq 1,1$ jämfört med månad 10 (besök 23).

^b Typ I felfrekvens över de multipla behandlingsjämförelserna (GLM SK QMT jämfört med placebo och GLM SK Q2MT jämfört med placebo) kontrollerades med hjälp av en sekventiell (step-down) testprocedur. Uppskattningen härleddes baserat på stratifierad Miettinen-Nurminen-metod, stratifierat efter CRP-nivå (> 6 mg/l eller ≤ 6 mg/l).

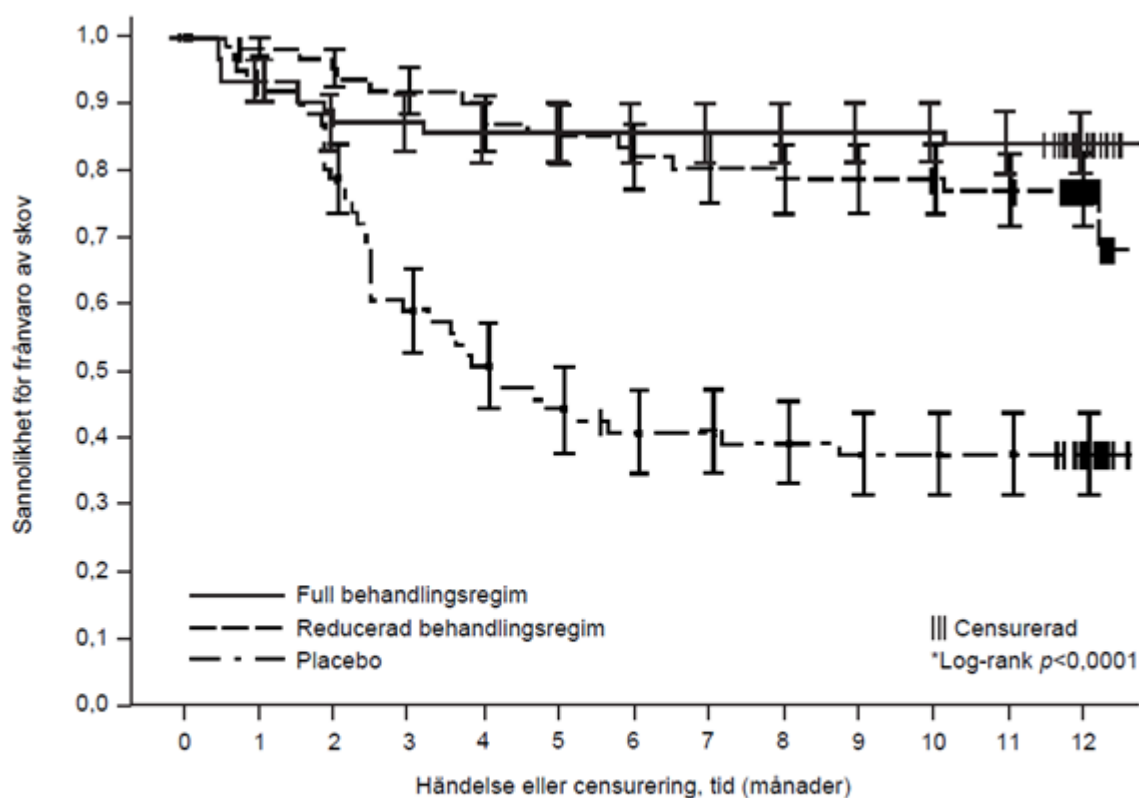
Studiedeltagare som avbröt period 2 i förtid och innan ett skov uppkommit räknas som att de fick ett skov.

N = Totalt antal studiedeltagare; n = antal studiedeltagare utan skov; GLM = golimumab; SK = subkutant,

QMT = månatlig dosering; Q2MT = dosering varannan månad.

Skillnaden i tid till första skov mellan gruppen som fick utsättning av behandling och någon av behandlingsgrupperna som fick golimumab visas i figur 1 (log-rank $p < 0,0001$ för varje jämförelse). I placebogruppen började skov förekomma ungefär 2 månader efter utsättning av golimumab, och en majoritet av skoven uppkom inom 4 månader av utsättningen av behandling (figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meier-analys av tid till första skov



Deltagare i riskzonen

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

* Effektmått ej justerat för multiplicitet. Stratifierad efter CRP-nivå (>6 mg/l eller ≤ 6 mg/l). Skov definierades som ASDAS vid 2 efterföljande besök som båda hade en absolut poäng på $\geq 2,1$ eller en ökning efter utsättning på $\geq 1,1$ jämfört med månad 10 (besök 23). Studiedeltagare som inte fick skov censurerades vid tidpunkten för avbruten behandling eller vid månad 13 av period 2 (dubbelblind fas). Start av period 2 representerar dag 1 i Kaplan-Meier-analysen för hela analyserade populationen.

Kliniskt svar på återupptagen behandling efter ett sjukdomsskov

Kliniskt svar definierades som förbättring av BASDAI med ≥ 2 eller ≥ 50 % jämfört med genomsnittet från de två efterföljande BASDAI-poäng som tillskrevs skovet. Av de 53 studiedeltagarna i grupperna som fick reducerad dosregim eller utsättning av behandling som fick ett bekräftat skov uppnådde 51 (96,2 %) ett kliniskt svar med golimumab inom 3 månader från återupptagen behandling, även om färre patienter (71,7 %) kunde bibehålla det under alla 3 månader.

Ulcerös kolit

Effekten med golimumab utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier hos vuxna patienter.

Induktionsstudien (PURSUIT-Induction) utvärderade patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit (Mayo-score 6 till 12, endoskopi subscore ≥ 2) som svarat otillräckligt på eller inte tolererade konventionell behandling, eller var kortikosteroidberoende. I den dosbekräftande delen av studien randomiserades 761 patienter till att antingen få 400 mg golimumab s.c. vid vecka 0 och 200 mg vid vecka 2, 200 mg golimumab s.c. vid vecka 0 och 100 mg vid vecka 2 eller placebo s.c. vid vecka 0 och 2. Samtidig behandling med stabila doser perorala aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunmodulerande medel var tillåten. Effekten av golimumab till och med vecka 6 utvärderades i denna studie.

Resultaten från underhållsstudien (PURSUIT-Maintenance) baserades på utvärdering av 456 patienter som uppnådde kliniskt svar från tidigare induktion med golimumab. Patienterna randomiserades till att få golimumab 50 mg, golimumab 100 mg eller placebo administrerat subkutant var 4:e vecka. Samtidig behandling med stabila doser perorala aminosalicylater och/eller immunmodulerande medel var tillåten. Kortikosteroider skulle trappas ut i början av underhållsstudien. Effekten av golimumab till och med vecka 54 utvärderades i denna studie. Patienter som fullföljde underhållsstudien till och med vecka 54 fortsatte behandling i förlängningen av studien, med effektutvärdering till och med vecka 216. Effektutvärderingen i förlängningen av studien baserades på förändringar i användning av kortikosteroider, Physician's Global Assessment (PGA) av sjukdomsaktivitet och förbättringar i livskvalitet mätt med Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Tabell 8
Viktiga effekterresultat från PURSUIT - Induction och PURSUIT - Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Procent av patienter			
Patienter med kliniskt svar vid vecka 6 ^a	30 %	51 %**	
Patienter i klinisk remission vid vecka 6 ^b	6 %	18 %**	
Patienter med slemhinneläkning vid vecka 6 ^c	29 %	42 %*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 100 mg N = 151
Procent av patienter			
Kvarstående svar (patienter med kliniskt svar till och med vecka 54) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Kvarstående remission (patienter i klinisk remission vid både vecka 30 och vecka 54) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

N = antal patienter

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Definierad som en minskning från baseline i Mayo-score med ≥ 30 % och ≥ 3 poäng, tillsammans med en minskning av rektal blödning subscore med ≥ 1 eller rektal blödning subscore 0 eller 1.

^b Definierad som Mayo-score ≤ 2 poäng, med inget individuellt subscore > 1

^c Definierad som 0 eller 1 av endoskopi subscore, Mayo-score.

^d Endast induktion av golimumab.

^e Patienterna utvärderades för ulcerös kolit sjukdomsaktivitet med partiellt Mayo-score var 4:e vecka (uteblivet svar bekräftades med endoskopi). En patient som bibehöll svar hade därför ett status med kontinuerligt kliniskt svar vid varje urvärdering till och med vecka 54.

^f En patient skulle vara i remission vid både vecka 30 och 54 (utan att visa uteblivet svar vid någon tidpunkt till och med vecka 54) för att uppnå varaktig remission.

^g Hos patienter som vägde mindre än 80 kg, visade en större andel av patienterna som fick 50 mg underhållsterapi kvarstående klinisk remission jämfört med de som fick placebo.

Fler patienter som behandlades med golimumab visade kvarstående slemhinne-läkning (patienter med slemhinne-läkning vid både vecka 30 och vecka 54) i gruppen 50 mg (42 %, nominellt p < 0,05) och i gruppen 100 mg (42 %, p < 0,005) jämfört med patienter i placebogruppen (27 %).

Bland de 54 % av patienterna (247/456) som fick samtidig behandling med kortikosteroider i början av PURSUIT-Maintenance, var andelen patienter som bibehöll kliniskt svar till och med vecka 54 och som inte fick samtidig behandling med kortikosteroider vid vecka 54 större i gruppen 50 mg (38 %, 30/78) och i gruppen 100 mg (30 %, 25/82) jämfört med placebogruppen (21 %, 18/87). Andelen patienter med utsatta kortikosteroider vid vecka 54 var större i gruppen 50 mg (41 %, 32/78) och i

gruppen 100 mg (33 %, 27/82) jämfört med placebogruppen (22 %, 19/87). Bland de patienter som fortsatte i förlängningen av studien, bibehölls generellt andelen av patienter som fortsatt var kortikosteroidfria till och med vecka 216.

Patienter som inte uppnådde kliniskt svar vid vecka 6 i PURSUIT-Induction-studierna doserades med 100 mg golimumab var 4:e vecka i PURSUIT-Maintenance-studien. Vid vecka 14 uppnådde 28 % av dessa patienter ett svar som definierades av partiellt Mayo-score (minskat med ≥ 3 poäng jämfört med start av induktion). Vid vecka 54 liknade de kliniska resultaten som observerades hos dessa patienter de kliniska resultaten som rapporterades för patienterna som uppnådde kliniskt svar vid vecka 6.

Vid vecka 6, förbättrade golimumab signifikant livskvaliteten mätt som förändring från baseline med ett sjukdomsspecifikt mått, IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire). Bland patienter som fick underhållsbehandling med golimumab kvarstod förbättringarna i livskvaliteten, mätt med IBDQ, till och med vecka 54.

Cirka 63 % av patienterna som fick golimumab vid början av förlängningen av studien (vecka 56) stod kvar på behandling till slutet av studien (sista administreringen av golimumab vid vecka 212).

Immunogenicitet

Antikroppar mot golimumab kan utvecklas under behandling med golimumab. Bildning av antikroppar mot golimumab kan vara associerad med minskad systemisk exponering för golimumab, men ingen uppenbar korrelation mellan antikropsutveckling och effekt har observerats. Förekomst av antikroppar mot golimumab kan öka risken för reaktioner vid injektionsstället (se avsnitt 4.8).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller golimumab för en eller flera subgrupper av den pediatrika populationen för ulcerös kolit (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en subkutan engångsdos av golimumab till friska försökspersoner eller patienter med RA varierade mediantiden för att nå maximal serumkoncentration (T_{max}) från 2 till 6 dagar. En subkutan injektion på 50 mg golimumab till friska försökspersoner resulterade i ett medelvärde $\pm$ standardavvikelse för maximal serumkoncentration (C_{max}) på $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$.

Efter en subkutan engångsdos på 100 mg var absorptionen av golimumab liknande i överarm, mage och lår med en genomsnittlig absolut biotillgänglighet på 51 %. Eftersom golimumab visade approximativ dosproportionell farmakokinetik efter subkutan administrering förväntas den absoluta biotillgängligheten för en dos av 50 mg eller 200 mg golimumab vara liknande.

Distribution

Efter en intravenös engångsdos var medeldistributionsvolymen 115 ± 19 ml/kg.

Eliminering

Systemisk clearance av golimumab beräknades vara $6,9 \pm 2,0$ ml/dygn/kg. Terminal halveringstid beräknades till ungefär 12 ± 3 dagar hos friska försökspersoner och liknande värden observerades hos patienter med RA, PsA, AS eller ulcerös kolit.

När 50 mg golimumab administrerades subkutant var 4:e vecka till patienter med RA, PsA eller AS, uppnåddes steady-state för serumkoncentrationen vid vecka 12. Vid samtidig användning av MTX, resulterade behandling med 50 mg golimumab subkutant var 4:e vecka i ett genomsnittligt ($\pm$ standardavvikelse) dalvärde för serumkoncentration vid steady-state på ungefär $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ hos

RA-patienter med aktiv RA trots behandling med metotrexat, ungefär $0,5 \pm 0,4$ µg/ml hos patienter med aktiv PsA och ungefär $0,8 \pm 0,4$ µg/ml hos patienter med AS. Genomsnittligt dalvärde för steady-state-serumkoncentrationer av golimumab hos patienter med ir-axSpA liknade de som observerades hos patienter med AS efter subkutan administrering av 50 mg golimumab var 4:e vecka.

Patienter med RA, PsA eller AS som inte fick samtidig behandling med MTX hade ungefär 30 % lägre dalvärde för steady-state-koncentrationer av golimumab än de som fick golimumab med MTX. Hos ett begränsat antal RA-patienter som behandlats med subkutan golimumab under en 6-månaders period reducerade samtidig användning med MTX clearance av golimumab med ungefär 36 %. Populationsfarmakokinetiska analyser tydde emellertid på att samtidig användning med NSAID-preparat, orala kortikosteroider eller sulfasalazin inte påverkade apparent clearance av golimumab.

Efter induktionsdoser på 200 mg och 100 mg golimumab vid vecka 0 respektive 2, och underhållsdoser på 50 mg eller 100 mg golimumab subkutan och därefter var 4:e vecka till patienter med ulcerös kolit, uppnåddes steady-state för serumkoncentrationen av golimumab cirka 14 veckor efter påbörjad behandling. Behandling med 50 mg eller 100 mg golimumab subkutan var 4:e vecka vid underhållsbehandling resulterade i ett genomsnittligt dalvärde för serumkoncentration vid steady-state på ungefär $0,9 \pm 0,5$ µg/ml respektive $1,8 \pm 1,1$ µg/ml.

Hos patienter med ulcerös kolit som behandlades med 50 mg eller 100 mg golimumab subkutan var 4:e vecka hade samtidig behandling med immunomodulerare ingen betydande effekt på dalvärde för steady-state-nivåer av golimumab.

Patienter som utvecklade antikroppar mot golimumab hade generellt låga dalvärden för serumkoncentrationer av golimumab vid steady-state (se avsnitt 5.1).

Linjäritet

Golimumab visade ungefärlig dosproportionell farmakokinetik hos patienter med RA över dosintervallet 0,1 till 10,0 mg/kg efter en intravenös engångsdos. Efter en subkutan engångsdos på friska försökspersoner observerades också ungefärlig dosproportionell farmakokinetik över dosintervallet 50 mg till 400 mg.

Viktens inverkan på farmakokinetiken

Det fanns en trend mot högre skenbar clearance av golimumab med ökad vikt (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Inga mutagenicitetsstudier, fertilitetsstudier på djur eller långtids-karcinogenicitetsstudier har genomförts med golimumab.

I en fertilitets- och generell reproduktionsfunktionsstudie utförd på mus, genom användning av en analog antikropp som selektivt hämmar den funktionella aktiviteten av mus-TNF α , minskade antalet dräktiga möss. Det är inte känt om detta fynd berodde på effekter på hanarna och/eller på honorna. I en utvecklingstoxicitetsstudie utförd på möss efter administrering av samma analoga antikropp och på cynomolgusapor med golimumab, fanns det inga tecken på maternell toxicitet, embryotoxicitet eller teratogenicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
trehalos
polysorbat 80 (E433)
vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Gotenfia kan förvaras vid temperaturer upp till högst 25°C under en enstaka period i högst 15 dagar, men utan att det ursprungliga utgångsdatumet tryckt på kartongen passeras. Det nya utgångsdatumet måste skrivas på kartongen (högst 15 dagar efter uttag från kylskåp).

Efter förvaring i rumstemperatur får Gotenfia inte förvaras i kylskåp igen. Gotenfia måste kasseras om det inte används inom 15 dagars förvaring i rumstemperatur.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Gotenfia 100 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

1 ml lösning i en förfylld spruta (typ 1-glas) med en fastsatt nål (rostfritt stål) och ett nålskydd (gummi som innehåller latex). Gotenfia tillhandahålls i förpackningar om 1 förfylld spruta eller 3 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Gotenfia tillhandahålls i en förfylld spruta för engångsbruk. Varje förpackning innehåller en instruktion för användning som tydligt beskriver hur sprutan ska användas. Efter att man tagit ut den förfyllda sprutan från kylskåpet ska man vänta i 30 minuter för att låta den bli rumstempererad, innan man injicerar Gotenfia. Sprutan får inte skakas.

Lösningen är klar till svagt opalskimrande, färglös till svagt gul. Gotenfia ska inte användas om lösningen är missfärgad, grumlig eller innehåller synliga främmande partiklar.

Detaljerade instruktioner för beredning och administrering av Gotenfia i en förfylld spruta ges i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/2009/003 [1 förfylld spruta]

EU/1/25/2009/004 [3 förfyllda sprutor]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Utbildningsprogrammet består av ett patientkort som patienten har hand om. Kortet syftar till att både fungera som en påminnelse om att registrera datum och resultat för specifika tester och för att underlätta att särskild information om den pågående behandlingen med produkten delas mellan patient och sjukvårdsvårdspersonal som behandlar patienten.

Patientkortet ska innehålla följande viktiga budskap:

- En påminnelse till patienten att visa patientkortet för all behandlande sjukvårdspersonal, inklusive vid akuta situationer, och ett meddelande till sjukvårdspersonal att patienten använder Gotenfia.
- Information om att handelsnamn och batchnummer ska noteras.
- Påminnelse att notera typ, datum och resultat av TBC-screening.
- Att behandling med Gotenfia kan öka risken för allvarliga infektioner, opportunistiska infektioner, tuberkulos, reaktivering av hepatit B-virus, och genombrottsinfektioner efter administrering av levande vacciner till spädbarn som utsatts för golimumab *in utero*, och när man behöver kontakta sjukvårdspersonal.
- Kontaktinformation till förskrivaren.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**FÖRFYLLED SPRUTA, KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Gotenfia 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
golimumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,5 ml förfylld spruta innehåller 50 mg golimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, trehalos, polysorbat 80 (E433), vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

1 förfylld spruta

3 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Skaka inte.

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Nålskyddet innehåller latex. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

EXP, vid förvaring i rumstemperatur _____

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen.

Ljuskänsligt.

Kan förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) under en enstaka period i högst 15 dagar, men utan att det ursprungliga utgångsdatumet passerar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/2009/001 [1 förfylld spruta]

EU/1/25/2009/002 [3 förfyllda sprutor]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Gotenfia 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC

SN

NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA, ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Gotenfia 50 mg injektionsvätska
golimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 mg/0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**FÖRFYLLED SPRUTA, KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Gotenfia 100 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
golimumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 1 ml förfylld spruta innehåller 100 mg golimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, trehalos, polysorbat 80 (E433), vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

1 förfylld spruta

3 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Skaka inte.

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Nålskyddet innehåller latex. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

EXP, vid förvaring i rumstemperatur _____

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen.

Ljuskänsligt.

Kan förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) under en enstaka period i högst 15 dagar, men utan att det ursprungliga utgångsdatumet passerar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/2009/003 [1 förfylld spruta]

EU/1/25/2009/004 [3 förfyllda sprutor]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Gotenfia 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC

SN

NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA, ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Gotenfia 100 mg injektionsvätska
golimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg/1 ml

6. ÖVRIGT

**Gotenfia Patientkort
golimumab**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i bipacksedeln.

Detta patientkort innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till innan och under behandling med Gotenfia.

Visa detta kort vid varje tillfälle som du besöker läkare.

1. Infektioner

Du kan lättare få infektioner när du behandlas med Gotenfia. Infektioner kan utvecklas snabbare och vara allvarigare. Dessutom kan tidigare infektioner återkomma.

1.1 Före Gotenfiabehandling:

- Tala om för din läkare om du har en infektion. Du får inte behandlas med Gotenfia om du har tuberkulos (TBC) eller någon annan allvarlig infektion.
- Din läkare kommer att undersöka om du har tuberkulos. Det är mycket viktigt att du talar om för din läkare om du någonsin har haft tuberkulos eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Be din läkare att notera typ och datum för senaste tuberkulosundersökning nedan.
Undersökning _____ Undersökning _____
Datum _____ Datum _____
Resultat _____ Resultat _____
- Tala om för din läkare om du vet eller misstänker att du är bärare av hepatit B-virus.

1.2 Under och efter Gotenfiabehandling:

- Uppsök omedelbart läkarvård om du har tecken på en infektion. Sådana tecken omfattar feber, trötthetskänsla, (ihållande) hosta, andfåddhet, influensaliknande symtom, viktminskning, nattliga svettningar, diarré, sår, tandbesvär och sveda vid urinering.

2. Graviditet och vaccinationer

Om du har fått Gotenfia under din graviditet är det viktigt att du talar om det för ditt barns läkare innan ditt barn får något vaccin. Ditt barn ska inte få ett levande vaccin så som BCG (används för att förhindra tuberkulos) inom 6 månader efter din sista Gotenfiainjektion under graviditeten.

3. Datum för Gotenfiabehandling

1:a administreringen: _____
Fortsatta administreringar: _____

Det är viktigt att du och din läkare noterar handelsnamn och batchnummer på ditt läkemedel.

4. Övrig information

Patientens namn: _____
Läkarens namn: _____

Läkarens telefonnummer: _____

- Se till att du alltid har en lista med dig på alla övriga läkemedel som du använder när du besöker sjukvården.
- Ha alltid med dig detta kort i 6 månader efter din sista Gotenfiados, eftersom biverkningar kan uppträda långt efter sista dosen.
- Läs bipacksedeln för Gotenfia noggrant innan du börjar använda detta läkemedel.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Gotenfia 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta golimumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Det gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

Din läkare kommer också att ge dig ett patientkort, som innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till före och under behandling med Gotenfia.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Gotenfia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Gotenfia
3. Hur du använder Gotenfia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Gotenfia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Gotenfia är och vad det används för

Gotenfia innehåller den aktiva substansen golimumab.

Gotenfia tillhör en grupp läkemedel som kallas ”TNF-hämmare”. Det används **hos vuxna** vid följande inflammatoriska sjukdomar:

- reumatoid artrit
- psoriasisartrit
- axial spondylartrit, inklusive ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit
- ulcerös kolit.

Gotenfia används för behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit **hos barn** 2 år och äldre.

Gotenfia fungerar genom att blockera funktionen hos ett protein som kallas för ”tumörnekrosfaktor alfa” (TNF α). Detta protein medverkar i inflammatoriska processer i kroppen och genom att blockera det kan inflammationen i kroppen minskas.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom som angriper lederna. Om du har aktiv reumatoid artrit kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kan du få Gotenfia som du ska ta i kombination med ett annat läkemedel som heter metotrexat för att:

- minska tecken och symtom på sjukdomen.
- fördröja skadan på dina ben och leder.
- förbättra din fysiska funktion.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna, vanligtvis i förening med psoriasis, som är en inflammatorisk sjukdom i huden. Om du har aktiv psoriasisartrit kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kan du få Gotenfia för att:

- minska tecken och symtom på sjukdomen.
- fördröja skadan på dina ben och leder.
- förbättra din fysiska funktion.

Ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit är inflammatoriska sjukdomar i ryggraden. Om du har ankyloserande spondylit eller icke-radiografisk axial spondylartrit kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kan du få Gotenfia för att:

- minska tecken och symtom på sjukdomen.
- förbättra din fysiska funktion.

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tarmen. Om du har ulcerös kolit kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kommer du att få Gotenfia för behandling av sjukdomen.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit är en inflammatorisk sjukdom som orsakar värk och svullnad i lederna hos barn. Om du har polyartikulär juvenil idiopatisk artrit kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Gotenfia i kombination med metotrexat för att behandla sjukdomen.

2. Vad du behöver veta innan du använder Gotenfia

Använd INTE Gotenfia

- om du är allergisk mot golimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har tuberkulos (TBC) eller någon annan allvarlig infektion.
- om du har hjärtsvikt som är måttlig eller svår.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Gotenfia.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Gotenfia.

Infektioner

Tala omedelbart om för din läkare om du har eller får symtom på infektion under eller efter din behandling med Gotenfia. Sådana symtom omfattar feber, hosta, andfåddhet, influensaliknande tecken, diarré, sår, tandbesvär eller en brännande känsla vid urinering.

- Du kan lättare få infektioner när du använder Gotenfia.
- Infektioner kan utvecklas snabbare och kan vara allvarigare. Dessutom kan tidigare infektioner återkomma.

Tuberkulos (TBC)

Tala omedelbart om för din läkare om symtom på TBC uppträder under eller efter behandlingen. Symtom på TBC omfattar ihållande hosta, viktninskning, trötthetskänsla, feber eller nattliga svettningar.

- Det har rapporterats fall med TBC hos patienter som behandlats med golimumab, i sällsynta tillfällen även hos patienter som har behandlats med läkemedel mot TBC. Din

läkare kommer att undersöka om du har TBC. Din läkare kommer att notera undersökningarna på ditt patientkort.

- Det är mycket viktigt att du berättar för din läkare om du någonsin har haft TBC eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft eller har TBC.
- Om din läkare anser att du löper risk att få TBC kan du få läkemedel mot TBC innan du börjar använda Gotenfia.

Hepatit B-virus (HBV)

- Tala om för din läkare om du är bärare av eller om du har eller har haft hepatit B-virus innan du får Gotenfia.
- Tala om för din läkare om du tror att du löper risk för att få HBV.
- Din läkare ska testa dig för HBV.
- Behandling med TNF-hämmare såsom Gotenfia kan göra att hepatit B-virus aktiveras igen hos patienter som bär på detta virus, vilket i vissa fall kan vara livshotande.

Invasiva svampinfektioner

Tala omedelbart om för din läkare om du bott i eller rest till områden där infektioner förorsakade av en speciell typ av svamp som kan angripa lungorna eller andra delar av kroppen (histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos) är vanliga. Fråga din läkare om du inte vet om dessa infektioner är vanliga i områden som du har bott i eller rest till.

Cancer och lymfom

Tala om för din läkare om du någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller någon annan cancer innan du använder Gotenfia.

- Om du behandlas med Gotenfia eller annan TNF-hämmare kan risken öka för att du utvecklar lymfom eller någon annan cancer.
- Patienter med svår reumatoid artrit och andra inflammatoriska sjukdomar, som har haft sjukdomen länge, kan ha en högre risk än i allmänhet att utveckla lymfom.
- Det har förekommit fall av cancer, även sällsynta typer, hos barn och tonåringar som får TNF-hämmande medel, som ibland har lett till döden.
- I sällsynta fall har en specifik och allvarlig typ av lymfom som kallas T-cellslymfom i lever och mjälte observerats hos patienter som tar andra TNF-hämmare. De flesta av dessa patienter var manliga ungdomar eller yngre vuxna män. Denna typ av cancer har vanligtvis lett till döden. Nästan alla av dessa patienter hade också fått läkemedel som kallas azatioprin eller 6-merkaptopurin. Tala om för din läkare om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin med Gotenfia.
- Patienter med svår ihållande astma, kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) eller som är storrökare kan ha ökad risk för cancer vid behandling med Gotenfia. Om du har svår ihållande astma, KOL eller är storrökare ska du diskutera med din läkare om behandling med en TNF-hämmare är lämplig för dig.
- Några patienter som behandlats med golimumab har utvecklat vissa typer av hudcancer. Tala om för din läkare om det uppstår några förändringar i hudens utseende eller utväxter på huden under eller efter behandlingen.

Hjärtsvikt

Tala omedelbart om för din läkare om du får nya eller förvärrade tecken på hjärtsvikt. Sådana symtom omfattar andfåddhet eller svullna fötter.

- Ny eller förvärrad hjärtsvikt har rapporterats med TNF-hämmare, inklusive golimumab. Några av dessa patienter avled.
- Om du har lindrig hjärtsvikt och behandlas med Gotenfia kommer du noggrant övervakas av din läkare.

Sjukdomar i nervsystemet

Tala omedelbart om för din läkare om du någonsin har fått diagnos på eller utvecklar symtom på demyeliniserande sjukdom såsom multipel skleros. Sådana symtom kan omfatta förändrad syn,

svaghet i armar eller ben, domningar eller stickningar i någon del av kroppen. Din läkare kommer att bestämma om du ska få Gotenfia.

Operationer eller tandläkarbehandlingar

- Tala om för din läkare om du ska genomgå någon operation eller tandläkarbehandling.
- Tala om för läkaren eller tandläkaren som ska göra ingreppet att du behandlas med Gotenfia genom att visa ditt patientkort.

Autoimmun sjukdom

Tala om för din läkare om du utvecklar symtom på en sjukdom som kallas lupus. Sådana symtom omfattar ihållande klåda, feber, ledsmärta och trötthet.

- I sällsynta fall har personer som behandlats med TNF-hämmare utvecklat lupus.

Blodsjukdom

Hos vissa patienter kan kroppen ha svårt att producera tillräckligt med blodkroppar som hjälper till att bekämpa infektioner eller stoppa blödningar. Om du får feber som inte går över, får blåmärken eller blöder mycket lätt eller ser mycket blek ut ska du genast kontakta läkare. Din läkare kan besluta att avsluta behandlingen.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Gotenfia.

Vaccinationer

Tala om för din läkare om du har fått eller planerar att få en vaccination.

- Du ska inte ges vissa (levande) vacciner under behandling med Gotenfia.
- Vissa vaccinationer kan orsaka infektioner. Om du fått Gotenfia medan du var gravid kan ditt barn ha en högre risk för att få en sådan infektion i upp till ungefär sex månader efter den sista dosen som du fick under graviditeten. Det är viktigt att du talar om för ditt barns läkare och annan sjukvårdspersonal om din användning av Gotenfia så att de kan bestämma när ditt barn ska få något vaccin.

Tala med ditt barns läkare angående vaccinationer till ditt barn. Om möjligt, bör ditt barn ha fått alla vaccinationer enligt rådande vaccinationsprogram innan användning av Gotenfia.

Immunoterapier

Tala om för din läkare om du nyligen har fått eller planerar att få immunoterapi (så som BCG instillation vilket används för behandling av cancer).

Allergiska reaktioner

Tala omedelbart om för din läkare om du utvecklar symtom på en allergisk reaktion efter att du använt Gotenfia. Symtom på en allergisk reaktion kan omfatta svullnad av ansikte, läppar, mun eller svalg, vilket kan ge problem att svälja eller andas, hudutslag, nässelfeber, svullna händer, fötter eller anklar.

- Vissa av dessa reaktioner kan vara allvarliga, eller i sällsynta fall livshotande.
- Vissa av dessa reaktioner uppkom efter den första användningen av Gotenfia.

Barn

Golimumab rekommenderas inte för barn med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som är yngre än 2 år då det inte har studerats i denna grupp.

Andra läkemedel och Gotenfia

- Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel, även andra läkemedel för att behandla reumatoid artrit, polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit eller ulcerös kolit.
- Du ska inte använda Gotenfia med läkemedel som innehåller den aktiva substansen anakinra eller abatacept. Dessa läkemedel används vid behandling av reumatiska sjukdomar.

- Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du använder något läkemedel som påverkar immunsystemet.
- Du ska inte ges vissa typer av (levande) vacciner när du använder Gotenfia.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du använder Gotenfia.

Graviditet och amning

Tala med din läkare innan du använder Gotenfia om:

- Du är gravid eller planerar att bli gravid när du använder Gotenfia. Det finns begränsad information kring effekterna av detta läkemedel på gravida kvinnor. Du måste undvika att bli gravid när du behandlas med Gotenfia och minst 6 månader efter avslutad behandling, genom att använda lämpliga preventivmedel under denna tid. Gotenfia ska endast användas under graviditet om det är nödvändigt för dig.
- Innan du börjar amma måste det ha gått minst 6 månader efter avslutad Gotenfia-behandling. Du måste sluta amma om du får Gotenfia.
- Om du fått Gotenfia under din graviditet, kan ditt barn ha en högre risk för att få en infektion. Det är viktigt att du talar om för ditt barns läkare och annan sjukvårdspersonal om ditt användande av Gotenfia innan barnet får något vaccin (för mer information se avsnittet om vaccinationer).

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Golimumab har liten effekt på din förmåga att framföra fordon och använda verktyg eller maskiner. Yrsel kan dock förekomma efter att du tagit Gotenfia. Om detta förekommer ska du inte köra eller använda verktyg eller maskiner.

Gotenfia innehåller latex och polysorbat 80

Känslighet mot latex

En del av den förfyllda sprutan, nålskyddet, innehåller latex. Eftersom latex kan ge allvarliga allergiska reaktioner, tala med din läkare innan du tar Gotenfia om du eller din vårdare är allergisk mot latex.

Gotenfia innehåller polysorbat 80

Det här läkemedlet innehåller 0,1 mg polysorbat 80 i varje 50 mg (0,5 ml) dos. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du eller ditt barn har några kända allergier.

3. Hur du använder Gotenfia

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Mängd Gotenfia som ges

Reumatoid artrit, psoriasisartrit, och axial spondylartrit, inklusive ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit:

- Rekommenderad dos är 50 mg (innehållet i 1 förfylld spruta) en gång per månad, på samma datum varje månad.
- Tala med din läkare innan du tar den fjärde dosen. Din läkare kommer att bestämma om du ska fortsätta med Gotenfia-behandling.
 - Om du väger mer än 100 kg kan dosen ökas till 100 mg (innehållet i 2 förfyllda sprutor) en gång per månad, på samma datum varje månad.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit:

- För patienter som väger minst 40 kg är rekommenderad dos 50 mg en gång per månad, på samma datum varje månad. Din läkare kommer att tala om vilken dos som ska användas.
- Tala med läkaren innan du tar den fjärde dosen. Din läkare kommer att bestämma om du ska fortsätta med Gotenfia-behandling.

Ulcerös kolit

- Tabellen nedan visar hur du vanligtvis kommer att använda detta läkemedel.

Inledande behandling	En första dos på 200 mg (innehållet i 4 förfyllda sprutor), följt av 100 mg (innehållet i 2 förfyllda sprutor) 2 veckor senare.
Underhållsbehandling	• Hos patienter som väger mindre än 80 kg, 50 mg (innehållet i 1 förfylld spruta) 4 veckor efter din senaste behandling, därefter var 4:e vecka. Din läkare kan besluta att förskriva 100 mg (innehållet i 2 förfyllda sprutor), beroende på hur väl Gotenfia fungerar för dig. • Hos patienter som väger 80 kg eller mer, 100 mg (innehållet i 2 förfyllda sprutor) 4 veckor efter din senaste behandling, därefter var 4:e vecka.

Hur Gotenfia ges

- Gotenfia injiceras under huden (subkutant).
- Till att börja med kan en läkare eller sjuksköterska ge dig injektionen. Du och din läkare kan emellertid bestämma att du kan injicera dig själv med Gotenfia. I så fall kommer du att läras upp i hur du injicerar dig själv med Gotenfia.

Tala med din läkare om du har några frågor om att injicera dig själv med Gotenfia. Det finns en detaljerad ”Instruktion för användning” i slutet av bipacksedeln.

Om du använt för stor mängd av Gotenfia

Om du använt eller fått för stor mängd Gotenfia (antingen injicerat för mycket vid ett enskilt tillfälle eller använt det för ofta) tala omedelbart med läkare eller apotekspersonal. Ta alltid med dig ytterkartongen, även om den är tom, och denna bipacksedel.

Om du har glömt att använda Gotenfia

Om du har glömt att använda Gotenfia på ditt planerade datum, ska du ta den glömda dosen så snart du kommer ihåg det.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Tidpunkt för nästa dos:

- Om du är försenad mindre än 2 veckor ska du injicera den glömda dosen så snart du kommer ihåg det och hålla dig till det ursprungliga schemat.
- Om du är försenad mer än 2 veckor, injicera den glömda dosen så snart du kommer ihåg det och tala med din läkare eller apotekspersonal och fråga när du ska ta nästa dos.

Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal.

Om du slutar att ta Gotenfia

Om du funderar på att sluta med Gotenfia, tala först med din läkare eller apotekspersonal.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vissa patienter kan få allvarliga biverkningar som kräver behandling. Risken för vissa biverkningar är större med 100 mg-dosen jämfört med 50 mg-dosen. Biverkningar kan uppträda upp till flera månader efter den sista injektionen.

Tala omedelbart om för din läkare om du observerar någon av följande allvarliga biverkningar med Götenfia såsom:

- **allergiska reaktioner som kan vara allvarliga eller i sällsynta fall livshotande (sällsynta).** Symtom på en allergisk reaktion kan vara svullnad av ansikte, läppar, mun eller hals, vilket kan ge problem att svälja eller andas, hudutslag, nässelfeber, svullna händer, fötter eller anklar. Några av dessa reaktioner inträffade efter den första administreringen av golimumab.
- **allvarliga infektioner (såsom tuberkulos, bakteriella infektioner såsom allvarliga blodinfektioner och lunginflammation, allvarliga svampinfektioner och andra opportunistiska infektioner) (vanliga).** Symtom på en infektion kan vara feber, trötthet, (ihållande) hosta, andfåddhet, influensaliknande symtom, viktnedgång, nattliga svettningar, diarré, sår, tandbesvär och sveda vid urinerings.
- **reakivering av hepatit B-virus, om du är bärare eller om du tidigare har haft hepatit B (sällsynta).** Symtom kan vara gulnande hud och ögon, mörkbrunfärgad urin, smärta i den högra delen av buken, feber, illamående, kräkningar och uttalad trötthetskänsla.
- **sjukdom i nervsystemet såsom multipel skleros (sällsynta).** Symtom på sjukdom i nervsystemet kan vara förändrat seende, svaghet i armar och ben, domning eller stickningar i någon del av kroppen.
- **cancer i lymfkörtlarna (lymfom) (sällsynta).** Symtom på lymfom kan vara svullna lymfkörtlar, viktninskning eller feber.
- **hjärtsvikt (sällsynta).** Symtom på hjärtsvikt kan vara andfåddhet eller svullna fötter.
- **tecken på sjukdomar i immunsystemet som kallas:**
 - **lupus (sällsynta).** Symtom kan vara ledsmärta eller utslag som är känsliga för ljus på kinderna eller armarna.
 - **sarkoidos (sällsynta).** Symtom kan vara en ihållande hosta, andfåddhet, bröstsmärta, feber, svullnad av lymfkörtlar, viktninskning, hudutslag och dimsyn.
- **svullnad av små blodkärl (vaskulit) (sällsynta).** Symtom kan vara feber, huvudvärk, viktninskning, nattliga svettningar, utslag och nervproblem såsom domningar och stickningar.
- **hudcancer (mindre vanliga).** Symtom på hudcancer kan vara förändringar i utseendet av huden eller utväxter på huden.
- **blodsjukdom (vanliga).** Symtom på blodsjukdom kan vara feber som inte går över, blåmärken eller lätt för att blöda eller betydande blekhet.
- **blodcancer (leukemi) (sällsynta).** Symtom på leukemi kan vara feber, trötthetskänsla, täta infektioner, lätt att få blåmärken och nattliga svettningar.

Tala omedelbart om för din läkare om du observerar något av ovanstående symtom.

Följande ytterligare biverkningar har observerats med golimumab:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- övre luftvägsinfektion, halsont eller heshet, rinnsnuva

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- onormala levervärden (ökning av leverenzymvärden), framgång av blodtest som tagits av läkare
- yrselkänsla
- huvudvärk
- domningskänsla eller stickande känsla
- ytliga svampsjukdomar
- böld
- bakteriella infektioner (såsom cellulit)
- lågt antal röda blodkroppar
- lågt antal vita blodkroppar

- positivt blodprov för lupus
- allergiska reaktioner
- matsmältningsbesvär
- magsmärtor
- illamående
- influensa
- luftrörskatarr
- bihåleinflammation
- munsår
- högt blodtryck
- feber
- astma, andfåddhet, väsningar
- magtarmbesvär som omfattar inflammation i magslemhinnan och tjocktarmen, vilket kan orsaka feber
- smärta och sår i munnen
- reaktioner vid injektionsstället (omfattar rodnad, hårdhet, smärta, blåmärken, klåda, stickningar och irritation)
- håravfall
- hudutslag och klåda
- sömnsvårigheter
- depression
- svaghetskänsla
- benbrott
- obehag i bröstet

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- njurinfektion
- cancer, såsom hudcancer och andra icke-cancerösa tillväxter eller knölar, även hudfläckar
- hudblåsor
- allvarlig infektion i kroppen (sepsis), ibland med lågt blodtryck (septisk chock)
- psoriasis (även på handflator och/eller fotsulor och/eller i form av hudblåsor)
- lågt antal blodplättar
- kombination av lågt antal blodplättar, röda och vita blodkroppar
- sköldkörtelbesvär
- förhöjda blodsockernivåer
- förhöjda kolesterolnivåer
- balansrubbingar
- synstörningar
- inflammation i ögat (konjunktivit)
- ögonallergi
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet
- förträngning av blodkärlen i hjärtat
- blodproppar
- blodvallning
- förstoppning
- kroniska inflammatoriska tillstånd i lungorna
- sura uppstötningar
- gallsten
- leverbesvär
- bröstbesvär
- menstruationsrubbingar

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- oförmåga hos benmärgen att producera blodkroppar

- allvarligt minskat antal vita blodkroppar
- infektion i lederna eller i vävnaden runt dem
- försämrad läkning
- inflammation i blodkärl i inre organ
- leukemi
- melanom (en typ av hudcancer)
- Merkelcellskarcinom (en typ av hudcancer)
- lichenoida reaktioner (kliande rödlila hudutslag och/eller trådliknande vitgrå linjer på slemhinnor)
- fjällig, flagnande hud
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (yttrar sig vanligtvis som sarkoidos)
- smärta i och missfärgade fingrar eller tår
- smakstörningar
- urinblåsebesvär
- njurbesvär
- inflammation i hudens blodkärl som orsakar utslag

Biverkningar där frekvensen inte är känd (förekommer hos ett okänt antal användare):

- en ovanlig blodcancer som mest drabbar unga personer (T-cellslymfom i lever och mjälte)
- Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden
- försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (som yttrar sig som hudutslag som åtföljs av muskelsvaghet)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal, eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Gotenfia ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Detta läkemedel kan också förvaras utanför kylskåp vid temperaturer upp till högst 25 °C under en enstaka period i högst 15 dagar, men utan att det ursprungliga utgångsdatumet tryckt på kartongen passerar. Skriv det nya utgångsdatumet med dag/månad/år på kartongen (högst 15 dagar efter uttag från kylskåp). Efter förvaring i rumstemperatur får detta läkemedel inte förvaras i kylskåp igen. Kassera detta läkemedel om det inte används inom det nya utgångsdatumet eller utgångsdatum tryckt på kartongen, beroende på vilket som kommer först.

Använd inte detta läkemedel om du lägger märke till att lösningen inte är klar till svagt gul, är grumlig eller innehåller främmande partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är golimumab. En 0,5 ml förfylld spruta innehåller 50 mg golimumab.
- Övriga innehållsämnen är L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, trehalos, polysorbat 80 (E433) och vatten för injektionsvätskor. För mer information om polysorbat 80 se avsnitt 2.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Gotenfia tillhandahålls som injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta för engångsbruk. Gotenfia finns i förpackningar om 1 förfylld spruta och 3 förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Lösningen är klar till svagt opalskimrande och färglös till svagt gul. Gotenfia ska inte användas om lösningen är missfärgad, grumlig eller innehåller synliga främmande partiklar.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf.: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Tel: +30 2106664667

España

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

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

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

Tfn: +45 44859999

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

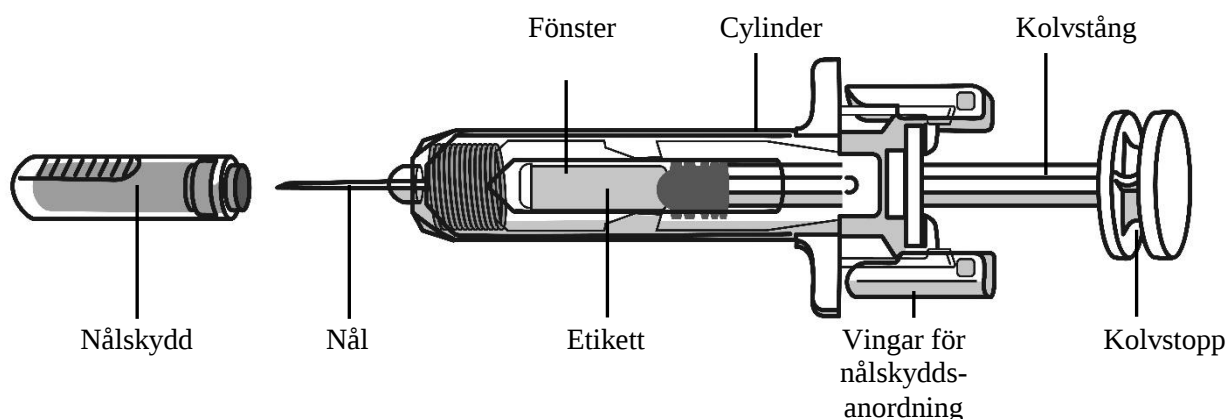
INSTRUKTION FÖR ANVÄNDNING

Om du vill injicera dig själv med Gotenfia, måste du tränas av sjukvårdspersonal i hur du gör i ordning injektionen och hur du ger den till dig själv. Om du inte har tränat, kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal för att bestämma en tidpunkt för din träning.

I denna instruktion för användning:

1. Förberedelse för användning av den förfyllda sprutan
2. Val och förberedelse av injektionsstället
3. Injicera läkemedlet
4. Efter injektionen

Teckningen nedan (se figur 1) visar hur den förfyllda sprutan ser ut.



Figur 1

1. Förberedelser för användning av den förfyllda sprutan

Håll den förfyllda sprutan i cylindern

- Håll inte i kolvstoppet, kolvstången, vingarna för nålskyddsanordningen eller nålskyddet.
- Dra aldrig tillbaka kolvstången.
- Skaka aldrig den förfyllda sprutan.
- Ta inte bort nålskyddet från den förfyllda sprutan förrän det står att du ska göra det.

Kontrollera antalet förfyllda sprutor

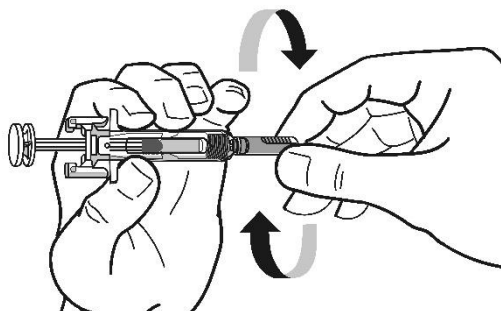
Kontrollera de förfyllda sprutorna för att se till att

- antalet förfyllda sprutor och styrkan är korrekt
 - Om din dos är 50 mg kommer du att få en 50 mg förfylld spruta
 - Om din dos är 100 mg kommer du att få två 50 mg förfyllda sprutor och du måste ge dig själv två injektioner. Välj två olika ställen för dessa injektioner (t.ex. en injektion i det högra låret och den andra injektionen i det vänstra låret) och ge injektionerna direkt efter varandra.
 - Om din dos är 200 mg kommer du att få fyra 50 mg förfyllda sprutor och du måste ge dig själv fyra injektioner. Välj olika ställen för dessa injektioner och ge injektionerna direkt efter varandra.

Kontrollera utgångsdatumet (se figur 2)

- Kontrollera utgångsdatumet som är tryckt eller skrivet på kartongen.
- Kontrollera utgångsdatumet (anges som "EXP") på etiketten genom att titta i fönstret på cylindern på den förfyllda sprutan.
- Om du inte kan se utgångsdatumet genom fönstret, håll upp den förfyllda sprutan i cylindern och rotera nålskyddet så att utgångsdatumet hamnar i linje med fönstret.

Använd inte den förfyllda sprutan om utgångsdatumet är passerat. Det tryckta utgångsdatumet är den sista dagen i månaden. Kontakta läkare eller apotekspersonal för att få hjälp.



Figur 2

Vänta 30 minuter så att den förfyllda sprutan uppnår rumstemperatur

- För att säkerställa att injektionen blir korrekt ska du låta den förfyllda sprutan vila i rumstemperatur utanför kartongen i 30 minuter, utom syn- och räckhåll för barn. Värm inte den förfyllda sprutan på något annat sätt (värm den t.ex. inte i mikrovågsugn eller i varmt vatten).

Ta inte bort den förfyllda sprutans nålskydd medan du väntar på att den ska uppnå rumstemperatur.

Förbered den övriga utrustningen

Under tiden du väntar kan du förbereda den övriga utrustningen, bl.a. en alkoholservett, en bomullstuss eller gasväv och en sluten sprutburk med lock.

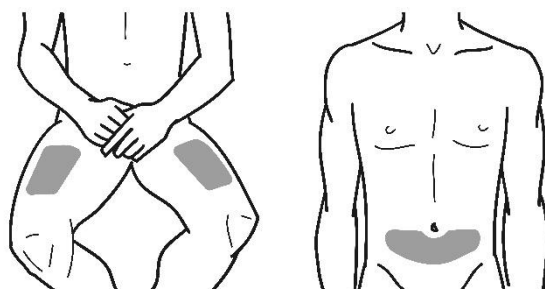
Kontrollera lösningen i den förfyllda sprutan

- Håll den förfyllda sprutan i cylindern med den täckta nålen pekande nedåt.
- Titta genom den förfyllda sprutans fönster för att kontrollera att lösningen är klar till svagt opalskimrande och är färglös till svagt gul.
- Om du inte kan se lösningen genom fönstret, håll den förfyllda sprutan i cylindern och rotera nålskyddet så att vätskan kommer i linje med fönstret (se figur 2).

Använd inte den förfyllda sprutan om lösningen är missfärgad, grumlig eller innehåller större partiklar. Om detta inträffar kontakta läkare eller apotekspersonal.

2. Val och förberedelse av injektionsstället (se figur 3)

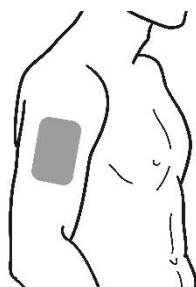
- Vanligtvis injicerar du läkemedlet på framsidan av mitten på låret.
- Du kan också använda ett ställe på nedre delen av magen (buken) under naveln, förutom området ca 5 cm direkt under naveln.
- Injicera inte i områden där huden är öm, har blåmärken, är röd, fjällande, hård eller har ärr eller hudbristningar.
- Om flera injektioner behövs för en enda administrering ska injektionerna ges på olika ställen av kroppen.



Figur 3

Val av injektionsställe för en anhörig/vårdare (se figur 4)

- Om en anhörig/vårdare ger dig injektionen, kan även överarmarnas yttersidor användas.
- Alla områden som tidigare nämnts kan användas, oberoende av din kroppstyp och kroppsstorlek.



Figur 4

Förberedelse av injektionsstället

- Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten.
- Rengör injektionsstället med en alkoholservett.
- Vänta tills huden har torkat innan du injicerar. Fläkta eller blås inte på det rengjorda området. Rör inte området igen innan du tar injektionen.

3. Injicera läkemedlet

Nålskyddet ska inte tas bort förrän du är redo att injicera läkemedlet. Läkemedlet ska injiceras inom 5 minuter efter att du har tagit av nålskyddet.

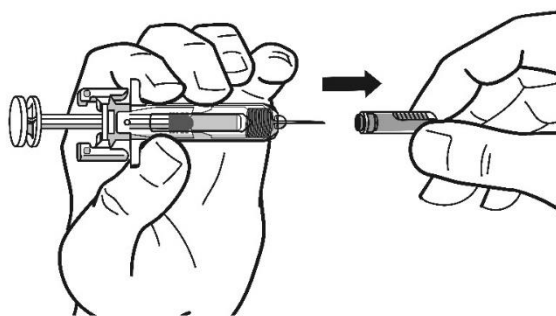
Rör inte kolvstången när du tar bort nålskyddet.

Ta bort nålskyddet (se figur 5)

- När du är redo att injicera, håll den förfyllda sprutan i cylindern med ena handen.
- Dra av nålskyddet och kasta det efter din injektion. Rör inte kolvstången när du gör detta.
- Det kan finnas en luftbubbla i den förfyllda sprutan eller en vätskedroppe vid nålspetsen. Detta är normalt och behöver inte tas bort.
- Injicera dosen omedelbart efter att nålskyddet tagits bort.

Rör inte nålen och låt den inte vidröra någon yta.

Använd inte den förfyllda sprutan om den tappats utan att nålskyddet suttit på. Om det skulle hända kontakta läkare eller apotekspersonal.



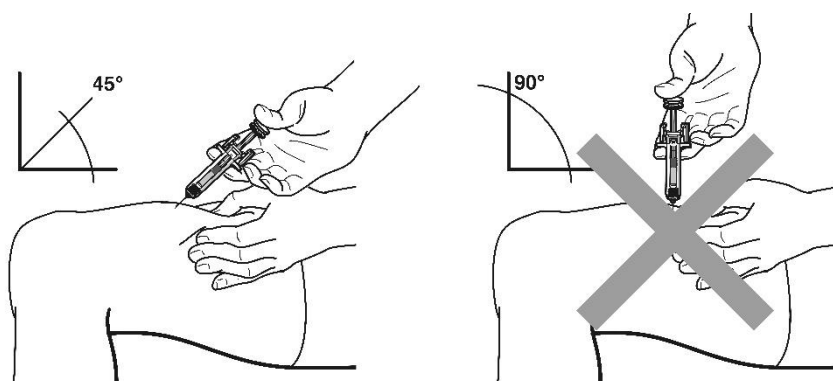
Figur 5

Sätt den förfyllda sprutan i position för att injicera

- Håll den förfyllda sprutan i cylindern med ena handen mellan pekfingret och långfingret och sätt tummen på toppen av kolvstoppet och använd den andra handen till att försiktigt nypa ett veck av huden som tidigare rengjorts. Håll stadigt.
Dra aldrig tillbaka kolvstången.

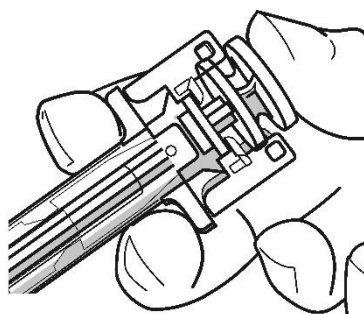
Injicera läkemedlet

- Placera nålen med en vinkel på ca 45° mot den nypta huden. För in nålen genom huden så långt det går, med en enda och snabb rörelse (se figur 6).



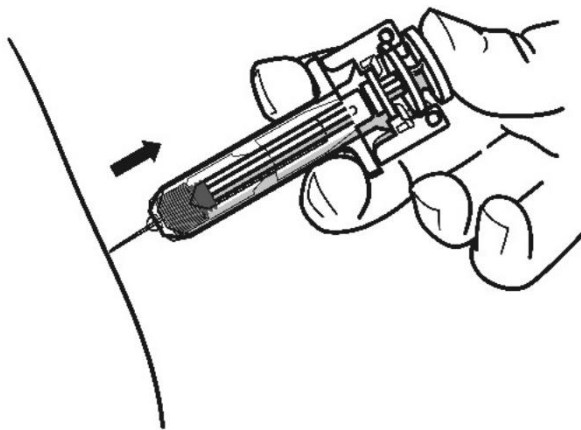
Figur 6

- Injicera allt läkemedel genom att trycka in kolvstången tills kolvstoppet befinner sig helt mellan vingarna för nålskyddsanordningen (se figur 7).



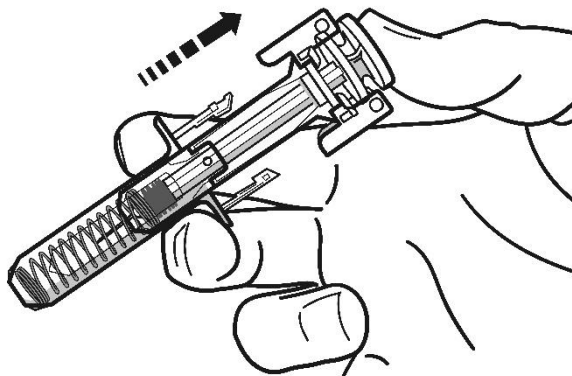
Figur 7

- När kolvstången har tryckts in så långt som det går, fortsätt att trycka på kolvstoppet, ta ut nålen och släpp huden (se figur 8).



Figur 8

- Ta sakta bort tummen från kolvstoppet så att den tomma förfyllda sprutan kan röra sig uppåt så att hela nålen täcks av nålskyddsanordningen som visas i figur 9:



Figur 9

4. Efter injektionen

Använd en bomullstuss eller gasväv

- Det kan komma lite blod eller vätska vid injektionsstället. Detta är normalt.
- Du kan trycka med en bomullstuss eller gasväv på injektionsstället i 10 sekunder.
- Du kan täcka injektionsstället med ett litet plåster, om det behövs.

Gnugga inte på huden.

Kassera den förfyllda sprutan (se figur 10)

- Kasta den förfyllda sprutan direkt i en sluten sprutburk med lock. Förvissa dig om att du kastar burken enligt läkares eller sjuksköterskas instruktion.

Försök inte sätta på nålskyddet igen.

För din egen säkerhet och hälsa och för andras säkerhet, återanvänd aldrig en förfylld spruta.

Om du tror att något inte har fungerat med injektionen eller om du är osäker, kontakta läkare eller apotekspersonal.



Figur 10

Bipacksedel: Information till användaren

Gotenfia 100 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta golimumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Det gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

Din läkare kommer också att ge dig ett patientkort, som innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till före och under behandling med Gotenfia.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Gotenfia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Gotenfia
3. Hur du använder Gotenfia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Gotenfia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Gotenfia är och vad det används för

Gotenfia innehåller den aktiva substansen golimumab.

Gotenfia tillhör en grupp läkemedel som kallas ”TNF-hämmare”. Det används **hos vuxna** vid följande inflammatoriska sjukdomar:

- reumatoid artrit
- psoriasisartrit
- axial spondylartrit, inklusive ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit
- ulcerös kolit.

Gotenfia fungerar genom att blockera funktionen hos ett protein som kallas för ”tumörnekrosfaktor alfa” (TNF α). Detta protein medverkar i inflammatoriska processer i kroppen och genom att blockera det kan inflammationen i kroppen minskas.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom som angriper lederna. Om du har aktiv reumatoid artrit kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kan du få Gotenfia som du ska ta i kombination med ett annat läkemedel som heter metotrexat för att:

- minska tecken och symtom på sjukdomen.
- fördröja skadan på dina ben och leder.
- förbättra din fysiska funktion.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna, vanligtvis i förening med psoriasis, som är en inflammatorisk sjukdom i huden. Om du har aktiv psoriasisartrit kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kan du få Gotenfia för att:

- minska tecken och symtom på sjukdomen.
- fördröja skadan på dina ben och leder.
- förbättra din fysiska funktion.

Ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit är inflammatoriska sjukdomar i ryggraden. Om du har ankyloserande spondylit eller icke-radiografisk axial spondylartrit kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kan du få Gotenfia för att:

- minska tecken och symtom på sjukdomen.
- förbättra din fysiska funktion.

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tarmen. Om du har ulcerös kolit kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kommer du att få Gotenfia för behandling av sjukdomen.

2. Vad du behöver veta innan du använder Gotenfia

Använd INTE Gotenfia

- om du är allergisk mot golimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har tuberkulos (TBC) eller någon annan allvarlig infektion.
- om du har hjärtsvikt som är måttlig eller svår.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Gotenfia.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Gotenfia.

Infektioner

Tala omedelbart om för din läkare om du har eller får symtom på infektion under eller efter din behandling med Gotenfia. Sådana symtom omfattar feber, hosta, andfåddhet, influensaliknande tecken, diarré, sår, tandbesvär eller en brännande känsla vid urinering.

- Du kan lättare få infektioner när du använder Gotenfia.
- Infektioner kan utvecklas snabbare och kan vara allvarligare. Dessutom kan tidigare infektioner återkomma.

Tuberkulos (TBC)

Tala omedelbart om för din läkare om symtom på TBC uppträder under eller efter behandlingen. Symtom på TBC omfattar ihållande hosta, viktninskning, trötthetskänsla, feber eller nattliga svettningar.

- Det har rapporterats fall med TBC hos patienter som behandlats med golimumab, i sällsynta tillfällen även hos patienter som har behandlats med läkemedel mot TBC. Din läkare kommer att undersöka om du har TBC. Din läkare kommer att notera undersökningarna på ditt patientkort.
- Det är mycket viktigt att du berättar för din läkare om du någonsin har haft TBC eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft eller har TBC.
- Om din läkare anser att du löper risk att få TBC kan du få läkemedel mot TBC innan du börjar använda Gotenfia.

Hepatit B-virus (HBV)

- Tala om för din läkare om du är bärare av eller om du har eller har haft hepatit B-virus innan du får Gotenfia.
- Tala om för din läkare om du tror att du löper risk för att få HBV.
- Din läkare ska testa dig för HBV.
- Behandling med TNF-hämmare såsom Gotenfia kan göra att hepatit B-virus aktiveras igen hos patienter som bär på detta virus, vilket i vissa fall kan vara livshotande.

Invasiva svampinfektioner

Tala omedelbart om för din läkare om du bött i eller rest till områden där infektioner förorsakade av en speciell typ av svamp som kan angripa lungorna eller andra delar av kroppen (histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos) är vanliga. Fråga din läkare om du inte vet om dessa infektioner är vanliga i områden som du har bött i eller rest till.

Cancer och lymfom

Tala om för din läkare om du någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller någon annan cancer innan du använder Gotenfia.

- Om du behandlas med Gotenfia eller annan TNF-hämmare kan risken öka för att du utvecklar lymfom eller någon annan cancer.
- Patienter med svår reumatoid artrit och andra inflammatoriska sjukdomar, som har haft sjukdomen länge, kan ha en högre risk än i allmänhet att utveckla lymfom.
- Det har förekommit fall av cancer, även sällsynta typer, hos barn och tonåringar som får TNF-hämmande medel, som ibland har lett till döden.
- I sällsynta fall har en specifik och allvarlig typ av lymfom som kallas T-cellslymfom i lever och mjälte observerats hos patienter som tar andra TNF-hämmare. De flesta av dessa patienter var manliga ungdomar eller yngre vuxna män. Denna typ av cancer har vanligtvis lett till döden. Nästan alla av dessa patienter hade också fått läkemedel som kallas azatioprin eller 6-merkaptopurin. Tala om för din läkare om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin med Gotenfia.
- Patienter med svår ihållande astma, kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) eller som är storrökare kan ha ökad risk för cancer vid behandling med Gotenfia. Om du har svår ihållande astma, KOL eller är storrökare ska du diskutera med din läkare om behandling med en TNF-hämmare är lämplig för dig.
- Några patienter som behandlats med golimumab har utvecklat vissa typer av hudcancer. Tala om för din läkare om det uppstår några förändringar i hudens utseende eller utväxter på huden under eller efter behandlingen.

Hjärtsvikt

Tala omedelbart om för din läkare om du får nya eller förvärrade tecken på hjärtsvikt. Sådana symtom omfattar andfåddhet eller svullna fötter.

- Ny eller förvärrad hjärtsvikt har rapporterats med TNF-hämmare, inklusive golimumab. Några av dessa patienter avled.
- Om du har lindrig hjärtsvikt och behandlas med Gotenfia kommer du noggrant övervakas av din läkare.

Sjukdomar i nervsystemet

Tala omedelbart om för din läkare om du någonsin har fått diagnos på eller utvecklar symtom på demyeliniserande sjukdom såsom multipel skleros. Sådana symtom kan omfatta förändrad syn, svaghet i armar eller ben, domningar eller stickningar i någon del av kroppen. Din läkare kommer att bestämma om du ska få Gotenfia.

Operationer eller tandläkarbehandlingar

- Tala om för din läkare om du ska genomgå någon operation eller tandläkarbehandling.
- Tala om för läkaren eller tandläkaren som ska göra ingreppet att du behandlas med Gotenfia genom att visa ditt patientkort.

Autoimmun sjukdom

Tala om för din läkare om du utvecklar symtom på en sjukdom som kallas lupus. Sådana symtom omfattar ihållande klåda, feber, ledsmärta och trötthet.

- I sällsynta fall har personer som behandlats med TNF-hämmare utvecklat lupus.

Blodsjukdom

Hos vissa patienter kan kroppen ha svårt att producera tillräckligt med blodkroppar som hjälper till att bekämpa infektioner eller stoppa blödningar. Om du får feber som inte går över, får blåmärken eller blöder mycket lätt eller ser mycket blek ut ska du genast kontakta läkare. Din läkare kan besluta att avsluta behandlingen.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Gotenfia.

Vaccinationer

Tala om för din läkare om du har fått eller planerar att få en vaccination.

- Du ska inte ges vissa (levande) vacciner under behandling med Gotenfia.
- Vissa vaccinationer kan orsaka infektioner. Om du fått Gotenfia medan du var gravid kan ditt barn ha en högre risk för att få en sådan infektion i upp till ungefär sex månader efter den sista dosen som du fick under graviditeten. Det är viktigt att du talar om för ditt barns läkare och annan sjukvårdspersonal om din användning av Gotenfia så att de kan bestämma när ditt barn ska få något vaccin.

Immunoterapier

Tala om för din läkare om du nyligen har fått eller planerar att få immunoterapi (så som BCG instillation vilket används för behandling av cancer).

Allergiska reaktioner

Tala omedelbart om för din läkare om du utvecklar symtom på en allergisk reaktion efter att du använt Gotenfia. Symtom på en allergisk reaktion kan omfatta svullnad av ansikte, läppar, mun eller svalg, vilket kan ge problem att svälja eller andas, hudutslag, nässelfeber, svullna händer, fötter eller anklar.

- Vissa av dessa reaktioner kan vara allvarliga, eller i sällsynta fall livshotande.
- Vissa av dessa reaktioner uppkom efter den första användningen av Gotenfia.

Barn och ungdomar

Gotenfia 100 mg rekommenderas inte för barn och ungdomar (yngre än 18 år).

Andra läkemedel och Gotenfia

- Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel, även andra läkemedel för att behandla reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit eller ulcerös kolit.
- Du ska inte använda Gotenfia med läkemedel som innehåller den aktiva substansen anakinra eller abatacept. Dessa läkemedel används vid behandling av reumatiska sjukdomar.
- Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du använder något läkemedel som påverkar immunsystemet.
- Du ska inte ges vissa typer av (levande) vacciner när du använder Gotenfia.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du använder Gotenfia.

Graviditet och amning

Tala med din läkare innan du använder Gotenfia om:

- Du är gravid eller planerar att bli gravid när du använder Gotenfia. Det finns begränsad information kring effekterna av detta läkemedel på gravida kvinnor. Du måste undvika att bli gravid när du behandlas med Gotenfia och minst 6 månader efter avslutad behandling, genom

att använda lämpliga preventivmedel under denna tid. Gotenfia ska endast användas under graviditet om det är nödvändigt för dig.

- Innan du börjar amma måste det ha gått minst 6 månader efter avslutad Gotenfia-behandling. Du måste sluta amma om du får Gotenfia.
- Om du fått Gotenfia under din graviditet, kan ditt barn ha en högre risk för att få en infektion. Det är viktigt att du talar om för ditt barns läkare och annan sjukvårdspersonal om ditt användande av Gotenfia innan barnet får något vaccin (för mer information se avsnittet om vaccinationer).

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Golimumab har liten effekt på din förmåga att framföra fordon och använda verktyg eller maskiner. Yrsel kan dock förekomma efter att du tagit Gotenfia. Om detta förekommer ska du inte köra eller använda verktyg eller maskiner.

Gotenfia innehåller latex och polysorbat 80

Känslighet mot latex

En del av den förfyllda sprutan, nålskyddet, innehåller latex. Eftersom latex kan ge allvarliga allergiska reaktioner, tala med din läkare innan du tar Gotenfia om du eller din vårdare är allergisk mot latex.

Gotenfia innehåller polysorbat 80

Det här läkemedlet innehåller 0,2 mg polysorbat 80 i varje 100 mg (1 ml) dos. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du använder Gotenfia

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Mängd Gotenfia som ges

Reumatoid artrit, psoriasisartrit, och axial spondylartrit, inklusive ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit:

- Rekommenderad dos är 50 mg en gång per månad, på samma datum i varje månad.
- Tala med din läkare innan du tar den fjärde dosen. Din läkare kommer att bestämma om du ska fortsätta med Gotenfia-behandling.
 - Om du väger mer än 100 kg kan dosen ökas till 100 mg (innehållet i 1 förfylld spruta) en gång per månad, på samma datum i varje månad.

Ulcerös kolit

- Tabellen nedan visar hur du vanligtvis kommer att använda detta läkemedel.

Inledande behandling	En första dos på 200 mg (innehållet i 2 förfyllda sprutor), följt av 100 mg (innehållet i 1 förfylld spruta) 2 veckor senare.
Underhållsbehandling	• Hos patienter som väger mindre än 80 kg, 50 mg (50 mg förfylld spruta) måste användas för att administrera denna dos) 4 veckor efter din senaste behandling, därefter var 4:e vecka. Din läkare kan besluta att förskriva 100 mg (innehållet i 1 förfylld spruta), beroende på hur väl Gotenfia fungerar för dig. • Hos patienter som väger 80 kg eller mer, 100 mg (innehållet i 1 förfylld spruta) 4 veckor efter din senaste behandling, därefter var 4:e vecka.

Hur Gotenfia ges

- Gotenfia injiceras under huden (subkutant).
- Till att börja med kan en läkare eller sjuksköterska ge dig injektionen. Du och din läkare kan emellertid bestämma att du kan injicera dig själv med Gotenfia. I så fall kommer du att läras upp i hur du injicerar dig själv med Gotenfia.

Tala med din läkare om du har några frågor om att injicera dig själv med Gotenfia. Det finns en detaljerad ”Instruktion för användning” i slutet av bipacksedeln.

Om du använt för stor mängd av Gotenfia

Om du använt eller fått för stor mängd Gotenfia (antingen injicerat för mycket vid ett enskilt tillfälle eller använt det för ofta) tala omedelbart med läkare eller apotekspersonal. Ta alltid med dig ytterkartongen, även om den är tom, och denna bipacksedel.

Om du har glömt att använda Gotenfia

Om du har glömt att använda Gotenfia på ditt planerade datum, ska du ta den glömda dosen så snart du kommer ihåg det.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Tidpunkt för nästa dos:

- Om du är försenad mindre än 2 veckor ska du injicera den glömda dosen så snart du kommer ihåg det och hålla dig till det ursprungliga schemat.
- Om du är försenad mer än 2 veckor, injicera den glömda dosen så snart du kommer ihåg det och tala med din läkare eller apotekspersonal och fråga när du ska ta nästa dos.

Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal.

Om du slutar att ta Gotenfia

Om du funderar på att sluta med Gotenfia, tala först med din läkare eller apotekspersonal.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vissa patienter kan få allvarliga biverkningar som kräver behandling. Risken för vissa biverkningar är större med 100 mg-dosen jämfört med 50 mg-dosen. Biverkningar kan uppträda upp till flera månader efter den sista injektionen.

Tala omedelbart om för din läkare om du observerar någon av följande allvarliga biverkningar med Gotenfia såsom:

- **allergiska reaktioner som kan vara allvarliga eller i sällsynta fall livshotande (sällsynta).** Symtom på en allergisk reaktion kan vara svullnad av ansikte, läppar, mun eller hals, vilket kan ge problem att svälja eller andas, hudutslag, nässelfeber, svullna händer, fötter eller anklar. Några av dessa reaktioner inträffade efter den första administreringen av golimumab.
- **allvarliga infektioner (såsom tuberkulos, bakteriella infektioner såsom allvarliga blodinfektioner och lunginflammation, allvarliga svampinfektioner och andra opportunistiska infektioner) (vanliga).** Symtom på en infektion kan vara feber, trötthet, (ihållande) hosta, andfåddhet, influensaliknande symtom, viktnedgång, nattliga svettningar, diarré, sår, tandbesvär och sveda vid urinering.
- **reakivering av hepatit B-virus, om du är bärare eller om du tidigare har haft hepatit B (sällsynta).** Symtom kan vara gulnande hud och ögon, mörkbrunfärgad urin, smärta i den högra delen av buken, feber, illamående, kräkningar och uttalad trötthetskänsla.

- **sjukdom i nervsystemet såsom multipel skleros (sällsynta).** Symtom på sjukdom i nervsystemet kan vara förändrat seende, svaghet i armar och ben, domning eller stickningar i någon del av kroppen.
- **cancer i lymfkörtlarna (lymfom) (sällsynta).** Symtom på lymfom kan vara svullna lymfkörtlar, viktninskning eller feber.
- **hjärtsvikt (sällsynta).** Symtom på hjärtsvikt kan vara andfåddhet eller svullna fötter.
- **tecken på sjukdomar i immunsystemet som kallas:**
 - **lupus (sällsynta).** Symtom kan vara ledsmärta eller utslag som är känsliga för ljus på kinderna eller armarna.
 - **sarkoidos (sällsynta).** Symtom kan vara en ihållande hosta, andfåddhet, bröstsmärta, feber, svullnad av lymfkörtlar, viktninskning, hudutslag och dimsyn.
- **svullnad av små blodkärl (vaskulit) (sällsynta).** Symtom kan vara feber, huvudvärk, viktninskning, nattliga svettningar, utslag och nervproblem såsom domningar och stickningar.
- **hudcancer (mindre vanliga).** Symtom på hudcancer kan vara förändringar i utseendet av huden eller utväxter på huden.
- **blodsjukdom (vanliga).** Symtom på blodsjukdom kan vara feber som inte går över, blåmärken eller lätt för att blöda eller betydande blekhet.
- **blodcancer (leukemi) (sällsynta).** Symtom på leukemi kan vara feber, trötthetskänsla, täta infektioner, lätt att få blåmärken och nattliga svettningar.

Tala omedelbart om för din läkare om du observerar något av ovanstående symtom.

Följande ytterligare biverkningar har observerats med golimumab:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- övre luftvägsinfektion, halsont eller heshet, rinnsnuva

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- onormala levervärden (ökning av leverenzymvärden), framgång av blodtest som tagits av läkare
- yrselkänsla
- huvudvärk
- domningskänsla eller stickande känsla
- ytliga svampsjukdomar
- böld
- bakteriella infektioner (såsom cellulit)
- lågt antal röda blodkroppar
- lågt antal vita blodkroppar
- positivt blodprov för lupus
- allergiska reaktioner
- matsmältningsbesvär
- magsmärtor
- illamående
- influensa
- luftrörskatarr
- bihåleinflammation
- munsår
- högt blodtryck
- feber
- astma, andfåddhet, väsningar
- magtarmbesvär som omfattar inflammation i magslemhinnan och tjocktarmen, vilket kan orsaka feber
- smärta och sår i munnen
- reaktioner vid injektionsstället (omfattar rodnad, hårdhet, smärta, blåmärken, klåda, stickningar och irritation)
- håravfall
- hudutslag och klåda
- sömnsvårigheter

- depression
- svaghetskänsla
- benbrott
- obehag i bröstet

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- njurinfektion
- cancer, såsom hudcancer och andra icke-cancerösa tillväxter eller knölar, även hudfläckar
- hudblåsor
- allvarlig infektion i kroppen (sepsis), ibland med lågt blodtryck (septisk chock)
- psoriasis (även på handflator och/eller fotsulor och/eller i form av hudblåsor)
- lågt antal blodplättar
- kombination av lågt antal blodplättar, röda och vita blodkroppar
- sköldkörtelbesvär
- förhöjda blodsockernivåer
- förhöjda kolesterolnivåer
- balansrubbingar
- synstörningar
- inflammation i ögat (konjunktivit)
- ögonallergi
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet
- förträngning av blodkärlen i hjärtat
- blodproppar
- blodvallning
- förstopning
- kroniska inflammatoriska tillstånd i lungorna
- sura uppstötningar
- gallsten
- leverbesvär
- bröstbesvär
- menstruationsrubbingar

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- oförmåga hos benmärgen att producera blodkroppar
- allvarligt minskat antal vita blodkroppar
- infektion i lederna eller i vävnaden runt dem
- försämrad läkning
- inflammation i blodkärl i inre organ
- leukemi
- melanom (en typ av hudcancer)
- Merkelcellskarcinom (en typ av hudcancer)
- lichenoida reaktioner (kliande rödlila hudutslag och/eller trådliknande vitgrå linjer på slemhinnor)
- fjällig, flagnande hud
- immunrubbingar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (yttrar sig vanligtvis som sarkoidos)
- smärta i och missfärgade fingrar eller tår
- smakstörningar
- urinblåsebesvär
- njurbesvär
- inflammation i hudens blodkärl som orsakar utslag

Biverkningar där frekvensen inte är känd (förekommer hos ett okänt antal användare):

- en ovanlig blodcancer som mest drabbar unga personer (T-cellslymfom i lever och mjälte)

- Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden
- försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (som yttrar sig som hudutslag som åtföljs av muskelsvaghet)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal, eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Gotenfia ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Detta läkemedel kan också förvaras utanför kylskåp vid temperaturer upp till högst 25 °C under en enstaka period i högst 15 dagar, men utan att det ursprungliga utgångsdatumet tryckt på kartongen passeras. Skriv det nya utgångsdatumet med dag/månad/år på kartongen (högst 15 dagar efter uttag från kylskåp). Efter förvaring i rumstemperatur får detta läkemedel inte förvaras i kylskåp igen. Kassera detta läkemedel om det inte används inom det nya utgångsdatumet eller utgångsdatum tryckt på kartongen, beroende på vilket som kommer först.

Använd inte detta läkemedel om du lägger märke till att lösningen inte är klar till svagt gul, är grumlig eller innehåller främmande partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är golimumab. En 1 ml förfylld spruta innehåller 100 mg golimumab.
- Övriga innehållsämnen är L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, trehalos, polysorbat 80 (E433) och vatten för injektionsvätskor. För mer information om polysorbat 80, se avsnitt 2.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Gotenfia tillhandahålls som injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta för engångsbruk. Gotenfia finns i förpackningar om 1 förfylld spruta och 3 förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Lösningen är klar till svagt opalskimrande och färglös till svagt gul. Gotenfia ska inte användas om lösningen är missfärgad, grumlig eller innehåller synliga främmande partiklar.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf.: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Tel: +30 2106664667

España

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

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

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tfn: +45 44859999

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

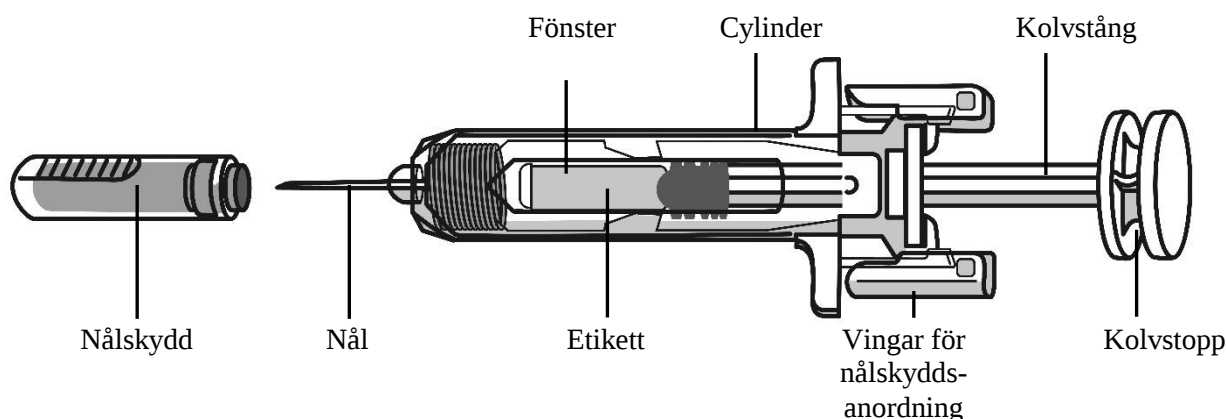
INSTRUKTION FÖR ANVÄNDNING

Om du vill injicera dig själv med Gotenfia, måste du tränas av sjukvårdspersonal i hur du gör i ordning injektionen och hur du ger den till dig själv. Om du inte har tränat, kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal för att bestämma en tidpunkt för din träning.

I denna instruktion för användning:

1. Förberedelse för användning av den förfyllda sprutan
2. Val och förberedelse av injektionsstället
3. Injicera läkemedlet
4. Efter injektionen

Teckningen nedan (se figur 1) visar hur den förfyllda sprutan ser ut.



Figur 1

1. Förberedelser för användning av den förfyllda sprutan

Håll den förfyllda sprutan i cylindern

- Håll inte i kolvstoppet, kolvstången, vingarna för nålskyddsanordningen eller nålskyddet.
- Dra aldrig tillbaka kolvstången.
- Skaka aldrig den förfyllda sprutan.
- Ta inte bort nålskyddet från den förfyllda sprutan förrän det står att du ska göra det.

Kontrollera antalet förfyllda sprutor

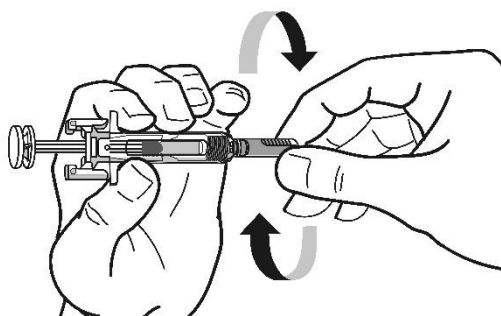
Kontrollera de förfyllda sprutorna för att se till att

- antalet förfyllda sprutor och styrkan är korrekt
 - Om din dos är 100 mg kommer du att få en 100 mg förfylld spruta
 - Om din dos är 200 mg kommer du att få två 100 mg förfyllda sprutor och du måste ge dig själv två injektioner. Välj olika ställen för dessa injektioner och ge injektionerna direkt efter varandra.

Kontrollera utgångsdatumet (se figur 2)

- Kontrollera utgångsdatumet som är tryckt eller skrivet på kartongen.
- Kontrollera utgångsdatumet (anges som "EXP") på etiketten genom att titta i fönstret på cylindern på den förfyllda sprutan.
- Om du inte kan se utgångsdatumet genom fönstret, håll upp den förfyllda sprutan i cylindern och rotera nålskyddet så att utgångsdatumet hamnar i linje med fönstret.

Använd inte den förfyllda sprutan om utgångsdatumet är passerat. Det tryckta utgångsdatumet är den sista dagen i månaden. Kontakta läkare eller apotekspersonal för att få hjälp.



Figur 2

Vänta 30 minuter så att den förfyllda sprutan uppnår rumstemperatur

- För att säkerställa att injektionen blir korrekt ska du låta den förfyllda sprutan vila i rumstemperatur utanför kartongen i 30 minuter, utom syn- och räckhåll för barn. Värm inte den förfyllda sprutan på något annat sätt (värm den t.ex. inte i mikrovågsugn eller i varmt vatten).
- Ta inte bort den förfyllda sprutans nålskydd medan du väntar på att den ska uppnå rumstemperatur.

Förbered den övriga utrustningen

Under tiden du väntar kan du förbereda den övriga utrustningen, bl.a. en alkoholservett, en bomullstuss eller gasväv och en sluten sprutburk med lock.

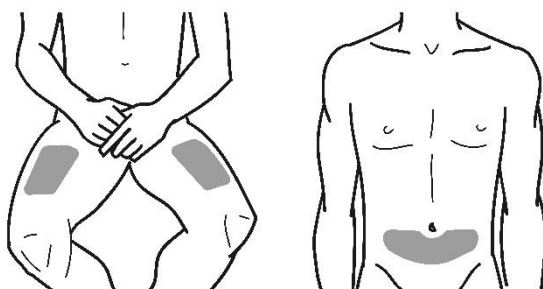
Kontrollera lösningen i den förfyllda sprutan

- Håll den förfyllda sprutan i cylindern med den täckta nålen pekande nedåt.
- Titta genom den förfyllda sprutans fönster för att kontrollera att lösningen är klar till svagt opalskimrande och är färglös till svagt gul.
- Om du inte kan se lösningen genom fönstret, håll den förfyllda sprutan i cylindern och rotera nålskyddet så att vätskan kommer i linje med fönstret (se figur 2).

Använd inte den förfyllda sprutan om lösningen är missfärgad, grumlig eller innehåller större partiklar. Om detta inträffar kontakta läkare eller apotekspersonal.

2. Val och förberedelse av injektionsstället (se figur 3)

- Vanligtvis injicerar du läkemedlet på framsidan av mitten på låret.
- Du kan också använda ett ställe på nedre delen av magen (buken) under naveln, förutom området ca 5 cm direkt under naveln.
- Injicera inte i områden där huden är öm, har blåmärken, är röd, fjällande, hård eller har ärr eller hudbristningar.
- Om flera injektioner behövs för en enda administrering ska injektionerna ges på olika ställen av kroppen.

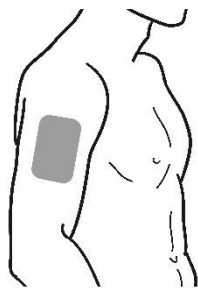


Figur 3

Val av injektionsställe för en anhörig/vårdare (se figur 4)

- Om en anhörig/vårdare ger dig injektionen, kan även överarmarnas ytersidor användas.

- Alla områden som tidigare nämnts kan användas, oberoende av din kroppstyp och kroppsstorlek.



Figur 4

Förberedelse av injektionsstället

- Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten.
- Rengör injektionsstället med en alkoholservett.
- Vänta tills huden har torkat innan du injicerar. Fläkt eller blås inte på det rengjorda området. Rör inte området igen innan du tar injektionen.

3. Injicera läkemedlet

Nålskyddet ska inte tas bort förrän du är redo att injicera läkemedlet. Läkemedlet ska injiceras inom 5 minuter efter att du har tagit av nålskyddet.

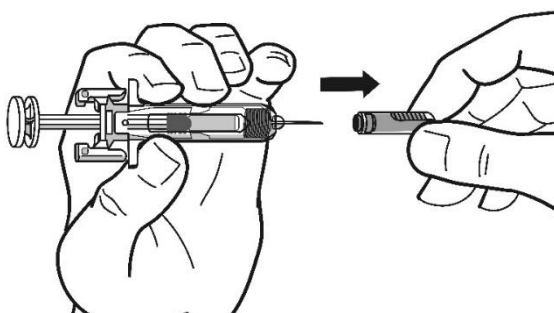
Rör inte kolvstängan när du tar bort nålskyddet.

Ta bort nålskyddet (se figur 5)

- När du är redo att injicera, håll den förfyllda sprutan i cylindern med ena handen.
- Dra av nålskyddet och kasta det efter din injektion. Rör inte kolvstängan när du gör detta.
- Det kan finnas en luftbubbla i den förfyllda sprutan eller en vätskedroppe vid nålspetsen. Detta är normalt och behöver inte tas bort.
- Injicera dosen omedelbart efter att nålskyddet tagits bort.

Rör inte nålen och låt den inte vidröra någon yta.

Använd inte den förfyllda sprutan om den tappats utan att nålskyddet suttit på. Om det skulle hända kontakta läkare eller apotekspersonal.



Figur 5

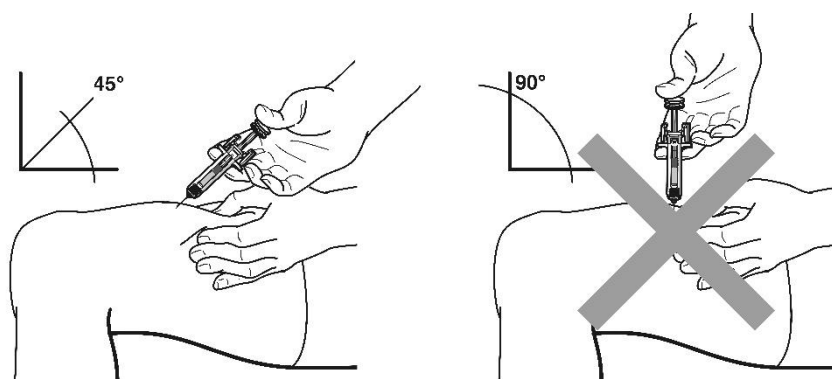
Sätt den förfyllda sprutan i position för att injicera

- Håll den förfyllda sprutan i cylindern med ena handen mellan pekfingeret och långfingeret och sätt tummen på toppen av kolvstoppet och använd den andra handen till att försiktigt nypa ett veck av huden som tidigare rengjorts. Håll stadigt.

Dra aldrig tillbaka kolvstången.

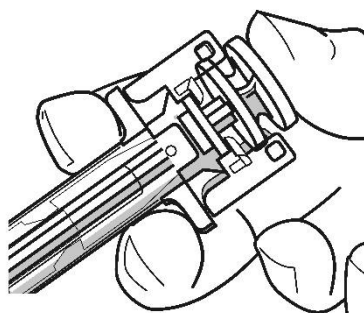
Injicera läkemedlet

- Placera nålen med en vinkel på ca 45° mot den nypta huden. För in nålen genom huden så långt det går, med en enda och snabb rörelse (se figur 6).



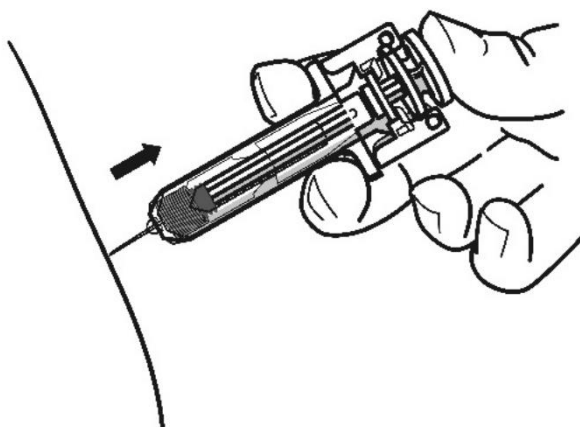
Figur 6

- Injicera allt läkemedel genom att trycka in kolvstången tills kolvstoppet befinner sig helt mellan vingarna för nålskyddsanordningen (se figur 7).



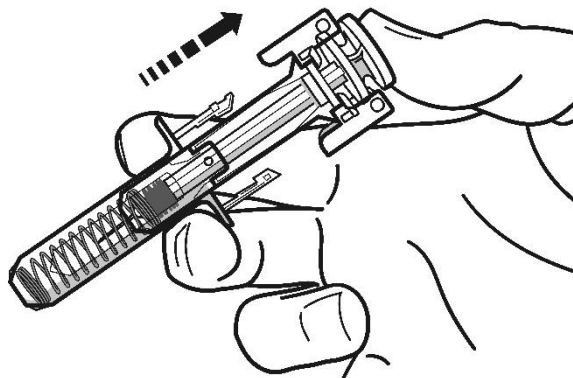
Figur 7

- När kolvstången har tryckts in så långt som det går, fortsätt att trycka på kolvstoppet, ta ut nålen och släpp huden (se figur 8).



Figur 8

- Ta sakta bort tummen från kolvstoppet så att den tomma förfyllda sprutan kan röra sig uppåt så att hela nålen täcks av nålskyddsanordningen som visas i figur 9:



Figur 9

4. Efter injektionen

Använd en bomullstuss eller gasväv

- Det kan komma lite blod eller vätska vid injektionsstället. Detta är normalt.
- Du kan trycka med en bomullstuss eller gasväv på injektionsstället i 10 sekunder.
- Du kan täcka injektionsstället med ett litet plåster, om det behövs.

Gnugga inte på huden.

Kassera den förfyllda sprutan (se figur 10)

- Kasta den förfyllda sprutan direkt i en sluten sprutburk med lock. Förvissa dig om att du kastar burken enligt läkares eller sjuksköterskas instruktion.

Försök inte sätta på nålskyddet igen.

För din egen säkerhet och hälsa och för andras säkerhet, återanvänd aldrig en förfylld spruta.

Om du tror att något inte har fungerat med injektionen eller om du är osäker, kontakta läkare eller apotekspersonal.



Figur 10