ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GOBIVAZ 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY i ILOŚCIOWY

Jedna ampułko-strzykawka 0,5 ml zawiera 50 mg golimumabu*.

* Ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1κ, wytwarzane przez mysią linię komórkową hybridoma z użyciem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda ampułko-strzykawka zawiera 20,5 mg sorbitolu (E420) na dawkę 50 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów (ang. RA, *Rheumatoid arthritis*)
Produkt GOBIVAZ w skojarzeniu z metotreksatem (ang. MTX, *methotrexate*) jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD, *disease-modifying anti-rheumatic drug*), w tym MTX.
- dorosłych pacjentów z czynnym ciężkim i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX.

Wykazano, że golimumab w skojarzeniu z MTX zmniejsza tempo progresji uszkodzenia stawów mierzone w badaniu RTG oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ang. pJIA, *polyarticular juvenile idiopathic arthritis*)
Produkt GOBIVAZ w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci w wieku 2 lat i starszych, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. PsA, *Psoriatic arthritis*)

Produkt GOBIVAZ, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie DMARD było niewystarczające. Wykazano, że leczenie golimumabem powoduje spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu RTG u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby (patrz punkt 5.1) oraz poprawia sprawność fizyczną.

Spondyloartropatia osiowa (ang. *Axial spondyloarthritis*)
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. AS, *Ankylosing spondylitis)*
Produkt GOBIVAZ jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych (ang. nr-Axial SpA, *Non-radiographic axial spondyloarthritis)*
Produkt GOBIVAZ jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ciężką, czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, na co wskazuje podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (ang. CRP, C-reactive protein) i (lub) wyniki badań obrazowych rezonansu magnetycznego (ang. MRI, magnetic resonance imaging), u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź, albo które nie tolerują niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ang. NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. UC, *Ulcerative colitis*)
Produkt GOBIVAZ jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub którzy źle tolerowali leczenie, lub u których były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży (ang. pUC, *Paediatric ulcerative colitis*)
Produkt GOBIVAZ jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 2 lata i o masie ciała co najmniej 15 kg, które wykazują niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub które nie tolerują takich terapii lub mają przeciwwskazania medyczne do ich stosowania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pacjenci leczeni produktem leczniczym GOBIVAZ powinni otrzymać Kartę Pacjenta.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów
Produkt GOBIVAZ należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Produkt GOBIVAZ należy podawać równocześnie z metotreksatem.

Łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa lub osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych
Produkt GOBIVAZ należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.

Dla wszystkich wymienionych powyżej wskazań dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po 3-4 dawkach). U pacjentów, u których w

tym okresie nie wystąpiła korzyść z leczenia, należy ponownie rozważyć kontynuację leczenia.

Pacjenci, których masa ciała jest większa niż 100 kg
Dla wszystkich wymienionych powyżej wskazań można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach. Należy jednak pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia niektórych ciężkich działań niepożądanych obserwowanych podczas przyjmowania dawki 100 mg, w porównaniu do dawki 50 mg (patrz punkt 4.8). Należy ponownie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej po otrzymaniu 3 do 4 dodatkowych dawek 100 mg.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Dzieciom o masie ciała co najmniej 40 kg produkt GOBIVAZ należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.

Nie ma postaci produktu GOBIVAZ, która umożliwiałaby podanie dawki zależnej od masy ciała dzieciom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o masie ciała poniżej 40 kg. W związku z tym nie jest możliwe podanie produktu GOBIVAZ pacjentom, którzy wymagają dawki mniejszej niż 50 mg. Jeśli konieczne jest podanie innej dawki, należy zastosować inny produkt zawierający golimumab.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną zwykle uzyskuje się w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po podaniu 3-4 dawek). U dzieci, u których w tym okresie nie stwierdza się żadnych korzyści terapeutycznych, należy rozważyć zasadność kontynuacji leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych
Pacjenci o masie ciała mniejszej niż 80 kg
Produkt leczniczy GOBIVAZ podaje się w dawce początkowej wynoszącej 200 mg, w dawce 100 mg w 2. tygodniu. Pacjenci z zadowalającą odpowiedzią na leczenie powinni otrzymywać produkt leczniczy w dawce 50 mg w 6. tygodniu, a następnie co 4 tygodnie. Pacjenci z niezadowalającą odpowiedzią na leczenie mogą odnieść korzyści z dalszego przyjmowania produktu leczniczego w dawce 100 mg w 6. tygodniu, a następnie co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Pacjenci o masie ciała większej lub równej 80 kg
Produkt leczniczy GOBIVAZ podaje się w dawce początkowej wynoszącej 200 mg, następnie w dawce 100 mg w 2. tygodniu, potem w dawce 100 mg raz na 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Podczas leczenia podtrzymującego dawki kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać zgodnie z zaleceniami przyjętymi w praktyce klinicznej.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną zwykle uzyskuje się w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po podaniu 4 dawek). U pacjentów, u których w tym okresie nie stwierdza się żadnych korzyści terapeutycznych, należy ponownie rozważyć zasadność dalszego leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży (pUC)
Zalecana dawka produktu GOBIVAZ u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego zależy od masy ciała (Tabela 1). Produkt GOBIVAZ podaje się w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Tabela 1: Dawka produktu GOBIVAZ u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita

grubego

Masa ciała pacjenta	Dawka indukcyjna	Dawka podtrzymująca od tygodnia 6.	Opcjonalne zmniejszenie dawki podtrzymującej*
≥80 kg	• 200 mg w tygodniu 0. i • 100 mg w tygodniu 2.	• 100 mg co cztery tygodnie	Nie dotyczy
≥40 kg do <80 kg	• 200 mg w tygodniu 0. i • 100 mg w tygodniu 2.	• 100 mg co cztery tygodnie	• 50 mg co cztery tygodnie
≥15 kg do <40 kg	• 100 mg w tygodniu 0. i • 50 mg w tygodniu 2.	• 50 mg co cztery tygodnie	• 25 mg co cztery tygodnie

* Lekarz może rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej u pacjentów, u których nastąpiła remisja w 54. tygodniu lub później.

** Nie ma postaci leku GOBIVAZ w ampułko-strzykawce, która umożliwiałaby podanie dawki 25 mg dzieciom o masie ciała od ≥15 kg do <40 kg z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. W związku z tym nie jest możliwe podanie produktu GOBIVAZ pacjentom, którzy wymagają dawki 25 mg. Jeśli wymagana jest dawka 25 mg, należy zastosować inny produkt zawierający golimumab.

Informacje dotyczące dawkowania i sposobu podawania dawki 100 mg golimumabu znajdują się w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego roztworu do wstrzykiwań 100 mg w ampułko-strzykawce.
Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną zwykle uzyskuje się ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po 4 dawkach). Należy rozważyć kontynuację leczenia u dzieci, u których w tym okresie nie stwierdzono korzyści terapeutycznych.

Pominięta dawka
Jeśli pacjent zapomni wstrzyknąć produkt GOBIVAZ w zaplanowanym dniu, pominięta dawka powinna zostać przyjęta, gdy tylko sobie o tym przypomni. Należy poinformować pacjenta, że nie należy wstrzykiwać podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Kolejną dawkę należy podać zgodnie z następującymi wytycznymi:
- jeśli dawka jest opóźniona o mniej niż 2 tygodnie, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, a następnie kontynuować leczenie zgodnie z pierwotnym schematem dawkowania.
- jeśli dawka jest opóźniona o więcej niż 2 tygodnie, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, a następnie ustalić nowy schemat dawkowania, zaczynając od daty tego wstrzyknięcia.

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek i wątroby
Nie badano stosowania produktu leczniczego GOBIVAZ w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego GOBIVAZ u pacjentów w wieku poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż pJIA i pUC. Brak dostępnych danych. Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu GOBIVAZ u dzieci w wieku poniżej 2 lat z pJIA lub pUC.

Sposób podawania
Produkt GOBIVAZ należy podawać podskórnie. Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania jeżeli lekarz zadecyduje, że jest to właściwe i będzie to powiązane z obserwacją medyczną. Pacjenci powinni zostać pouczeni, że należy wstrzykiwać całą ilość produktu GOBIVAZ zgodnie z obszerną instrukcją dotyczącą stosowania przedstawioną w ulotce dla pacjenta. Jeśli konieczne jest podanie kilku wstrzyknięć, należy je wykonać w różnych miejscach ciała. Każda ampułko-strzykawka jest przeznaczona do jednorazowego użycia u jednego pacjenta i należy ją wyrzucić natychmiast po

użyciu.

Instrukcje podawania leku, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica, i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę oraz numer serii podawanego produktu.

Zakażenia
Pacjenci muszą być uważnie kontrolowani ze względu na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed leczeniem, podczas, jak i po zakończeniu leczenia golimumabem. Eliminacja golimumabu może trwać do 5 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Nie wolno kontynuować leczenia golimumabem, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy (patrz punkt 4.3).

Golimumabu nie należy stosować u pacjentów z istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem.
U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie golimumabu. Pacjentom należy doradzić, aby jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.

Pacjenci przyjmujący antagonistę TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia.
U pacjentów leczonych golimumabem obserwowano występowanie zakażeń bakteryjnych (w tym posocznicy i zapalenia płuc), mykobakteryjnych (w tym gruźlicy), inwazyjnych zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, łącznie ze zgonami. Niektóre z tych ciężkich zakażeń wystąpiły u pacjentów otrzymujących równocześnie leczenie immunosupresyjne, co dodatkowo do choroby podstawowej mogło predysponować ich do zakażeń. Pacjentów leczonych golimumabem, u których wystąpiło nowe zakażenie należy poddać ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie golimumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.

U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania golimumabu przed rozpoczęciem leczenia golimumabem. Jeśli u pacjentów z grupy ryzyka leczonych golimumabem wystąpi ciężka choroba ogólnoustrojowa, należy podejrzewać u nich inwazyjne zakażenie grzybicze. O ile to możliwe, w przypadku tych pacjentów diagnostykę i empiryczne leczenie przeciwgrzybicze należy prowadzić w porozumieniu z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu pacjentów z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym.

Gruźlica
U pacjentów przyjmujących golimumab obserwowano przypadki czynnej gruźlicy. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną i objawiała się jako choroba miejscowa lub rozsiana.
Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku

występowania czynnej i utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebycia gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, np. próbę tuberkulinową lub badania krwi oraz badanie radiologiczne (zdjęcie) klatki piersiowej (można zastosować lokalne zalecenia). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Pacjenta. Lekarz przepisujący lek powinien pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z zaburzoną odpornością.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia golimumabem (patrz punkt 4.3).

Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia golimumabem.

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia golimumabem musi być podjęte leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia golimumabem. Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia golimumabem należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie.

U pacjentów leczonych golimumabem obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia i po leczeniu gruźlicy utajonej. Pacjentów leczonych golimumabem należy uważnie kontrolować czy występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy. Dotyczy to pacjentów z ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, pacjentów leczonych z powodu gruźlicy utajonej lub pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni z powodu gruźlicy.

Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia lub po leczeniu golimumabem.

<u>Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)</u>
Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF, włączając golimumab, którzy są przewlekłymi nosicielami tego wirusa (tj. nosicielami antygenu powierzchniowego). W niektórych przypadkach doszło do zgonów.
Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem pacjentów należy zbadać czy występuje u nich zakażenie wirusem HBV. W przypadku pacjentów, u których wynik testu jest pozytywny, zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Nosicieli wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia golimumabem, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV w czasie leczenia oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania wznowy HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie golimumabem i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

<u>Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne</u>
Potencjalny wpływ antagonistów TNF na rozwój nowotworów złośliwych jest nieznany. Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka, białaczki lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych antagonistami TNF. U pacjentów z nowotworem

złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie antagonistami TNF.

Nowotwory złośliwe w populacji dzieci i młodzieży
W okresie porejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat) opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Chłoniaki i białaczki
W badaniach klinicznych wszystkich czynników hamujących aktywność TNF, włączając golimumab, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków chłoniaków u pacjentów otrzymujących leczenie hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych fazy IIb i III dotyczących stosowania produktu GOBIVAZ w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) (ang. RA*, rheumatoid arthritis*), łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS) (ang. PsA*, psoriatic arthritis*) i zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) (ang. AS, *ankylosing spondyloarthriti*s), częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych golimumabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej. U pacjentów leczonych golimumabem zgłaszano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wieloletnią wysoką aktywnością zapalną choroby stwierdza się podwyższone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko obserwowano przypadki wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego (ang. HSTCL, *hepatosplenic T-cell lymphoma*) u pacjentów leczonych innymi antagonistami TNF (patrz punkt 4.8). Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Większość przypadków stwierdzono u młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn, przy czym niemal wszyscy z nich przyjmowali jednocześnie azatioprynę (AZA) lub 6-merkaptopurynę (6–MP) z powodu nieswoistego zapalenia jelit. Należy starannie rozważyć możliwe ryzyko związane ze stosowaniem AZA lub 6-MP w skojarzeniu z golimumabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Nowotwory złośliwe inne niż chłoniak
W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy IIb i III dotyczących stosowania golimumabu w RZS, ŁZS, ZZSK oraz wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG) (ang. UC, *ulcerative colitis*), częstość występowania nowotworów złośliwych, które nie były chłoniakami (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna w grupie otrzymującej golimumab i grupie kontrolnej.

Dysplazja/rak jelita grubego
Nie wiadomo, czy leczenie golimumabem ma wpływ na ryzyko rozwoju dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, u których w przeszłości rozpoznano dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i w czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsję zgodnie z lokalnymi zaleceniami. U pacjentów ze świeżo rozpoznaną dysplazją leczonych golimumabem, należy starannie przeanalizować indywidualne ryzyko i korzyści i zastanowić się, czy należy kontynuować leczenie.

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie golimumabu u pacjentów z ciężką utrzymującą się astmą, stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych golimumabem niż u pacjentów grupy kontrolnej (patrz punkt 4.8). Znaczenie tych danych nie jest znane.

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu - innego antagonisty

TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP jak również u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Nowotwory skóry
U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym golimumab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka oraz raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8). Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry.

Zastoinowa niewydolność serca
Podczas stosowania czynników hamujących TNF, w tym golimumabu, zgłaszano przypadki wystąpienia lub nasilenia zastoinowej niewydolności serca. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Nie badano golimumabu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Należy zachować ostrożność stosując golimumab u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Pacjentów tych należy ściśle kontrolować. Należy przerwać leczenie golimumabem u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło nasilenie istniejących objawów (patrz punkt 4.3).

Przypadki neurologiczne
Stosowanie czynników hamujących TNF, w tym golimumabu, wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego. Należy dokładne rozważyć korzyści i ryzyko podawania antagonistów TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia golimumabem. W przypadku wystąpienia tych zaburzeń należy rozważyć przerwanie leczenia golimumabem (patrz punkt 4.8).

Operacje chirurgiczne
Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania golimumabu u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, włączając plastykę stawu jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania. Pacjent wymagający przeprowadzenia operacji podczas leczenia golimumabem, musi być bardzo uważnie kontrolowany czy występują u niego zakażenia, oraz należy zastosować u niego odpowiednie działania.

Immunosupresja
Ponieważ TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje możliwość, że leczenie antagonistami TNF, w tym golimumabem może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym.

Procesy autoimmunizacyjne
Względny niedobór TNF-α wywołany leczeniem antagonistą TNF może spowodować uruchomienie procesów autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego golimumabem wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie golimumabem (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne
Zgłaszano przypadki pancytopenii, leukopenii, neutropenii, agranulocytozy, niedokrwistości aplastycznej i trombocytopenii u pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym golimumab. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy lekarskiej w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zmianę składu krwi obwodowej (dyskrazję) (np. utrzymująca się gorączka, zasinienie, krwawienia,

bladość). U pacjentów z potwierdzonymi znacznymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia golimumabem.

Jednoczesne podawanie antagonistów TNF z anakinrą
W przypadku jednoczesnego stosowania anakinry i innego antagonisty TNF, etanerceptu, stwierdzano w badaniach klinicznych ciężkie zakażenia i neutropenię, przy czym nie obserwowano dodatkowych korzyści klinicznych. Z uwagi na charakter zdarzeń niepożądanych stwierdzanych w przypadku takiego leczenia skojarzonego, podobna toksyczność może wystąpić także przy skojarzeniu anakinry i innych antagonistów TNF. Skojarzone podawanie golimumabu i anakinry jest niezalecane.

Jednoczesne podawanie antagonistów TNF z abataceptem
W badaniach klinicznych jednoczesne podawanie antagonistów TNF z abataceptem łączono ze zwiększonym ryzykiem zakażeń, w tym ciężkich zakażeń w porównaniu ze stosowaniem antagonistów TNF w monoterapii, przy czym nie obserwowano dodatkowych korzyści klinicznych. Skojarzone podawanie golimumabu i abataceptu jest niezalecane.

Jednoczesne podawanie innych leków biologicznych
Ilość informacji dotyczących podawania golimumabu jednocześnie z innymi biologicznymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń, jakie leczy się golimumabem, jest niewystarczająca. Nie zaleca się podawania golimumabu równocześnie z takimi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Zamiana jednego biologicznego produktu leczniczego z grupy DMARDs na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDs
Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny, biologiczny produkt leczniczy należy zachować ostrożność, a pacjentów należy nadal monitorować, gdyż nakładanie się na siebie działań biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenie.

Szczepienia/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym
Pacjenci leczeni golimumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkty 4.5 i 4.6). Ilość danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF jest ograniczona. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych.

Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak żywe atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej) może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z golimumabem.

Reakcje alergiczne
W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości (w tym reakcji anafilaktycznych) po podaniu golimumabu. Niektóre z tych reakcji wystąpiły po pierwszym podaniu golimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie golimumabu i rozpocząć właściwe leczenie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
W badaniach III fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń

niepożądanych oraz poważnych zakażeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy otrzymywali golimumab w porównaniu do młodszych pacjentów. W leczeniu pacjentów w podeszłym wieku należy jednak zachować ostrożność, szczególnie w odniesieniu do występowania zakażeń. W badaniu u pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (ang. nr-Axial SpA, *non-radiographic axial spondyloarthritis*) nie wzięli udziału pacjenci w wieku 45 lat i starsi.

Niewydolność nerek i wątroby
Nie prowadzono specjalnych badań dotyczących golimumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Golimumab należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież
Szczepienia
Jeśli to możliwe, zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia golimumabem, dzieci i młodzież miały wykonane wszystkie szczepienia zalecane w aktualnie obowiązujących wytycznych dotyczących szczepień ochronnych (patrz powyżej Szczepienia/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sorbitol
Produkt leczniczy GOBIVAZ zawiera sorbitol (E420). U pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę) (patrz punkt 2).

Możliwość błędnego podania produktu leczniczego
Zarejestrowano dwie moce produktu leczniczego GOBIVAZ przeznaczonego do podawania drogą podskórną – 50 mg i 100 mg. Istotne jest, aby w celu podania właściwej dawki zgodnie ze wskazaniami dotyczącymi dawkowania leku zastosować produkt o odpowiedniej mocy (patrz punkt 4.2). Należy dopilnować podania produktu o właściwej mocy, aby upewnić się, że pacjentowi nie grozi przedawkowanie ani podanie za małej dawki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami biologicznymi
Nie zaleca się kojarzenia golimumabu z innymi biologicznymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu tych samych chorób, w których podaje się golimumab, w tym z anakinrą i abataceptem (patrz punkt 4.4).

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym
Nie należy stosować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje jednocześnie z golimumabem (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Nie należy podawać czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z golimumabem (patrz punkt 4.4).

Metotreksat
Chociaż jednoczesne stosowanie metotreksatu powoduje większe stężenie golimumabu w stanie stacjonarnym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów oraz zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, dane nie wskazują na konieczność dostosowania dawki ani golimumabu ani metotreksatu (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby zapobiec zajściu w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia golimumabem.

Ciąża
Istnieje umiarkowana liczba (około 400) prospektywnie zebranych danych dotyczących ciąż ze znanymi wynikami, narażonych na działanie golimumabu skutkujących żywymi urodzeniami, w tym 220 ciąż narażonych na działanie golimumabu w pierwszym trymestrze ciąży. W badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Europie Północnej obejmującym 131 ciąż (oraz 134 niemowląt), wystąpiło 6/134 (4,5%) przypadków poważnych wad wrodzonych po narażeniu *in utero* na golimumab w porównaniu z 599/10823 (5,5%) przypadków niebiologicznego leczenia układowego w porównaniu z 4,6% w ogólnej populacji badania. Ilorazy szans skorygowane o czynnik zakłócający wyniosły odpowiednio OR 0,79 (95% CI 0,35-1,81) dla golimumabu w porównaniu z niebiologicznym leczeniem układowym oraz OR 0,95 (95% CI 0,42-2,16) dla golimumabu w porównaniu z ogólną populacją badania.

Ze względu na hamujące działanie na TNF, golimumab podawany w okresie ciąży może zaburzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój embrionalny, płodowy, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Dostępne doświadczenie kliniczne jest ograniczone. Golimumab należy stosować w okresie ciąży tylko wówczas jeżeli jest to bezwzględnie konieczne.

Golimumab przenika przez łożysko. Po zakończeniu leczenia przeciwciałem monoklonalnym antagonistą TNF podczas ciąży, przeciwciało w surowicy niemowlęcia urodzonego przez kobietę przyjmującą produkt leczniczy było wykrywalne przez okres do 6 miesięcy. W konsekwencji u tych niemowląt może być większe ryzyko infekcji. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonym w okresie życia płodowego na golimumab, jeśli od ostatniego wstrzyknięcia golimumabu matce będącej w ciąży upłynęło mniej niż 6 miesięcy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy golimumab przenika do mleka ludzkiego lub czy jest wchłaniany po podaniu doustnym. Wykazano, że golimumab przenika do mleka małp, biorąc pod uwagę, że ludzkie immunoglobuliny przenikają do mleka, kobietom nie wolno karmić piersią w trakcie leczenia golimumabem i co najmniej przez 6 miesięcy po leczeniu golimumabem.

Płodność
Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu golimumabu na płodność u zwierząt. Badanie płodności u myszy, w którym użyto analogicznego przeciwciała selektywnie hamującego aktywność funkcjonalną mysiego TNF-α nie wykazało wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy GOBIVAZ wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże po podaniu produktu leczniczego GOBIVAZ mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było zakażenie górnych dróg oddechowych. Wystąpiło ono u 12,6% pacjentów leczonych golimumabem i u 11,0% pacjentów z grupy kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania golimumabu należą ciężkie zakażenia (w tym

posocznica, zapalenie płuc, gruźlica, inwazyjne zakażenia grzybicze i zakażenia oportunistyczne), choroby demielinizacyjne, wznowa HBV, zastoinowa niewydolność serca, choroby autoimmunologiczne (zespół toczniopodobny), reakcje hematologiczne, ciężka ogólnoustrojowa nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna), zapalenie naczyń, chłoniak i białaczka (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszane w okresie po wprowadzeniu golimumabu do obrotu na całym świecie zebrano w Tabeli 2. Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów uporządkowano według następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2
Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
	Bardzo często:	Zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosogardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa)
	Często:	Zakażenia bakteryjne (takie jak zapalenie tkanki łącznej), zakażenie dolnych dróg oddechowych (takie jak zapalenie płuc), zakażenia wirusowe (takie jak grypa i opryszczka), zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, powierzchniowe zakażenia grzybicze, ropień
	Niezbyt często:	Posocznica, w tym wstrząs septyczny, odmiedniczkowe zapalenie nerek
	Rzadko:	Gruźlica, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [histoplazmoza, kokcydioidomikoza, pneumocystoza], bakteryjne, atypowa mykobakterioza i pierwotniakowe), wznowa zapalenia wątroby typu B, bakteryjne zapalenie stawów, infekcyjne zapalenie kaletki maziowej
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone		
	Niezbyt często:	Nowotwory (takie jak rak skóry, rak kolczystokomórkowy skóry oraz znamię melanocytowe)
	Rzadko:	Chłoniak, białaczka, czerniak, rak z komórek Merkla
	Nieznana:	Wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy*, mięsak Kaposiego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
	Często:	Leukopenia (w tym neutropenia), niedokrwistość
	Niezbyt często:	Trombocytopenia, pancytopenia
	Rzadko:	Niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego		
	Często:	Reakcje alergiczne (skurcz oskrzeli, nadwrażliwość, pokrzywka), obecność autoprzeciwciał

	Rzadko:	Ciężkie ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna), zapalenie naczyń (uogólnione), sarkoidoza
Zaburzenia endokrynologiczne		
	Niezbyt często:	Zaburzenia tarczycy (takie jak niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i wole)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
	Niezbyt często:	Podwyższone stężenie glukozy we krwi, podwyższone stężenie tłuszczów
Zaburzenia psychiczne		
	Często:	Depresja, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego		
	Często:	Zawroty głowy, ból głowy, parestezja
	Niezbyt często:	Zaburzenia równowagi
	Rzadko:	Choroby demielinizacyjne (ośrodkowe i obwodowe), zaburzenia smaku
Zaburzenia oka		
	Niezbyt często:	Zaburzenia widzenia (takie jak niewyraźne widzenie i zmniejszenie ostrości widzenia), zapalenie spojówek, objawy alergiczne dotyczące oczu (takie jak świąd i podrażnienie)
Zaburzenia serca		
	Niezbyt często:	Arytmia, choroba niedokrwienna serca spowodowana miażdżycą tętnic wieńcowych
	Rzadko:	Zastoinowa niewydolność serca (świeża lub nasilenie istniejącej)
Zaburzenia naczyniowe		
	Często:	Nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często:	Zatorowość (taka jak żył głębokich i aortalna), uderzenia gorąca
	Rzadko:	Objaw Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
	Często:	Astma i powiązane objawy (takie jak świszczący oddech i nadreaktywność oskrzeli)
	Niezbyt często:	Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit		
	Często:	Niestrawność, bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha, nudności, choroby zapalne przewodu pokarmowego (takie jak zapalenie błony śluzowej żołądka i zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
	Niezbyt często:	Zaparcia, refluks żołądkowo-przełykowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
	Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	Niezbyt często	Kamica żółciowa, zaburzenia wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
	Często:	Świąd, wysypka, łysienie, zapalenie skóry
	Niezbyt często:	Skórne zmiany pęcherzowe, łuszczyca

		(pierwsze wystąpienie lub zaostrzenie uprzednio rozpoznanej łuszczycy, łuszczyca dłoniowo-podeszwowa i łuszczyca krostkowa), pokrzywka
	Rzadko:	Reakcje liszajowate, złuszczanie skóry, zapalenie naczyń (skórne)
	Nieznana	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
	Rzadko:	Zespół toczniopodobny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
	Rzadko:	Zaburzenia pęcherza moczowego, zaburzenia nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
	Niezbyt często:	Zaburzenia piersi, zaburzenia menstruacji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
	Często:	Gorączka, astenia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia (taka jak rumień w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka, stwardnienie, ból, siniaczenie, świąd, podrażnienie i parestezja), uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej
	Rzadko	Utrudnione gojenie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
	Często:	Złamania kości

* Stwierdzane w przypadku innych antagonistów TNF.

W niniejszym punkcie, mediana okresu obserwacji (około 4 lata) jest zasadniczo przedstawiona dla wszystkich zastosowań golimumabu. W przypadkach, w których stosowanie golimumabu jest opisywane na podstawie dawki, mediana okresu obserwacji jest różna (około 2 lata dla dawki 50 mg, około 3 lata dla dawki 100 mg), ze względu na przechodzenie pacjentów pomiędzy grupami przyjmującymi różne dawki.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia
W kontrolowanej fazie głównych badań najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych występujące u 12,6% pacjentów leczonych golimumabem (częstość występowania 60,8 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 55,0; 67,1) w porównaniu z 11,0% u pacjentów grupy kontrolnej (częstość występowania 54,5 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 46,1; 64,0). W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach badań z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą około 4 lata, częstość występowania zakażeń górnych dróg oddechowych na 100 osobo-lat wyniosła 34,9 zdarzeń; 95% przedział ufności: 33,8; 36,0 w grupie pacjentów leczonych golimumabem.

W kontrolowanej fazie głównych badań zakażenia obserwowano u 23,0% pacjentów leczonych golimumabem (częstość występowania 132,0 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 123,3; 141,1) w porównaniu z 20,2% u pacjentów grupy kontrolnej (częstość występowania 122,3 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 109,5; 136,2). W kontrolowanych i niekontrolowanych częściach badań z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą około 4 lata, częstość występowania zakażeń na 100 osobo-lat wyniosła 81,1 zdarzeń; 95% przedział ufności: 79,5, 82,8 w grupie pacjentów leczonych golimumabem.

W kontrolowanej fazie badań dotyczących leczenia RZS, ŁZS, ZZSK i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych poważne zakażenia obserwowano u 1,2% pacjentów leczonych golimumabem i u 1,2% pacjentów z grupy kontrolnej. Częstość występowania poważnych zakażeń przypadających

na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu w kontrolowanej fazie badań dotyczących leczenia RZS, ŁZS, ZZSK i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych wyniosła 7,3; 95% przedział ufności: 4,6; 11,1 w grupie leczonej golimumabem w dawce 100 mg, 2,9; 95% przedział ufności: 1,2; 6,0 w grupie leczonej golimumabem w dawce 50 mg oraz 3,6; 95% przedział ufności: 1,5; 7,0 w grupie placebo. W kontrolowanej fazie badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z zastosowaniem golimumabu w leczeniu indukującym, poważne zakażenia obserwowano u 0,8% pacjentów leczonych golimumabem w porównaniu z 1,5% pacjentów z grupy kontrolnej. Poważne zakażenia obserwowane u pacjentów leczonych golimumabem to: gruźlica, zakażenia bakteryjne, w tym posocznica i zapalenie płuc, inwazyjne zakażenia grzybicze i inne zakażenia oportunistyczne. Niektóre zakażenia doprowadziły do zgonu. W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach głównych badań z medianą okresu obserwacji wynoszącą do 3 lat, obserwowano większą częstość występowania poważnych zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych i gruźlicy, u pacjentów przyjmujących 100 mg golimumabu niż u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg.
Częstość występowania wszystkich poważnych zakażeń na 100 osobo-lat wyniosła 4,1; 95% przedział ufności: 3,6; 4,5 u pacjentów otrzymujących golimumab w dawce 100 mg i 2,5; 95% przedział ufności: 2,0; 3,1 w grupie pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg.

Nowotwory złośliwe
Chłoniaki
Częstość występowania chłoniaka u pacjentów leczonych golimumabem w czasie badań głównych była wyższa niż oczekiwana dla ogólnej populacji. W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach tych badań, z medianą okresu obserwacji wynoszącą do 3 lat, w grupie pacjentów przyjmujących 100 mg golimumabu obserwowano większą częstość występowania chłoniaka w porównaniu z pacjentami otrzymującymi 50 mg golimumabu. Chłoniaka rozpoznano u 11 osób (1 z grup leczenia golimumabem w dawce 50 mg i 10 z grup leczenia golimumabem w dawce 100 mg) z częstością występowania (95% przedział ufności) na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu wynoszącą 0,03 (0,00; 0,15) i 0,13 (0,06; 0,24) zdarzeń, odpowiednio w grupie golimumabu 50 mg i 100 mg oraz 0,00 (0,00; 0,57) zdarzeń w grupie placebo. Większość przypadków chłoniaka wystąpiła w badaniu GO-AFTER, w którym wzięli udział pacjenci wcześniej leczeni czynnikami hamującymi TNF, u których choroba trwała dłużej i była bardziej oporna na leczenie (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe inne niż chłoniak
W kontrolowanej fazie badań głównych oraz w około 4-letnim okresie obserwacji po leczeniu, częstość występowania nowotworów złośliwych niebędących chłoniakiem (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna w grupie pacjentów leczonych golimumabem oraz w grupach kontrolnych. W trwającym około 4 lata okresie obserwacji kontrolnej po leczeniu częstość występowania nowotworów złośliwych innych niż chłoniaki (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna, jak w populacji ogólnej.

W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą do 3 lat rak skóry niebędący czerniakiem został wykryty u 5 pacjentów przyjmujących placebo, 10 leczonych golimumabem w dawce 50 mg oraz 31 leczonych golimumabem w dawce 100 mg z częstością występowania (95% przedział ufności) wynoszącą 0,36 (0,26; 0,49) zdarzeń na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu dla grup golimumabu łącznie oraz 0,87 (0,28; 2,04) zdarzeń w grupie placebo.

W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą do 3 lat nowotwory złośliwe, oprócz czerniaka, raka skóry niebędącego czerniakiem oraz chłoniaka, wykryto u 5 pacjentów przyjmujących placebo, 21 leczonych golimumabem w dawce 50 mg, oraz 34 leczonych golimumabem w dawce 100 mg z częstością występowania (95% przedział ufności) wynoszącą 0,48 (0,36; 0,62) zdarzeń na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu dla grup golimumabu łącznie oraz 0,87 (0,28; 2,04) zdarzeń w grupie placebo (patrz punkt 4.4).

Przypadki zgłoszone w badaniach klinicznych w astmie
W eksploracyjnym badaniu klinicznym, pacjenci z ciężką, utrzymującą się astmą otrzymali dawkę nasycającą golimumabu (150% zaleconej dawki leczniczej) podskórnie w tygodniu 0, a następnie

golimumab w dawce 200 mg, golimumab w dawce 100 mg, lub golimumab w dawce 50 mg co cztery tygodnie podskórnie do 52. tygodnia. W łącznej grupie leczonej golimumabem (n = 230) zgłoszono osiem nowotworów złośliwych, a w grupie placebo (n = 79) nie zgłoszono żadnego. U jednego pacjenta wykryto chłoniaka, u dwóch wykryto raka skóry niebędącego czerniakiem, a u pięciu wykryto inne nowotwory złośliwe. Nie stwierdzono specyficznego grupowania się żadnego typu nowotworów złośliwych.

W badaniach kontrolowanych placebo, częstość występowania (95% przedział ufności) wszystkich nowotworów złośliwych na 100 pacjento-lat obserwacji po zakończeniu leczenia wynosiła 3,19 (1,38; 6,28) w grupie pacjentów leczonych golimumabem. W badaniu tym częstość występowania (95% przedział ufności) na 100 pacjento-lat obserwacji po leczeniu u pacjentów leczonych wcześniej golimumabem wynosiła 0,40 (0,01; 2,20) w przypadku chłoniaka, 0,79 (0,10; 2,86) w przypadku raka skóry niebędącego czerniakiem, oraz 1,99 (0,64; 4,63) w przypadku innych nowotworów złośliwych. W grupie placebo częstość występowania (95% przedział ufności) tych nowotworów złośliwych na 100 pacjento-lat obserwacji po leczeniu wynosiła 0,00 (0,00; 2,94). Znaczenie tych danych nie jest znane.

Przypadki neurologiczne
W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach badań głównych z medianą okresu obserwacji wynoszącą do 3 lat, choroby demielinizacyjne obserwowano częściej u pacjentów przyjmujących golimumab w dawce 100 mg w porównaniu z pacjentami przyjmującymi golimumab w dawce 50 mg (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
W kontrolowanych fazach głównych badań dotyczących leczenia RZS i ŁZS występowało łagodne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (> 1 i < 3 x górna granica normy) w podobnych proporcjach w grupie pacjentów leczonych golimumabem oraz w grupie placebo (22,1% do 27,4% pacjentów) w badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycowego zapalenia stawów. W badaniach zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łagodne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) występowało częściej u pacjentów leczonych golimumabem (26,9%) niż w grupie kontrolnej (10,6%). W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących leczenia RZS i ŁZS z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą około 5 lat częstość występowania łagodnego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) była podobna w grupie pacjentów leczonych golimumabem i w grupie kontrolnej.
W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z zastosowaniem golimumabu w leczeniu indukującym, łagodne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (> 1 i < 3 x górna granica normy) wystąpiło u podobnego odsetka pacjentów leczonych golimumabem i pacjentów z grupy kontrolnej (odpowiednio 8,0% do 6,9%). W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą około 2 lata, odsetek pacjentów z łagodnym zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) wyniósł 24,7% u pacjentów przyjmujących golimumab w fazie leczenia podtrzymującego badania dotyczącego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy występowało niezbyt często, częściej u pacjentów leczonych golimumabem (0,4% do 0,9%) niż w grupie kontrolnej (0,0%). Tendencja ta nie występowała w populacji z łuszczycowym zapaleniem stawów. W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących RZS, ŁZS i ZZSK z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą 5 lat częstość występowania zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy była porównywalna w grupie pacjentów leczonych golimumabem oraz w grupie kontrolnej. Z reguły zwiększenie aktywności było bezobjawowe i nieprawidłowości zmniejszały się lub ustępowały wraz z kontynuacją lub przerwaniem leczenia golimumabem lub zmianą równocześnie stosowanych produktów leczniczych. Nie odnotowano przypadków zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) w kontrolowanej i niekontrolowanej fazie badania

dotyczącego osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (do 1 roku). W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z zastosowaniem golimumabu w leczeniu indukującym, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy wystąpiło u podobnego odsetka pacjentów leczonych golimumabem i pacjentów przyjmujących placebo (odpowiednio 0,3% do 1,0%). W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą około 2 lata, odsetek pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy wyniósł 0,8% u pacjentów przyjmujących golimumab w fazie leczenia podtrzymującego badania dotyczącego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W głównych badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, u jednego z pacjentów w badaniu dotyczącym reumatoidalnego zapalenia stawów z wcześniejszymi zaburzeniami wątroby oraz stosującego produkty lecznicze zaburzające czynność wątroby, w trakcie leczenia golimumabem wystąpiło niezakaźne zapalenie wątroby z żółtaczką prowadzące do zgonu. Udziału golimumabu jako czynnika sprawczego lub nasilającego nie można wykluczyć.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
W kontrolowanych fazach badań głównych u 5,4% pacjentów leczonych golimumabem występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z 2,0% u pacjentów z grupy kontrolnej. Obecność przeciwciał przeciwko golimumabowi może zwiększać ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Większość tych reakcji przebiegała łagodnie lub umiarkowanie i najczęstszym objawem był rumień w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo nie wymagały przerwania leczenia produktem leczniczym.

W kontrolowanych badaniach fazy IIb i (lub) III w reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów, zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, ciężkiej, utrzymującej się astmie oraz w badaniach fazy II/III dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u pacjentów leczonych golimumabem nie występowały reakcje anafilaktyczne.

Autoprzeciwciała
W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach badań głównych, w pierwszym roku obserwacji po zakończeniu leczenia, u 3,5% pacjentów leczonych golimumabem i u 2,3% pacjentów z grupy kontrolnej pojawiły się przeciwciała ANA (o mianach 1:160 lub większych). Częstość występowania przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA) w ciągu pierwszego roku obserwacji po zakończeniu leczenia u pacjentów anty-dsDNA negatywnych na początku leczenia wynosiła 1,1%.

Dzieci i młodzież
Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Bezpieczeństwo golimumabu oceniono w badaniu fazy III z udziałem 173 pacjentów chorych na pJIA w wieku od 2 do 17 lat. Przeciętny okres obserwacji wynosił około 2 lata. W tym badaniu rodzaj i częstość występowania zgłaszanych zdarzeń niepożądanych były zasadniczo podobne do obserwowanych w badaniach dotyczących RZS z udziałem osób dorosłych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Bezpieczeństwo stosowania golimumabu badano w badaniu fazy III z udziałem 69 pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W badaniu tym zaobserwowane działania niepożądane były zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa golimumabu u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.*

4.9 Przedawkowanie

W czasie badania klinicznego podano pojedyncze dożylne dawki do 10 mg/kg mc. Nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. W przypadku przedawkowania zaleca się kontrolowanie pacjenta, czy występują u niego przedmiotowe i podmiotowe objawy działań niepożądanych oraz natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha (TNF-α), kod ATC: L04AB06

GOBIVAZ jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania
Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przezbłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-α), zapobiegając wiązaniu się TNF-α z jego receptorami.

Działanie farmakodynamiczne
Wykazano, że wiązanie ludzkiego TNF przez golimumab neutralizuje indukowaną przez TNF-α ekspresję na powierzchni komórek cząsteczki adhezyjnej E-selektyny, cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń (VCAM-1) i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM)-1 komórek śródbłonka. W badaniach *in vitro*, wydzielanie interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 8 (IL-8) oraz czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (GM-CSF) indukowane przez TNF było hamowane przez golimumab.

Obserwowano poprawę w stężeniu białka C reaktywnego (ang. CRP, C-reactive protein) relatywnie do grupy placebo i grupy leczonej golimumabem, powodującą znaczące zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowych stężeń interleukiny 6 (IL-6), cząsteczek ICAM-1, metaloproteinazy macierzy (MMP)-3 oraz czynnika wzrostu komórek śródbłonka naczyniowego (VEGF) w porównaniu z leczeniem kontrolnym. Dodatkowo u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa zmniejszyło się stężenie TNF-α, oraz u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów zmniejszyło się stężenie interleukiny 8 (IL-8). Zmiany te obserwowano przy pierwszej ocenie (4. tydzień) po podaniu początkowej dawki golimumabu i utrzymywały się do 24. tygodnia włącznie.

Skuteczność kliniczna

Reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych
Skuteczność golimumabu potwierdzono w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo badaniach u ponad 1500 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów rozpoznanym na podstawie kryteriów American College of Rheumatology (ACR) przynajmniej na 3 miesiące przed rozpoczęciem badań przesiewowych. U pacjentów stwierdzano obrzęk przynajmniej w czterech stawach oraz bolesność w przynajmniej czterech stawach. Golimumab lub placebo były podawane podskórnie co cztery tygodnie.

W badaniu GO-FORWARD zbadano 444 pacjentów, u których stwierdzono czynne reumatoidalne zapalenie stawów pomimo stosowania stałej dawki przynajmniej 15 mg/tydzień metotreksatu (MTX) i

którzy wcześniej nie byli leczeni antagonistami TNF. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup otrzymujących odpowiednio: placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX, oraz golimumab 100 mg + placebo. Pacjenci otrzymujący placebo + MTX po 24. tygodniu przeszli na leczenie golimumabem 50 mg + MTX. W 52. tygodniu pacjenci rozpoczęli otwarte, długoterminowe badanie, będące kontynuacją leczenia.

W badaniu GO-AFTER zbadano 445 pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma antagonistami TNF: adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup otrzymujących odpowiednio: placebo, golimumab 50 mg lub golimumab 100 mg. Pacjentom pozwolono kontynuować równoczesne leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD), takimi jak metotreksat, sulfasalazyna i (lub) hydroksychlorochina, w czasie trwania badania. Podawane przez pacjentów powody przerwania wcześniejszej terapii antagonistami TNF to: brak skuteczności (58%), zła tolerancja (13%) i (lub) powody inne niż bezpieczeństwo i skuteczność (29%, głównie względy finansowe).

W badaniu GO-BEFORE zbadano 637 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX ani czynnikiem hamującym TNF. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup otrzymujących odpowiednio placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX lub golimumab 100 mg + placebo. W 52. tygodniu pacjenci rozpoczęli otwarte, długoterminowe badanie kontynuacyjne, podczas którego pacjenci przyjmujący placebo + MTX, którzy mieli przynajmniej 1 bolesny lub spuchnięty staw, rozpoczęli przyjmowanie 50 mg golimumabu + MTX.

Skojarzonym pierwotnym punktem końcowym w badaniu GO-FORWARD był odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 20 w 14. tygodniu oraz poprawa w stosunku do stanu przed leczeniem wykazana w Kwestionariuszu Oceny Zdrowia (ang. HAQ) w 24. tygodniu. W badaniu GO-AFTER pierwotnym punktem końcowym był odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR 20 w 14. tygodniu. W badaniu GO-BEFORE skojarzonym pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR 50 w 24. tygodniu oraz zmiana wyniku w skali Sharpa w modyfikacji van der Heijde (vdH-S) w 52. tygodniu w stosunku do stanu przed leczeniem. W uzupełnieniu pierwotnych punktów końcowych, wykonano dodatkowe oceny wpływu leczenia golimumabem na przedmiotowe i podmiotowe objawy zapalenia stawów, odpowiedź radiologiczną, sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze zdrowiem.

Ogólnie, nie stwierdzono żadnych znamiennych klinicznie różnic dotyczących oceny skuteczności pomiędzy schematami dawkowania golimumabu 50 mg i 100 mg w skojarzeniu z metotreksatem do 104. tygodnia w badaniach GO-FORWARD i GO-BEFORE i do 24. tygodnia w badaniu GO-AFTER. Zgodnie z planem każdego z badań w reumatoidalnym zapaleniu stawów pacjenci uczestniczący w długoterminowym przedłużonym badaniu mogli mieć zmienianą dawkę golimumabu między 50 mg a 100 mg, wedle uznania lekarza prowadzącego badanie.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe
Najważniejsze wyniki w skali ACR w 14., 24. i 52. tygodniu dla golimumabu w dawce 50 mg uzyskane w badaniach GO-FORWARD, GO-AFTER i GO-BEFORE przedstawiono w Tabeli 3 i opisano poniżej. Odpowiedzi obserwowano w czasie pierwszej oceny (4. tydzień) po pierwszym podaniu golimumabu.

W badaniu GO-FORWARD wśród 89 zrandomizowanych pacjentów otrzymujących golimumab 50 mg + MTX, w 104. tygodniu 48 pacjentów było nadal leczonych. Wśród nich u 40, 33 i 24 pacjentów wystąpiła w 104 tygodniu odpowiedź na leczenie odpowiednio ACR 20/50/70. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, obserwowano podobne wskaźniki odpowiedzi ACR 20/50/70 od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

W badaniu GO-AFTER odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR był większy u pacjentów otrzymujących golimumab niż u pacjentów otrzymujących placebo, niezależnie od powodów przerwania wcześniejszej terapii antagonistami TNF.

Tabela 3
Najważniejsze wyniki skuteczności z kontrolowanych części badań GO-FORWARD, GO-AFTER i GO-BEFORE.

	Badanie GO-FORWARD Aktywne RZS mimo leczenia metotreksatem		Badanie GO-AFTER Aktywne RZS, wcześniej leczone jednym lub wieloma antagonistami TNF		Badanie GO-BEFORE Czynne reumatoidalne zapalenie stawów, brak wcześniejszego leczenia MTX	
	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów						
ACR 20						
Tydzień 14	**33%**	**55%***	**18%**	**35%***	NA	NA
Tydzień 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Tydzień 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Tydzień 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Tydzień 24	14%	37%*	4%	16%*	**29%**	**40%**
Tydzień 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Tydzień 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Tydzień 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Tydzień 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

[a] n liczba zrandomizowanych pacjentów, faktyczna liczba pacjentów ważna dla każdego punktu końcowego może być różna dla różnych punktów czasowych
* $p \leq 0,001$
NA: Nie dotyczy

W badaniu GO-BEFORE analiza pierwotna pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów (ACR50, połączone grupy otrzymujące golimumab 50 i 100 mg + MTX względem monoterapii MTX) w 24. tygodniu nie była statystycznie znamienna (p = 0,053). W 52. tygodniu w populacji całkowitej odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR w grupie przyjmującej golimumab 50 mg + MTX był na ogół wyższy, lecz nie znamiennie różny w porównaniu do grupy przyjmującej MTX w monoterapii (patrz Tabela 3). Dodatkowe analizy przeprowadzono w podgrupach reprezentatywnych dla wskazanej docelowej populacji pacjentów z ciężkim czynnym i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. We wskazanej populacji docelowej wykazano lepsze rezultaty leczenia golimumabem 50 mg + MTX względem MTX w monoterapii w porównaniu do populacji całkowitej.

W badaniach GO-FORWARD i GO-AFTER odpowiedzi znaczące klinicznie i istotne statystycznie w skali aktywności choroby (DAS)28 stwierdzono w każdym określonym wcześniej punkcie czasowym – w 14. i 24. tygodniu ($p \leq 0,001$). Wśród zrandomizowanych pacjentów, otrzymujących golimumab od początku badania, odpowiedź w skali DAS28 utrzymywała się do 104. tygodnia. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, odpowiedzi w skali DAS28 były podobne od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

W badaniu GO-BEFORE zmierzono dużą odpowiedź kliniczną zdefiniowaną jako utrzymywanie się odpowiedzi ACR 70 przez 6 miesięcy. W 52. tygodniu dużą odpowiedź kliniczną uzyskało 15% pacjentów z grupy przyjmującej GOBIVAZ 50 mg + MTX w porównaniu z 7% pacjentów z grupy placebo + MTX (p = 0,018). Spośród 159 pacjentów przydzielonych do grupy przyjmującej golimumab

50 mg + MTX, w 104. tygodniu 96 pacjentów było wciąż leczonych. Spośród tych pacjentów, odpowiednio 85, 66 i 53 pacjentów uzyskało ACR 20/50/70 w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, obserwowano podobne wskaźniki odpowiedzi ACR 20/50/70 od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu GO-BEFORE oceniono uszkodzenia strukturalne na podstawie zmiany wyniku vdH-S w stosunku do stanu przed leczeniem. Jest to złożony wskaźnik zniszczeń strukturalnych, który radiologicznie ocenia liczbę i wielkość nadżerek w stawach oraz zwężenie szpary stawowej w dłoniach/nadgarstkach i stopach. Najważniejsze wyniki dla golimumabu w dawce 50 mg w 52. tygodniu są przedstawione w Tabeli 4.

Liczba pacjentów, u których nie wystąpiły nowe nadżerki lub u których zmiana całkowitego wyniku vdH-S ≤ 0 w stosunku do stanu przed leczeniem, była znamiennie wyższa w grupie przyjmującej golimumab niż w grupie kontrolnej (p = 0,003). Zmiany radiologiczne obserwowane w 52. tygodniu utrzymały się do 104. tygodnia. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, zmiany radiologiczne były podobne od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Tabela 4
Średnie zmiany radiologiczne (SD) w całkowitym wyniku vdH-S w 52. tygodniu w stosunku do stanu przed leczeniem w całej populacji badania GO-BEFORE

	Placebo + MTX	**Golimumab 50 mg + MTX**
n [a]	**160**	**159**
Wynik całkowity		
Stan przed leczeniem	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Wskaźnik nadżerek		
Stan przed leczeniem	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Wskaźnik zwężenia szpary stawowej		
Stan przed leczeniem	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

[a] n liczba zrandomizowanych pacjentów
* p = 0,015
** p = 0,044

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze zdrowiem

Sprawność fizyczna i niepełnosprawność zostały ocenione jako osobny punkt końcowy w badaniach GO-FORWARD i GO-AFTER za pomocą indeksu niepełnosprawności HAQ DI. W badaniach tych, golimumab wykazał klinicznie znamienną i istotną statystycznie poprawę indeksu HAQ DI od stanu z rozpoczęcia badania w porównaniu z grupą kontrolną w 24. tygodniu. Wśród zrandomizowanych pacjentów otrzymujących golimumab od początku badania, poprawa indeksu HAQ DI utrzymywała się w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, poprawa indeksu HAQ DI była podobna od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

W badaniu GO-FORWARD wykazano klinicznie znamienną i statystycznie istotną poprawę w jakości życia związanej ze zdrowiem wyrażoną w punktacji składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 u pacjentów leczonych golimumabem względem grupy kontrolnej w 24. tygodniu. Wśród zrandomizowanych pacjentów otrzymujących golimumab od początku badania, poprawa w punktacji składowej fizycznej SF-36 utrzymywała się w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, poprawa w punktacji składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 była podobna od 104. tygodnia do 256. tygodnia. W badaniach GO-FORWARD i GO-AFTER,

zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w przypadku zmęczenia, wyrażoną w skali zmęczenia oceny czynnościowej choroby przewlekłej (FACIT-F).

Łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych
Bezpieczeństwo i skuteczność golimumabu zostało ocenione w wieloośrodkowym, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu (GO-REVEAL) u 405 dorosłych pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów (≥ 3 opuchnięte stawy i ≥ 3 bolesne stawy) pomimo leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID) i lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD). Pacjenci w tym badaniu mieli trwające od przynajmniej 6 miesięcy łuszczycowe zapalenie stawów oraz przynajmniej łagodną łuszczycę. Do badania zakwalifikowano pacjentów z każdym z podtypów łuszczycowego zapalenia stawów, włączając zapalenie wielostawowe bez guzków reumatoidalnych (43%), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych (30%), zapalenie stawów międzypaliczkowych dalszych (15%), zesztywniające zapalnie stawów kręgosłupa z zapaleniem stawów obwodowych (11%), oraz okaleczające zapalenie stawów (1%). Wykluczono pacjentów wcześniej leczonych antagonistami TNF. Golimumab lub placebo były podawane podskórnie co 4 tygodnie. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących placebo, golimumab w dawce 50 mg, lub golimumab w dawce 100 mg. Po 24. tygodniu pacjenci przyjmujący placebo przeszli na leczenie golimumabem w dawce 50 mg. W 52. tygodniu pacjenci rozpoczęli otwarte, długoterminowe badanie, będące kontynuacją leczenia. Około 48% pacjentów kontynuowało leczenie stałymi dawkami metotreksatu (≤ 25 mg/tydzień). Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi były odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR w 14. tygodniu oraz zmiana wyniku łuszczycowego zapalenia stawów w skali vdH-S w 24. tygodniu w stosunku do stanu przed leczeniem.

Ogółem nie obserwowano klinicznie znamiennych różnic pod względem skuteczności pomiędzy schematem dawkowania golimumabu 50 mg i 100 mg do 104. tygodnia. Zgodnie z planem badania, pacjenci uczestniczący w długoterminowym przedłużonym badaniu mogli mieć zmienianą dawkę golimumabu między 50 mg a 100 mg, wedle uznania lekarza prowadzącego badanie.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe
Najważniejsze wyniki dla dawki 50 mg po 14. i 24. tygodniu zebrano w Tabeli 5 i opisano poniżej.

Tabela 5
Najważniejsze wyniki skuteczności w badaniu GO-REVEAL

	Placebo	golimumab 50 mg*
n[a]	113	146
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów		
ACR 20		
Tydzień 14	**9%**	**51%**
Tydzień 24	12%	52%
ACR 50		
Tydzień 14	2%	30%
Tydzień 24	4%	32%
ACR 70		
Tydzień 14	1%	12%
Tydzień 24	1%	19%
PASI[b] 75[c]		
Tydzień 14	3%	40%
Tydzień 24	1%	56%

* p < 0,05 dla wszystkich porównań;
[a] n liczba zrandomizowanych pacjentów, faktyczna liczba pacjentów ważna dla każdego punktu końcowego może być różna dla różnych punktów czasowych
[b] Wskaźnik nasilenia Zmian Łuszczycowych
[c] Na podstawie wyników grupy pacjentów z ≥ 3% zmienionej chorobowo powierzchni ciała na początku badania, 79 pacjentów (69,9%) w grupie placebo i 109 pacjentów (74,3%) w grupie

otrzymującej golimumab 50 mg.

Odpowiedzi zaobserwowano w czasie pierwszej oceny (4. tydzień) po pierwszym podaniu golimumabu. Podobne odpowiedzi ACR 20 w 14. tygodniu zaobserwowano u pacjentów z podtypami łuszczycowego zapalenia stawów obejmującymi zapalenie wielostawowe bez guzków reumatoidalnych oraz asymetryczne zapalenie stawów obwodowych. Liczba pacjentów z innymi podtypami łuszczycowego zapalenia stawów była za mała, aby umożliwić znaczącą ocenę. Odpowiedzi zaobserwowane w grupach leczonych golimumabem były podobne u pacjentów otrzymujących lub nieotrzymujących równocześnie metotreksat. Spośród 146 zrandomizowanych pacjentów przyjmujących golimumab 50 mg, 70 pacjentów kontynuowało leczenie w 104. tygodniu. Spośród tych 70 pacjentów, odpowiednio u 64, 46 i 31 występowała odpowiednio odpowiedź ACR 20/50/70. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, obserwowano podobne wskaźniki odpowiedzi ACR 20/50/70 od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Statystycznie istotne odpowiedzi w skali DAS28 zaobserwowano również w 14. i 24. tygodniu ($p < 0,05$).

W 24. tygodniu u pacjentów leczonych golimumabem zaobserwowano poprawę parametrów czynności obwodowej związanej z łuszczycowym zapaleniem stawów (np. liczba opuchniętych stawów, liczba bolesnych/tkliwych stawów, zapalenie palców i zapalenie przyczepów ścięgnistych). Leczenie golimumabem dawało znaczącą poprawę w sprawności fizycznej ocenianej indeksem HAQ DI, jak również znaczącą poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem wyrażoną w sumarycznych wynikach fizycznej i umysłowej składowej kwestionariusza SF-36. Wśród pacjentów, którzy kontynuowali leczenie golimumabem, do którego zostali zrandomizowani na początku badania, odpowiedzi w skali DAS28 i HAQ DI utrzymywały się w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, odpowiedzi w skali DAS28 i HAQ DI były podobne od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Odpowiedź radiologiczna
Uszkodzenia strukturalne zarówno w dłoniach jak i stopach oceniano radiologicznie jako zmianę w skali vdH-S w porównaniu do stanu wyjściowego, zmodyfikowanej dla łuszczycowego zapalenia stawów poprzez dodanie stawów międzypaliczkowych dalszych (DIP).

Leczenie golimumabem 50 mg spowalniało postęp uszkodzenia stawów obwodowych w porównaniu do leczenia placebo w 24. tygodniu, mierzone jako zmiana zmodyfikowanej całkowitej oceny vdH-S w porównaniu ze stanem wyjściowym (średnia ± SD wynosiła 0,27 ± 1,3 w grupie placebo w porównaniu do -0,16 ± 1,3 w grupie golimumabu; $p = 0,011$). Spośród 146 pacjentów, których zrandomizowano do grupy otrzymującej golimumab 50 mg, w 52. tygodniu dane RTG były dostępne dla 126 pacjentów, spośród których u 77% nie stwierdzono żadnego postępu w porównaniu do stanu wyjściowego. W 104. tygodniu dane RTG były dostępne dla 114 pacjentów, z których u 77% nie stwierdzono żadnego postępu w porównaniu ze stanem wyjściowym. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, u podobnego odsetka pacjentów nie stwierdzono postępu choroby w porównaniu ze stanem wyjściowym a 104. tygodniem i 256. tygodniem.

Spondyloartropatia osiowa u dorosłych
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa u dorosłych
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność golimumabu było oceniane w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą z grupą kontrolną otrzymującą placebo (GO-RAISE) z udziałem 356 dorosłych pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (zdefiniowanym jako wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath (BASDAI) ≥ 4, oraz punktację wg wizualnej skali analogowej (VAS) dla ogólnego bólu pleców ≥ 4, na skali 0 do 10 cm. Pacjenci zakwalifikowani do tego badania mieli czynną postać choroby pomimo obecnego lub wcześniejszego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID) lub lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) i nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNF. Golimumab lub placebo były podawane podskórnie co 4 tygodnie. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących placebo, golimumab w dawce 50 mg lub golimumab w dawce 100 mg. Pacjentom zezwolono na kontynuowanie równoczesnego leczenia

lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (metotreksat, sulfasalazyna, hydroksychlorochina). Pierwotny punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) 20 w 14. tygodniu. Dane dotyczące skuteczności w grupie kontrolnej otrzymującej placebo były zbierane i analizowane do 24. tygodnia włącznie.

Najważniejsze wyniki dla dawki 50 mg zebrano w Tabeli 6 i opisano poniżej. Ogólnie nie zaobserwowano żadnych klinicznie znamiennych różnic w wartościach skuteczności między schematem dawkowania golimumabu 50 mg i 100 mg do 24. tygodnia. Zgodnie z planem badania, pacjenci uczestniczący w długoterminowym przedłużonym badaniu mogli mieć zmienianą dawkę golimumabu między 50 mg a 100 mg, wedle uznania lekarza prowadzącego badanie.

Tabela 6
Najważniejsze wyniki skuteczności w badaniu GO-RAISE.

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n[a]	78	138
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów		
ASAS 20		
Tydzień 14	**22%**	**59%**
Tydzień 24	23%	56%
ASAS 40		
Tydzień 14	15%	45%
Tydzień 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Tydzień 14	8%	50%
Tydzień 24	13%	49%

* $p \leq 0{,}001$ dla wszystkich porównań

[a] n liczba zrandomizowanych pacjentów, faktyczna liczba pacjentów ważna dla każdego punktu końcowego może być różna dla różnych punktów czasowych

Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS 20 i ASAS 40 był podobny od 24. tygodnia do 256. tygodnia. Statystycznie istotne odpowiedzi w BASDAI 50, 70, i 90 ($p \leq 0{,}017$) odnotowano również w 14. i 24. tygodniu. Poprawę w podstawowych objawach choroby zaobserwowano w czasie pierwszej oceny (4. tydzień) po pierwszym podaniu golimumabu. Utrzymała się ona do 24. tygodnia włącznie. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, podobne wskaźniki zmiany BASDAI w porównaniu ze stanem wyjściowym obserwowano od 24. tygodnia do 256. tygodnia. U pacjentów odnotowano trwałą skuteczność niezależnie od leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) (metotreksat, sulfasalazyna i (lub) hydroksychlorochina), statusu antygenu HLA-B27, lub wyjściowych stężeń CRP, ocenionych na podstawie odpowiedzi ASAS 20 w 14. tygodniu.

Podawanie golimumabu doprowadziło do znacznej poprawy sprawności fizycznej ocenianej na podstawie zmian wartości wyjściowych w BASFI w 14. i 24. tygodniu. Jakość życia związana ze zdrowiem wyrażona wynikiem fizycznej składowej kwestionariusza SF-36 również uległa znaczącej poprawie w 14. i 24. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, poprawa sprawności fizycznej i jakości życia związanej ze zdrowiem była podobna od 24. tygodnia do 256. tygodnia.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych u dorosłych

Badanie GO-AHEAD

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność golimumabu oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i z grupą kontrolną otrzymującą placebo

(GO-AHEAD) z udziałem 197 dorosłych pacjentów z ciężką, czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (definiowanych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS osiowej spondyloartropatii, ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa). U pacjentów włączonych do tego badania występowała czynna postać choroby (definiowana jako BASDAI ≥ 4 oraz punktacja według wizualnej skali analogowej (VAS) dla ogólnego bólu pleców ≥ 4, każdy z nich na skali 0–10 cm) pomimo obecnego lub wcześniejszego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID) i którzy wcześniej nie byli leczeni lekami biologicznymi, w tym antagonistami TNF. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej placebo lub golimumab w dawce 50 mg podawany podskórnie co 4 tygodnie. W 16. tygodniu pacjenci przeszli do otwartego okresu badania, w którym wszyscy pacjenci otrzymali golimumab w dawce 50 mg podawany podskórnie co 4 tygodnie do 48. tygodnia, ocenę skuteczności leczenia przeprowadzono w 52. tygodniu, a okres obserwacji bezpieczeństwa stosowania trwał do 60. tygodnia. Około 93% pacjentów, którzy otrzymali golimumab na początku przedłużenia badania metodą otwartej próby (16. tydzień) pozostało w grupie leczonej do końca trwania badania (52. tydzień). Analizy przeprowadzono w populacjach wszystkich pacjentów poddanych leczeniu (ang. AT, *All Treated*, N = 197) oraz takich, w których wystąpiły obiektywne objawy stanu zapalnego (ang. OSI, *Objective signs of inflammation*, N = 158, zdefiniowane poprzez podwyższone stężenie CRP i (lub) objawy zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI w punkcie początkowym). Dane dotyczące skuteczności w grupie kontrolnej otrzymującej placebo były zbierane i analizowane do 16. tygodnia. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których osiągnięto ASAS 20 w 16. tygodniu. Najważniejsze wyniki przedstawiono w Tabeli 7 i opisano poniżej.

Tabela 7
Najważniejsze wyniki skuteczności w badaniu GO-AHEAD w 16. tygodniu

Poprawa w zakresie objawów przedmiotowych i podmiotowych				
	Populacja wszystkich pacjentów leczonych (AT)		Populacja, w której występują obiektywne objawy stanu zapalnego (OSI)	
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n[a]	100	97	80	78
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS częściowa remisja	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C [b] < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Hamowanie stanu zapalnego w stawach krzyżowo-biodrowych mierzone za pomocą MRI				
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n[c]	87	74	69	61
Średnia zmiana SPARCC[d] MRI Punktacja dla stawów krzyżowo-biodrowych	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

[a] n liczba pacjentów randomizowanych i leczonych
[b] Indeks aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, białko C-reaktywne (ang. ASDAS-C, *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 liczba pacjentów w punkcie początkowym i w 16. tygodniu, dane z badania MRI
[d] SPARCC (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)
** p < 0,0001 dla porównania golimumabu i placebo
* p < 0,05 dla porównania golimumabu i placebo

Statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej, czynnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych wykazano u pacjentów leczonych

golimumabem w dawce 50 mg w porównaniu z placebo w 16. tygodniu (Tabela 7). Poprawę obserwowano przy pierwszej ocenie (4. tydzień) po podaniu początkowej dawki golimumabu. Punktacja według kryteriów SPARCC, mierzona na podstawie wyników badania MRI, wykazała statystycznie istotne zmniejszenie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg w porównaniu z placebo w 16. tygodniu (Tabela 7). Ból oceniany w skali ogólnego bólu pleców i nocnego bólu pleców (ang. *Total Back Pain and Nocturnal Back Pain*) oraz aktywność choroby mierzona w skali ASDAC-C również wykazały statystycznie istotną poprawę między punktem początkowym a 16. tygodniem u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$).

Statystycznie istotną poprawę ruchomości kręgosłupa ocenianą według skali BASMI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) oraz sprawności fizycznej ocenianej według skali BASFI wykazano u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$). U pacjentów leczonych golimumabem wystąpiła bardziej istotna poprawa jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej według skali ASQoL, EQ-5D oraz fizycznych i psychicznych składników skali SF-36 oraz istotnie większa poprawa wydajności pracy oceniana na podstawie znacznego zmniejszenia upośledzenia zdolności do pracy i aktywności według kwestionariusza WPAI, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo.

Dla wszystkich punktów końcowych opisanych powyżej statystycznie istotne wyniki uzyskano również w populacji OSI w 16. tygodniu.

Zarówno w populacji AT, jak i w populacji OSI, poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych, ruchomości kręgosłupa, sprawności fizycznej, jakości życia oraz produktywności zaobserwowana w 16. tygodniu u pacjentów leczonych golimumabem 50 mg utrzymywała się u pacjentów kontynuujących udział w badaniu w 52. tygodniu.

Badanie GO-BACK

Skuteczność i bezpieczeństwo kontynuacji leczenia golimumabem (pełna lub zredukowana częstość dawkowania) w porównaniu z przerwaniem leczenia oceniono u dorosłych pacjentów (w wieku 18 - 45 lat) z czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (ang. nr-axSpA), u których wykazano trwałą remisję trwającego 10 miesięcy comiesięcznego leczenia golimumabem metodą otwartej próby (GO-BACK). Kwalifikujący się pacjenci (którzy uzyskali odpowiedź kliniczną do 4. miesiąca i status choroby nieaktywnej (ASDAS < 1,3) zarówno w 7. jak i 10. miesiącu) rozpoczynający fazę przerwania w badaniu z podwójnie ślepą próbą zostali losowo przydzieleni do kontynuowania comiesięcznego leczenia golimumabem (pełny schemat leczenia, N = 63), leczenia golimumabem podawanego co 2 miesiące (zredukowany schemat leczenia, N = 63) lub comiesięcznego leczenia placebo (przerwanie leczenia, N = 62) do około 12 miesięcy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów bez zaostrzenia aktywności choroby. Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie, tj. mieli ASDAS zebrany w 2 kolejnych ocenach, z których obie wykazały albo wynik bezwzględny ≥ 2,1 albo wzrost o ≥ 1,1 po przerwaniu w stosunku do 10. miesiąca (koniec okresu metody otwartej próby), ponownie rozpoczynali comiesięczne podawanie golimumabu w fazie ponownego leczenia prowadzonego metodą otwartej próby w celu scharakteryzowania odpowiedzi klinicznej.

Odpowiedź kliniczna po przerwaniu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby
Wśród 188 pacjentów z chorobą nieaktywną, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, znamiennie ($p < 0,001$) większy odsetek pacjentów nie miał zaostrzenia choroby przy kontynuacji leczenia golimumabem ze schematem obejmującym pełne leczenie (84,1%), lub zredukowane leczenie (68,3%) w porównaniu z przerwaniem leczenia (33,9%) (Tabela 8).

Tabela 8
Analiza odsetka uczestników bez zaostrzenia[a]
Pełny zestaw analiz populacji (Okres 2 – metoda podwójnie ślepej próby)

			Różnica w % w porównaniu z placebo

Leczenie	n/N	%	Szacowana wartość (95% CI)[b]	Wartość p[b]
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

Pełny zestaw analiz obejmuje wszystkich przydzielonych losowo uczestników, którzy osiągnęli status choroby nieaktywnej w okresie 1 i otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu prowadzonym metodą ślepej próby.

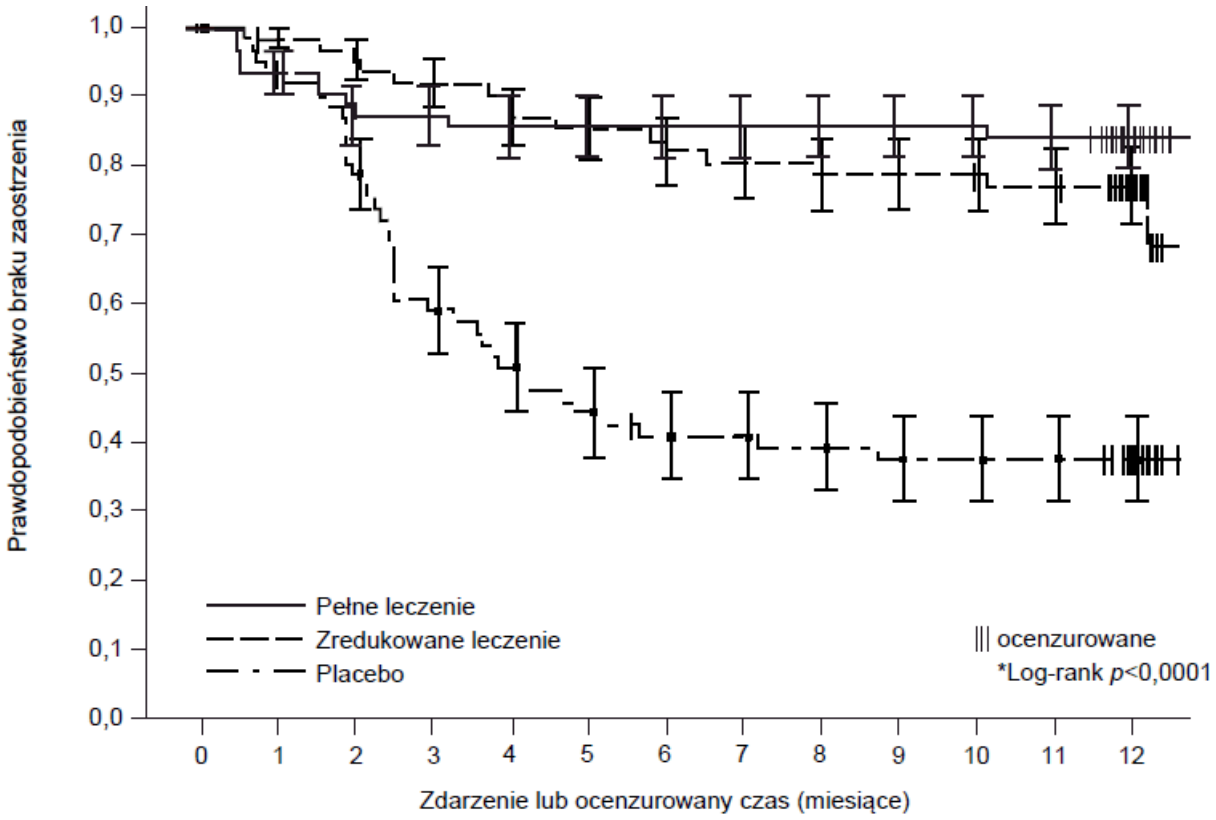
[a] Zdefiniowany jako ASDAS podczas 2 kolejnych wizyt, w których obie wykazują wynik bezwzględny wynoszący ≥ 2,1 lub wzrost o ≥ 1,1 po odstawieniu w stosunku do 10. miesiąca (wizyta 23.).

[b] Odsetek błędu typu I w wielokrotnych porównaniach leczenia (GLM SC QMT w porównaniu z placebo oraz GLM SC Q2MT w porównaniu z placebo) był kontrolowany przy użyciu sekwecyjnej (stopniowej) procedury testowania. Wyprowadzone na podstawie stratyfikowanej metody Miettinena i Nurminena ze stężeniem CRP (> 6 mg/l lub ≤ 6 mg/l) jako czynnik stratyfikacji.

Uczestnicy, którzy przerwali okres 2 przedwcześnie i przed „zaostrzeniem", będą liczeni jako posiadający „zaostrzenie". N = całkowita liczba uczestników; n = liczba uczestników bez zaostrzenia; GLM = golimumab;
SC = podanie podskórne, QMT = dawkowanie co miesiąc; Q2MT = dawkowanie co drugi miesiąc.

Różnicę w czasie do pierwszego zaostrzenia pomiędzy grupą przerywającą leczenie a którąkolwiek z grup leczonych golimumabem przedstawiono na Wykres 1 (log-rank p < 0,0001 dla każdego porównania). W grupie placebo, zaostrzenia rozpoczęły się około 2 miesiące po odstawieniu golimumabu, przy czym większość zaostrzeń wystąpiła w ciągu 4 miesięcy od przerwania leczenia (Wykres 1).

Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera analizy czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia



Uczestnicy z ryzykiem

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

*Punkt końcowy nie został skorygowany o wielokrotność. Stratyfikowany według poziomu CRP (> 6 mg/l lub ≤ 6 mg/l). Zaostrzenie zdefiniowano jako ASDAS podczas 2 kolejnych wizyt, w których obie wykazywały wynik bezwzględny wynoszący ≥ 2,1 lub wzrost o ≥ 1,1 po odstawieniu w stosunku do 10. miesiąca (wizyta 23.). Uczestnicy, u których nie doszło do zaostrzenia, zostali ocenzurowani w czasie przerwania lub w 13. miesiącu leczenia metodą podwójnie ślepej próby w okresie 2. Początek okresu 2. reprezentuje dzień 1 analizy Kaplana-Meiera dla pełnego zestawu analiz.

Odpowiedź kliniczna na ponowne leczenie zaostrzenia choroby
Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako poprawę BASDAI o ≥ 2 lub ≥ 50% w stosunku do średniej z 2 kolejnych wyników BASDAI przypisanych do zaostrzenia choroby. Spośród 53 uczestników stosujących schematy zredukowanego dawkowania lub przerwania leczenia, u których potwierdzono zaostrzenie choroby, 51 (96,2%) uzyskało odpowiedź kliniczną na golimumab w ciągu pierwszych 3 miesięcy ponownego leczenia, chociaż mniej pacjentów (71,7%) było w stanie utrzymać ją przez całe 3 miesiące.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych
Skuteczność działania golimumabu oceniano u dorosłych pacjentów w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo.

W badaniu dotyczącym leczenia indukującego (PURSUIT-Induction) oceniano pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wskaźnik Mayo od 6 do 12; ocena endoskopowa ≥ 2), którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe lub nietolerują takiego leczenia, albo z chorobą kortykosteroido-zależną. W części badania dotyczącej potwierdzenia dawki, 761 pacjentów randomizowano do grup otrzymujących golimumab podawany podskórnie w dawce 400 mg w tygodniu 0 i w dawce 200 mg w tygodniu 2, golimumab podawany podskórnie w dawce 200 mg w tygodniu 0 i 100 mg w tygodniu 2 albo grupy otrzymującej placebo podawane podskórnie w tygodniu 0 i 2. Dozwolone było przyjmowanie jednocześnie doustnie aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących w stałych dawkach. W tym

badaniu skuteczność golimumabu oceniano do 6 tygodnia.

Wyniki badania dotyczącego leczenia podtrzymującego (PURSUIT-Maintenance) opierały się na ocenie 456 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na wcześniejsze leczenie indukujące golimumabem. Pacjentów randomizowano do grup otrzymujących golimumab w dawce 50 mg, golimumab w dawce 100 mg lub placebo. We wszystkich grupach produkty podawane były podskórnie raz na 4 tygodnie. Dozwolone było przyjmowanie jednocześnie doustnie aminosalicylanów i (lub) leków immunomodulujących w stałych dawkach. Na początku badania dotyczącego leczenia podtrzymującego dawki kortykosteroidów miały być stopniowo zmniejszane. W tym badaniu skuteczność golimumabu oceniano do 54. tygodnia.

U pacjentów, którzy ukończyli badanie dotyczące leczenia podtrzymującego do 54. tygodnia kontynuujących leczenie w przedłużonej fazie badania, skuteczność leczenia oceniano do 216. tygodnia. Ocena skuteczności w przedłużonej fazie badania była oparta na zmianie stosowania kortykosteroidów, całkowitej ocenie aktywności choroby wg lekarza (ang. PGA, *Physician's Global Assessment*), poprawie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza oceny choroby zapalnej jelit (ang. IBDQ, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Tabela 9
Najważniejsze wyniki oceny skuteczności w badaniach PURSUIT - Induction i PURSUIT - Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	**Golimumab 200/100 mg** N = 253	
Procent pacjentów			
Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź kliniczną w 6. tygodniu[a]	30%	51%**	
Pacjenci, u których stwierdzono remisję kliniczną w 6. tygodniu[b]	6%	18%**	
Pacjenci, u których stwierdzono wygojenie zmian śluzówkowych w 6. tygodniu[c]	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo[d] N = 154	**Golimumab 50 mg** N = 151	**Golimumab 100 mg** N = 151
Procent pacjentów			
Utrzymywanie się odpowiedzi (Pacjenci, u których odpowiedź kliniczna utrzymywała się do 54. tygodnia)[e]	31%	47%*	50%**
Trwała remisja (Pacjenci, u których remisję kliniczną stwierdzono zarówno w 30., jak i w 54. tygodniu)[f]	16%	23%[g]	28%*

N = Liczba pacjentów
** $p \leq 0,001$
* $p \leq 0,01$

[a] Zdefiniowaną jako zmniejszenie punktacji w skali Mayo o ≥ 30% i ≥ 3 punkty w stosunku do wyniku wyjściowego, z jednoczesnym zmniejszeniem wyniku w podskali dotyczącej oceny krwawienia z odbytu o ≥ 1 albo z wynikiem w podskali oceny krwawienia z odbytu wynoszącym 0 lub 1 punkt.

[b] Zdefiniowaną jako wynik w skali Mayo wynoszący ≤ 2 punkty, przy czym żaden wynik w poszczególnych podskalach nie mógł wynieść > 1 punkt

[c] Zdefiniowaną jako 0 lub 1 punkt w podskali skali Mayo dotyczącej badań endoskopowych.

[d] Tylko leczenie indukujące golimumabem.

[e] Co 4 tygodnie u pacjentów oceniano aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego na podstawie częściowego wyniku w skali Mayo (brak odpowiedzi na leczenie potwierdzano w

badaniach endoskopowych). Dlatego u pacjenta, u którego podczas każdej oceny aż do 54. tygodnia utrzymywała się odpowiedź na leczenie, stwierdzano ciągłość odpowiedzi klinicznej.

[f] Żeby stwierdzić trwałą remisję pacjent musiał być w stanie remisji zarówno w 30., jak i w 54. tygodniu (nie można było wykazać braku odpowiedzi w żadnym punkcie czasowym aż do 54. tygodnia).

[g] W przypadku pacjentów o masie ciała mniejszej niż 80 kg, u większego odsetka osób przyjmujących dawkę 50 mg w leczeniu podtrzymującym wykazano trwałą remisję kliniczną w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo.

U większej liczby pacjentów stosujących golimumab wykazano trwałe wygojenie się zmian śluzówkowych (zarówno w 30., jak i w 54. tygodniu) w grupie leczonej dawką 50 mg (42%, nominalna wartość $p < 0,05$) i w grupie leczonej dawką 100 mg (42%, $p < 0,005$) w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (27%).

W przypadku 54% pacjentów (247/456) przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy na początku badania PURSUIT-Maintenance, odsetek osób, u których odpowiedź kliniczna utrzymywała się do 54. tygodnia i którzy w 54. tygodniu nie przyjmowali kortykosteroidów, był większy w grupie leczonej dawką 50 mg (38%, 30/78) i w grupie leczonej dawką 100 mg (30%, 25/82) niż w grupie placebo (21%, 18/87). Odsetek osób, u których do 54. tygodnia wyeliminowano z leczenia kortykosteroidy, był większy w grupie leczonej dawką 50 mg (41%, 32/78) i w grupie leczonej dawką 100 mg (33%, 27/82) niż w grupie placebo (22%, 19/87). Wśród pacjentów, którzy zostali włączeni do przedłużonej fazy badania, odsetek pacjentów, którzy nie przyjmowali kortykosteroidów utrzymywał się na ogół do 216. tygodnia.

Pacjentom, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej w 6. tygodniu badań dotyczących leczenia indukującego (PURSUIT-Induction), podawano golimumab w dawce 100 mg co 4 tygodnie podczas badania dotyczącego leczenia podtrzymującego (PURSUIT-Maintenance).
W 14. tygodniu odpowiedź uzyskano u 28% pacjentów. Definiowano ją jako wynik w częściowej skali Mayo (spadek o ≥ 3 punkty w porównaniu z wynikiem uzyskanym na początku leczenia indukującego). W 54. tygodniu wyniki kliniczne obserwowane u tych pacjentów były porównywalne do tych zgłaszanych u pacjentów, u których odpowiedź kliniczną uzyskano w 6. tygodniu.

Leczenie golimumabem doprowadziło w 6. tygodniu do istotnej poprawy jakości życia ocenianej na podstawie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniku uzyskanego we właściwym dla choroby kwestionariuszu IBDQ (*inflammatory bowel disease questionnaire* – kwestionariusz oceny nieswoistego zapalenia jelit). W przypadku pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące golimumabem poprawa jakości życia oceniana na podstawie kwestionariusza IBDQ utrzymywała się do 54. tygodnia.

Około 63% pacjentów otrzymujących golimumab na początku przedłużonej fazy badania (56. tydzień), kontynuowało leczenie do zakończenia badania (przyjęcie ostatniej dawki golimumabu w 212. tygodniu).

Dzieci i młodzież

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność golimumabu oceniono w randomizowanym badaniu (GO-KIDS) dotyczącym odstawiania produktu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną placebo w grupie 173 dzieci (w wieku od 2 do 17 lat) z aktywną postacią pJIA z zajęciem co najmniej 5 stawów oraz niedostateczną odpowiedzią na stosowanie metotreksatu. Do badania włączono dzieci z JIA o przebiegu z zajęciem wielu stawów (z obecnością czynnika reumatoidalnego lub bez obecności czynnika reumatoidalnego, rozszerzające się zapalenie kilku stawów, młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów lub układowe JIA bez aktualnie występujących objawów ogólnoustrojowych). Mediana liczby zajętych stawów na początku badania wynosiła 12, a mediana CRP – 0,17 mg/dl.

Pierwszą część badania stanowiła 16-tygodniowa faza otwarta, podczas której 173 włączonych do

badania dzieci otrzymywało golimumab w dawce 30 mg/m^2 (maksymalnie 50 mg) podskórnie co 4 tygodnie oraz metotreksat. 154 dzieci, które w tygodniu 16. uzyskały odpowiedź ACR Ped 30 (ang. ACR, *American College of Rheumatology*) włączono do fazy drugiej badania. Była to randomizowana faza odstawiania produktu, podczas której dzieciom podawano co 4 tygodnie produkt Simponi w dawce 30 mg/m^2 (maksymalnie 50 mg) w skojarzeniu z metotreksatem albo placebo w skojarzeniu z metotreksatem. W przypadku zaostrzenia choroby dzieciom podawano golimumab w dawce 30 mg/m^2 (maksymalnie 50 mg) w skojarzeniu z metotreksatem. W tygodniu 48. dzieci wkraczały do długoterminowej fazy kontynuacyjnej.

W tym badaniu dzieci uzyskały odpowiedzi ACR Ped 30, 50, 70 i 90 od 4 tygodnia.

W tygodniu 16., 87% dzieci uzyskało odpowiedź na leczenie ACR Ped 30, a 79%, 66% i 36% dzieci odpowiednio, odpowiedzi ACR Ped 50, ACR Ped 70 i ACR Ped 90. W tygodniu 16. u 34% dzieci stwierdzono chorobę nieaktywną zdefiniowaną jako obecność wszystkich z wymienionych składowych: brak stawów zajętych aktywnym stanem zapalnym, brak gorączki, wysypki, zapalenia błon surowiczych, powiększenia śledziony, powiększenia wątroby lub uogólnionej limfadenopatii wywołanej przez JIA, brak aktywnego zapalenia błony naczyniowej oka, prawidłowa wartość OB (< 20 mm/h) lub CRP (< 1,0 mg/dl), wynik ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza (≤ 5 mm w skali VAS), czas trwania sztywności porannej < 15 minut.

W tygodniu 16. wszystkie składowe odpowiedzi na leczenie według skali ACR Ped uległy istotnej klinicznie poprawie w porównaniu z punktem wyjściowym (patrz Tabela 10).

Tabela 10
Poprawa w porównaniu z punktem wyjściowym w zakresie składowych ACR Ped w tygodniu 16.[a]

	Mediana odsetka poprawy
	golimumab 30 mg/m^2 n[b] = 173
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (skala VAS[c] 0-10 cm)	88%
Ogólna ocena dobrego samopoczucia przez pacjenta/rodzica (skala VAS 0-10 cm)	67%
Liczba stawów zajętych aktywnym procesem zapalnym	92%
Liczba stawów z ograniczoną ruchomością	80%
Funkcjonowanie fizyczne według kwestionariusza CHAQ[d]	50%
OB (mm/h)[e]	33%

[a] punkt wyjściowy = tydzień 0.
[b] „n" – liczba włączonych pacjentów
[c] VAS: wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*)
[d] CHAQ: kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci (ang. *Child Health Assessment Questionaire*)
[e] OB (mm/h): wskaźnik opadania erytrocytów (milimetry/godzinę)

Pierwszorzędowy punkt końcowy, odsetek dzieci uzyskujących odpowiedź na leczenie ACR Ped 30 w tygodniu 16., bez zaostrzenia w przebiegu choroby w okresie pomiędzy tygodniem 16. a tygodniem 48. nie został osiągnięty. Większość dzieci nie miało zaostrzenia w okresie pomiędzy tygodniem 16. a tygodniem 48. (odpowiednio, 59% w grupie otrzymującej golimumab w skojarzeniu z metotreksatem i 53% w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z metotreksatem; p = 0,41).

Wcześniej zaplanowane analizy w podgrupach, dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego w odniesieniu do wyjściowego CRP (≥ 1 mg/dl w porównaniu z < 1 mg/dl) wykazały większą częstość występowania zaostrzenia objawów choroby u pacjentów przyjmujących placebo w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi golimumab w skojarzeniu z metotreksatem wśród pacjentów z wyjściowym CRP ≥ 1 mg/dl (87% w porównaniu z 40%; p = 0,0068).

W tygodniu 48. 53% i 55% dzieci, odpowiednio, z grupy leczonej golimumabem w skojarzeniu z metotreksatem i grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z metotreksatem uzyskało odpowiedź ACR Ped 30, a u 40% i 28% dzieci, odpowiednio, z grupy leczonej produktem Simponi w skojarzeniu z metotreksatem i grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z metotreksatem stwierdzono chorobę nieaktywną.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży
Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania golimumabu oceniono w wieloośrodkowym, otwartym badaniu fazy III (PURSUIT 2), w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 2 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, definiowaną jako wynik w skali Mayo od 6 do 12 punktów w momencie rozpoczęcia badania oraz wynik endoskopowy ≥ 2 punktów. Dzieci, które wcześniej były leczone lekami anty-TNF-α, nie kwalifikowały się do udziału w badaniu. Większość z 69 uczestników (97,1%) otrzymywała leki związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (kortykosteroidy, immunomodulatory i(lub) 5-ASA); 52,2% uczestników otrzymywało kortykosteroidy, a 88,4% otrzymywało doustnie 5-ASA. Średni wiek uczestników wynosił 13,4 lat (zakres od 4 do 17 lat). 53,6% (37) uczestników stanowiły dziewczęta. Średnia masa ciała wynosiła 52,4 kg (zakres od 16 do 107 kg). Charakterystyka choroby w momencie rozpoczęcia badania dla całej populacji otrzymującej golimumab była reprezentatywna dla populacji dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W fazie indukcji (od tygodnia 0 do tygodnia 6) dzieci otrzymywały golimumab podskórnie w dawkach dostosowanych do masy ciała w tygodniach 0. i 2. Dzieci o masie ciała ≥ 45 kg otrzymywały stałe dawki indukcyjne wynoszące 200 mg podskórnie w tygodniu 0. i 100 mg w tygodniu 2. Dzieci o masie ciała < 45 kg otrzymywały dawki indukcyjne dostosowane do powierzchni ciała wynoszące 120 mg/m^2 podskórnie (maksymalnie 200 mg) w tygodniu 0. i 60 mg/m^2 podskórnie (maksymalnie 100 mg) w tygodniu 2. W tygodniu 6. oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia u dzieci.

W fazie leczenia podtrzymującego (od 6. do 54. tygodnia) dzieci, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna na golimumab (spadek pełnego wyniku Mayo o ≥ 30% i ≥ 3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej wraz ze spadkiem w stosunku do wartości wyjściowej w podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 lub podskali krwawienia z odbytu wynoszącej 0 lub 1 przy użyciu lokalnego odczytu dla podskali endoskopowej) nadal otrzymywały podskórnie golimumab w dawce 100 mg (dzieci o masie ciała ≥ 45 kg) lub 60 mg/m^2 (dzieci o masie ciała < 45 kg) co 4 tygodnie do 50. tygodnia. W przypadku dzieci bez odpowiedzi klinicznej w 6. tygodniu można było podać dodatkowe dawki w 6. i 10. tygodniu, a następnie w 14. tygodniu przeprowadzić ocenę odpowiedzi w celu ustalenia, czy dzieci będą kontynuowały leczenie golimumabem co 4 tygodnie do 50. tygodnia. Spośród 41 dzieci, które weszły w fazę podtrzymującą, 39 dzieci pozostało w badaniu w 54. tygodniu (uzyskało pełną ocenę skuteczności według skali Mayo).

Pierwszorzędowy punkt końcowy remisji klinicznej mierzony za pomocą skali Mayo zdefiniowano jako wynik ≤ 2 punkty w skali Mayo, przy czym żadna z poszczególnych podskal nie mogła przekraczać 1 punktu (na podstawie podskali endoskopowej skali Mayo przyznanej przez lokalnego endoskopistę). Ogółem 22 (31,9%) dzieci wykazało remisję kliniczną w 6. tygodniu. W 54. tygodniu 31,7% pacjentów, u których w 6. tygodniu wystąpiła odpowiedź kliniczna, pozostawało w remisji klinicznej.

Tabela 11
Kluczowe wyniki skuteczności z badań PURSUIT 2 – Indukcja i PURSUIT 2 – Leczenie podtrzymujące

PURSUIT 2 - Indukcja	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	**Golimumab N=69**
Osoby w remisji klinicznej według oceny w skali Mayo w 6. tygodniu[a]	22 (31,9%)
Główne drugorzędowe punkty końcowe	
Osoby wykazujące odpowiedź kliniczną w tygodniu 6.[b]	39 (56,5%)

Osoby z endoskopowym wygojeniem w tygodniu 6.[c]	28 (40,6%)
PURSUIT 2 – Leczenie podtrzymujące	
Główne drugorzędowe punkty końcowe	**Golimumab N=41**
Osoby w remisji klinicznej w 54. tygodniu według oceny w skali Mayo[a,e]	13 (31,7%)
Osoby z endoskopowym wygojeniem w tygodniu 54.[c]	15 (36,6%)
Osoby w remisji klinicznej w 54. tygodniu według oceny w skali Mayo, wśród uczestników, którzy są w remisji klinicznej w tygodniu. 6.[a,d,e]	12 (54,5%)

N = liczba pacjentów

[a] Remisja kliniczna jest definiowana jako wynik w skali Mayo ≤ 2 punkty, przy czym żaden z poszczególnych wyników cząstkowych nie może przekraczać 1 punktu.

[b] Odpowiedź kliniczna jest definiowana jako spadek wyniku w skali Mayo o ≥30% i ≥3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, wraz ze spadkiem wyniku w podskali krwawienia z odbytu o ≥1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub wynikiem w podskali krwawienia z odbytu wynoszącym 0 lub 1.

[c] Wyleczenie endoskopowe definiuje się jako wynik endoskopii wynoszący 0 lub 1 na podstawie endoskopii lokalnej.

[d] Mianownikiem są pacjenci, u których w 6. tygodniu nastąpiła remisja kliniczna.

[e] Osoby, u których brakowało wyników endoskopii w 54. tygodniu, uznano za niebędące w remisji klinicznej.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwko golimumabowi mogą wytwarzać się w trakcie leczenia golimumabem. Tworzenie się przeciwciał przeciwko golimumabowi może wiązać się ze zmniejszeniem ogólnoustrojowej ekspozycji na golimumab, jednak nie zaobserwowano jednoznacznego związku pomiędzy rozwojem przeciwciał a skutecznością leczenia. Obecność przeciwciał przeciwko golimumabowi może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki golimumabu zdrowym ochotnikom lub pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów, średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (T_{max}) wynosił od 2 do 6 dni. Po podskórnym wstrzyknięciu dawki 50 mg golimumabu zdrowym ochotnikom, średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) ± odchylenie standardowe wyniosło 3,1 ± 1,4 µg/ml.

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg, wchłanianie golimumabu było podobne w rejonie kończyny górnej, brzucha i uda, przy czym średnia całkowita biodostępność wyniosła 51%. Ponieważ golimumab wykazywał w przybliżeniu farmakokinetykę proporcjonalną do dawki po podaniu podskórnym, oczekuje się, że całkowita biodostępność golimumabu w dawce 50 mg lub 200 mg będzie podobna.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki średnia objętość dystrybucji wyniosła 115 ± 19 ml/kg.

Eliminacja

Klirens układowy golimumabu oceniono na 6,9 ± 2,0 ml/dzień/kg. Okres półtrwania w fazie końcowej oceniono na około 12 ± 3 dni u zdrowych ochotników i podobne wartości zanotowano u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
Przy podawaniu podskórnym dawki 50 mg golimumabu co cztery tygodnie pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, lub zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, stężenie w surowicy osiągało stan stacjonarny do końca 12. tygodnia. Przy jednoczesnym podawaniu metotreksatu, leczenie podawanym podskórnie golimumabem w dawce 50 mg co 4 tygodnie powodowało średnie (± standardowe odchylenie) minimalne stężenie w surowicy w stanie stacjonarnym około 0,6 ± 0,4 µg/ml u pacjentów z czynnym reumatoidalnym

zapaleniem stawów pomimo leczenia metotreksatem, około 0,5 ± 0,4 µg/ml u pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów, i około 0,8 ± 0,4 µg/ml u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Minimalne średnie stężenia golimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym u pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, były podobne do wartości zaobserwowanych u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa po podskórnym podaniu golimumabu w dawce 50 mg co 4 tygodnie.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie otrzymywali równocześnie metotreksatu, zanotowano minimalne stężenie w stanie stacjonarnym o 30% mniejsze niż u pacjentów, którzy otrzymywali golimumab z metotreksatem. W ograniczonej grupie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych golimumabem podawanym podskórnie przez ponad 6 miesięcy, równoczesne stosowanie metotreksatu prowadziło do zmniejszania się pozornego klirensu golimumabu o około 36%. Jednakże farmakokinetyczna analiza populacji wykazała, że równoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, doustnych kortykosteroidów oraz sulfasalazyny, nie wpływa na pozorny klirens golimumabu.

W przypadku leczenia indukującego golimumabem podawanym w dawce 200 mg i 100 mg odpowiednio w tygodniu 0 i tygodniu 2 oraz stosowanego później leczenia podtrzymującego golimumabem podawanym podskórnie raz na 4 tygodnie w dawce wynoszącej 50 mg lub 100 mg u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego stężenie golimumabu w surowicy krwi osiągnęło stan stacjonarny po upływie około 14 tygodni od rozpoczęcia leczenia. W wyniku leczenia podtrzymującego golimumabem podawanym podskórnie raz na 4 tygodnie w dawce 50 mg lub 100 mg osiągnięto średnie minimalne stężenie w przedziale dawkowania w stanie stacjonarnym wynoszące odpowiednio około 0,9 ± 0,5 µg/ml i 1,8 ± 1,1 µg/ml.

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych golimumabem podawanym podskórnie raz na 4 tygodnie w dawce 50 mg lub 100 mg jednoczesne stosowanie leków immunomodulujących nie miało znaczącego wpływu na minimalne stężenie golimumabu w przedziale dawkowania w stanie stacjonarnym.

U pacjentów, u których wykształciły się przeciwciała przeciwko golimumabowi, z reguły wykazywano niskie stężenia golimumabu w stanie stacjonarnym (patrz punkt 5.1).

Liniowość
U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, po dożylnym podaniu pojedynczej dawki w zakresie od 0,1 do 10,0 mg/kg mc., golimumab wykazywał w przybliżeniu farmakokinetykę proporcjonalną do dawki. Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki w zakresie od 50 mg do 400 mg u zdrowych osób również obserwowano farmakokinetykę w przybliżeniu proporcjonalną do dawki.

Wpływ masy ciała na farmakokinetykę
Wykazano tendencję zwiększania się pozornego klirensu golimumabu wraz ze wzrostem masy ciała (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież
Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Farmakokinetykę golimumabu oceniono u 173 dzieci chorych na pJIA w zakresie wiekowym od 2 do 17 lat. W badaniu dotyczącym pJIA dzieci, które otrzymały golimumab w dawce 30 mg/m^2 (maksymalnie 50 mg) podskórnie, co 4 tygodnie, stężenie golimumabu osiągnęło stan stacjonarny na podobnym poziomie w różnych grupach wiekowych oraz zbliżonym lub nieco wyższym od obserwowanego u osób dorosłych chorych na RZS stosujących golimumab w dawce 50 mg co 4 tygodnie.

Poprzez modelowanie i symulację farmakokinetyki i farmakodynamiki w populacji dzieci i młodzieży z pJIA potwierdzono zależność pomiędzy stężeniem golimumabu w surowicy a skutecznością kliniczną oraz, że schemat dawkowania golimumabu: 50 mg co 4 tygodnie u dzieci z pJIA o masie

ciała co najmniej 40 kg pozwala na uzyskanie ekspozycji zbliżonej do ekspozycji uznanej za skuteczną w badaniach dotyczących osób dorosłych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Farmakokinetyka golimumabu była podobna u dzieci i dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Farmakokinetyka populacyjna potwierdziła, że zalecany schemat dawkowania golimumabu powodował podobną lub nieznacznie wyższą ekspozycję na golimumab w surowicy u dzieci w porównaniu z dorosłymi w całym zakresie masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu golimumabu na mutagenność, płodności u zwierząt oraz długoterminowych badań dotyczących rakotwórczości.

W badaniu płodności i funkcji rozrodczych u myszy, zastosowanie analogicznego przeciwciała wybiórczo hamującego czynność mysiego TNF-α, spowodowało spadek liczby ciężarnych myszy. Nie wiadomo, czy fakt ten jest spowodowany wpływem na samce i (lub) samice. W badaniu toksyczności wieku rozwojowego przeprowadzonym na myszach po podaniu tego samego analogicznego przeciwciała, jak również u małp cynomolgus, którym podano golimumab, nie stwierdzono toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol (E-420)
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Ampułko-strzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Produkt leczniczy GOBIVAZ można przechowywać w temperaturze maksymalnie do 25°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 30 dni, ale nieprzekraczający pierwotnego terminu ważności podanego na pudełku. Nowy termin ważności należy zapisać na pudełku (do 30 dni od daty wyjęcia z lodówki).

Po przechowywaniu produktu leczniczego GOBIVAZ w temperaturze pokojowej, nie należy go

ponownie umieszczać w lodówce. Produkt leczniczy GOBIVAZ należy wyrzucić, jeśli nie zostanie wykorzystany w czasie 30 dni przechowywania w temperaturze pokojowej.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

GOBIVAZ 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Ampułko-strzykawka: 0,5 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szkło typu 1) z zamocowaną igłą (ze stali nierdzewnej) i osłoną. Produkt GOBIVAZ jest dostępny w opakowaniach zawierających jedną ampułko-strzykawkę oraz opakowaniach zbiorczych zawierających 3 (3 opakowania po 1) ampułko-strzykawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt GOBIVAZ jest dostarczany w jednorazowej ampułko-strzykawce. Do każdego opakowania jest dołączona instrukcja użycia, wyczerpująco opisująca sposób stosowania ampułko-strzykawki. Po wyjęciu z lodówki, należy na 30 min przed wstrzyknięciem pozostawić ampułko-strzykawkę w temperaturze pokojowej. Nie wstrząsać ampułko-strzykawki.

Roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego, może zawierać niewielką ilość małych przezroczystych lub białych cząstek białka. Jest to często spotykane w przypadku roztworów zawierających białko. Produktu GOBIVAZ nie wolno stosować, jeśli roztwór jest przebarwiony, mętny lub zawiera widoczne cząstki obce.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania produktu GOBIVAZ w ampułko-strzykawce znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1988/003 1 ampułko-strzykawka
EU/1/25/1988/004 3 ampułko-strzykawki

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU i DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 listopada 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GOBIVAZ 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY i ILOŚCIOWY

Jeden wstrzykiwacz 0,5 ml zawiera 50 mg golimumabu*.

* Ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1κ, wytwarzane przez mysią linię komórkową hybridoma z użyciem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każdy wstrzykiwacz zawiera 20,5 mg sorbitolu (E420) na dawkę 50 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów (ang. RA, *Rheumatoid arthritis*)
Produkt GOBIVAZ w skojarzeniu z metotreksatem (ang. MTX, *methotrexate*) jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug), w tym MTX.
- dorosłych pacjentów z czynnym ciężkim i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX.

Wykazano, że golimumab w skojarzeniu z MTX zmniejsza tempo progresji uszkodzenia stawów mierzone w badaniu RTG oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ang. pJIA, *polyarticular juvenile idiopathic arthritis*)
Produkt GOBIVAZ w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci w wieku 2 lat i starszych, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. PsA, *Psoriatic arthritis*)
Produkt GOBIVAZ, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w

leczeniu czynnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie DMARD było niewystarczające. Wykazano, że leczenie golimumabem powoduje spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu RTG u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby (patrz punkt 5.1) oraz poprawia sprawność fizyczną.

Spondyloartropatia osiowa (ang. *Axial spondyloarthritis*)
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. AS - Ankylosing spondylitis)
Produkt GOBIVAZ jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych (ang. nr-Axial SpA, Non-radiographic axial spondyloarthritis)
Produkt GOBIVAZ jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ciężką, czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, na co wskazuje podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (ang. CRP, C-reactive protein) i (lub) wyniki badań obrazowych rezonansu magnetycznego (ang. MRI, *magnetic resonance imaging*), u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź, albo które nie tolerują niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ang. NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. UC, *Ulcerative colitis*)
Produkt GOBIVAZ jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub którzy źle tolerowali leczenie, lub u których były przeciwwskazania do takiego leczenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pacjenci leczeni produktem leczniczym GOBIVAZ powinni otrzymać Kartę Pacjenta.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów
Produkt GOBIVAZ należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Produkt GOBIVAZ należy podawać równocześnie z metotreksatem.

Łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa lub osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych
Produkt GOBIVAZ należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.

Dla wszystkich wymienionych powyżej wskazań dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po 3-4 dawkach). U pacjentów, u których w tym okresie nie wystąpiła korzyść z leczenia, należy rozważyć kontynuację leczenia.

Pacjenci, których masa ciała jest większa niż 100 kg
Dla wszystkich wymienionych powyżej wskazań można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach. Należy jednak pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia

niektórych ciężkich działań niepożądanych obserwowanych podczas przyjmowania dawki 100 mg, w porównaniu do dawki 50 mg (patrz punkt 4.8). Należy ponownie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej po otrzymaniu 3 do 4 dodatkowych dawek 100 mg.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych
Pacjenci o masie ciała mniejszej niż 80 kg
Produkt leczniczy GOBIVAZ podaje się w dawce początkowej wynoszącej 200 mg, w dawce 100 mg w 2. tygodniu. Pacjenci z zadowalającą odpowiedzią na leczenie powinni otrzymywać produkt leczniczy w dawce 50 mg w 6. tygodniu, a następnie co 4 tygodnie. Pacjenci z niezadowalającą odpowiedzią na leczenie mogą odnieść korzyści z dalszego przyjmowania produktu leczniczego w dawce 100 mg w 6. tygodniu, a następnie co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Pacjenci o masie ciała większej lub równej 80 kg
Produkt leczniczy GOBIVAZ podaje się w dawce początkowej wynoszącej 200 mg, następnie w dawce 100 mg w 2. tygodniu, potem w dawce 100 mg raz na 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Podczas leczenia podtrzymującego dawki kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać zgodnie z zaleceniami przyjętymi w praktyce klinicznej.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną zwykle uzyskuje się w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po podaniu 4 dawek). U pacjentów, u których w tym okresie nie stwierdza się żadnych korzyści terapeutycznych, należy ponownie rozważyć zasadność dalszego leczenia.

Pominięta dawka
Jeśli pacjent zapomni wstrzyknąć produkt GOBIVAZ w zaplanowanym dniu, pominięta dawka powinna zostać przyjęta, gdy tylko sobie o tym przypomni. Należy poinformować pacjenta, że nie należy wstrzykiwać podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Kolejną dawkę należy podać zgodnie z następującymi wytycznymi:
- jeśli dawka jest opóźniona o mniej niż 2 tygodnie, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, a następnie kontynuować leczenie zgodnie z pierwotnym schematem dawkowania.
- jeśli dawka jest opóźniona o więcej niż 2 tygodnie, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, a następnie ustalić nowy schemat dawkowania, zaczynając od daty tego wstrzyknięcia.

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek i wątroby
Nie badano stosowania produktu leczniczego GOBIVAZ w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego GOBIVAZ u pacjentów w wieku poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż pJIA i pUC. Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu GOBIVAZ u dzieci w wieku poniżej 2 lat z pJIA lub pUC. Produkt GOBIVAZ 50 mg we wstrzykiwaczu nie był badany w pUC i nie jest zalecany do stosowania w tej populacji dzieci. Informacje dotyczące dawkowania i sposobu podawania u pacjentów z pUC (w wieku powyżej 2 lat i o masie ciała powyżej 15 kg) znajdują się w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego dla ampułko-strzykawki 50 mg lub 100 mg.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Dzieciom o masie ciała co najmniej 40 kg produkt GOBIVAZ należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca dzieciom o masie ciała mniejszej niż 40 kg.

Nie ma postaci produktu GOBIVAZ, która umożliwiałaby podanie dawki zależnej od masy ciała

dzieciom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o masie ciała poniżej 40 kg. W związku z tym nie jest możliwe podanie produktu GOBIVAZ pacjentom, którzy wymagają dawki mniejszej niż 50 mg. Jeśli konieczne jest podanie innej dawki, należy zastosować inny produkt zawierający golimumab.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną zwykle uzyskuje się w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po podaniu 3-4 dawek). U dzieci, u których w tym okresie nie stwierdza się żadnych korzyści terapeutycznych, należy ponownie rozważyć zasadność kontynuacji leczenia.

Sposób podawania
Produkt GOBIVAZ należy podawać podskórnie. Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania jeżeli lekarz zadecyduje, że jest to właściwe i będzie to powiązane z obserwacją medyczną. Pacjenci powinni zostać pouczeni, że należy wstrzykiwać całą ilość produktu GOBIVAZ zgodnie z obszerną instrukcją dotyczącą stosowania przedstawioną w ulotce dla pacjenta. Jeśli konieczne jest podanie kilku wstrzyknięć, należy je wykonać w różnych miejscach ciała. Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz półautomatyczny jest przeznaczony do jednorazowego użycia u jednego pacjenta i należy go wyrzucić natychmiast po użyciu.

Instrukcje podawania leku, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica, i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę oraz numer serii podawanego produktu.

Zakażenia
Pacjenci muszą być uważnie kontrolowani ze względu na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed leczeniem, podczas, jak i po zakończeniu leczenia golimumabem. Eliminacja golimumabu może trwać do 5 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Nie wolno kontynuować leczenia golimumabem, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy (patrz punkt 4.3).

Golimumabu nie należy stosować u pacjentów z istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem.
U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie golimumabu. Pacjentom należy doradzić, aby jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.

Pacjenci przyjmujący antagonistę TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia.
U pacjentów leczonych golimumabem obserwowano występowanie zakażeń bakteryjnych (w tym posocznicy i zapalenia płuc), mykobakteryjnych (w tym gruźlicy), inwazyjnych zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, łącznie ze zgonami. Niektóre z tych ciężkich zakażeń wystąpiły u pacjentów otrzymujących równocześnie leczenie immunosupresyjne, co dodatkowo do choroby podstawowej mogło predysponować ich do zakażeń. Pacjentów leczonych golimumabem, u których wystąpiło nowe zakażenie należy poddać ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać

podawanie golimumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.

U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania golimumabu przed rozpoczęciem leczenia golimumabem. Jeśli u pacjentów z grupy ryzyka leczonych golimumabem wystąpi ciężka choroba ogólnoustrojowa, należy podejrzewać u nich inwazyjne zakażenie grzybicze. O ile to możliwe, w przypadku tych pacjentów diagnostykę i empiryczne leczenie przeciwgrzybicze należy prowadzić w porozumieniu z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu pacjentów z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym.

Gruźlica
U pacjentów przyjmujących golimumab obserwowano przypadki czynnej gruźlicy. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną i objawiała się jako choroba miejscowa lub rozsiana.
Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej i utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebycia gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, np. próbę tuberkulinową lub badania krwi oraz badanie radiologiczne (zdjęcie) klatki piersiowej (można zastosować lokalne zalecenia). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Pacjenta. Lekarz przepisujący lek powinien pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z zaburzoną odpornością.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia golimumabem (patrz punkt 4.3).

Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia golimumabem.

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia golimumabem musi być podjęte leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia golimumabem. Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia golimumabem należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie.

U pacjentów leczonych golimumabem obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia i po leczeniu gruźlicy utajonej. Pacjentów leczonych golimumabem należy uważnie kontrolować czy występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy. Dotyczy to pacjentów z ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, pacjentów leczonych z powodu gruźlicy utajonej lub pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni z powodu gruźlicy.

Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia lub po leczeniu golimumabem.

Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)
Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF, włączając golimumab, którzy są przewlekłymi nosicielami tego wirusa (tj. nosicielami antygenu powierzchniowego). W niektórych przypadkach doszło do zgonów.

Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem pacjentów należy zbadać czy występuje u nich zakażenie wirusem HBV. W przypadku pacjentów, u których wynik testu jest pozytywny, zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Nosicieli wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia golimumabem, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV w czasie leczenia oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania wznowy HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie golimumabem i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne
Potencjalny wpływ antagonistów TNF na rozwój nowotworów złośliwych jest nieznany. Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka, białaczki lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych antagonistami TNF. U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie antagonistami TNF.

Nowotwory złośliwe w populacji dzieci i młodzieży
W okresie porejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat) opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Chłoniaki i białaczki
W badaniach klinicznych wszystkich czynników hamujących aktywność TNF, włączając golimumab, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków chłoniaków u pacjentów otrzymujących leczenie hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych fazy IIb i III dotyczących stosowania produktu GOBIVAZ w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) (ang. RA*, rheumatoid arthritis*), łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS) (ang. PsA*, psoriatic arthritis*) i zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) (ang. AS, *ankylosing spondyloarthriti*s), częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych golimumabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej. U pacjentów leczonych golimumabem zgłaszano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wieloletnią wysoką aktywnością zapalną choroby stwierdza się podwyższone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko obserwowano przypadki wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego (ang. HSTCL, *hepatosplenic T-cell lymphoma*) u pacjentów leczonych innymi antagonistami TNF (patrz punkt 4.8). Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Większość przypadków stwierdzono u młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn, przy czym niemal wszyscy z nich przyjmowali jednocześnie azatioprynę (AZA) lub 6-merkaptopurynę (6–MP) z powodu nieswoistego zapalenia jelit. Należy starannie rozważyć możliwe ryzyko związane ze stosowaniem AZA lub 6-MP w skojarzeniu z golimumabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Nowotwory złośliwe inne niż chłoniak
W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy IIb i III dotyczących stosowania golimumabu w RZS, ŁZS, ZZSK oraz wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG) (ang. UC, *ulcerative colitis*), częstość występowania nowotworów złośliwych, które nie były chłoniakami (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna w grupie otrzymującej golimumab i grupie kontrolnej.

Dysplazja/rak jelita grubego
Nie wiadomo, czy leczenie golimumabem ma wpływ na ryzyko rozwoju dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, u których w przeszłości rozpoznano dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i w czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsję zgodnie z lokalnymi zaleceniami. U pacjentów ze świeżo rozpoznaną dysplazją leczonych golimumabem, należy starannie przeanalizować indywidualne ryzyko i korzyści i zastanowić się, czy należy kontynuować leczenie.

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie golimumabu u pacjentów z ciężką utrzymującą się astmą, stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych golimumabem niż u pacjentów grupy kontrolnej (patrz punkt 4.8). Znaczenie tych danych nie jest znane.

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu - innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP jak również u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Nowotwory skóry
U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym golimumab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka oraz raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8). Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry.

Zastoinowa niewydolność serca
Podczas stosowania czynników hamujących TNF, w tym golimumabu, zgłaszano przypadki wystąpienia lub nasilenia zastoinowej niewydolności serca. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Nie badano golimumabu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Należy zachować ostrożność stosując golimumab u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Pacjentów tych należy ściśle kontrolować. Należy przerwać leczenie golimumabem u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło nasilenie istniejących objawów (patrz punkt 4.3).

Przypadki neurologiczne
Stosowanie czynników hamujących TNF, w tym golimumabu, wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego. Należy dokładne rozważyć korzyści i ryzyko podawania antagonistów TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia golimumabem. W przypadku wystąpienia tych zaburzeń należy rozważyć przerwanie leczenia golimumabem (patrz punkt 4.8).

Operacje chirurgiczne
Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania golimumabu u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, włączając plastykę stawu jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania. Pacjent wymagający przeprowadzenia operacji podczas leczenia golimumabem, musi być bardzo uważnie kontrolowany czy występują u niego zakażenia, oraz należy zastosować u niego odpowiednie działania.

Immunosupresja
Ponieważ TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje możliwość, że leczenie antagonistami TNF, w tym golimumabem może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym.

Procesy autoimmunizacyjne
Względny niedobór TNFα wywołany leczeniem antagonistą TNF może spowodować uruchomienie procesów autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego golimumabem wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie golimumabem (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne
Zgłaszano przypadki pancytopenii, leukopenii, neutropenii, agranulocytozy, niedokrwistości aplastycznej i trombocytopenii u pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym golimumab. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy lekarskiej w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zmianę składu krwi obwodowej (dyskrazję) (np. utrzymująca się gorączka, zasinienie, krwawienia, bladość). U pacjentów z potwierdzonymi znacznymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia golimumabem.

Jednoczesne podawanie antagonistów TNF z anakinrą
W przypadku jednoczesnego stosowania anakinry i innego antagonisty TNF, etanerceptu, stwierdzano w badaniach klinicznych ciężkie zakażenia i neutropenię, przy czym nie obserwowano dodatkowych korzyści klinicznych. Z uwagi na charakter zdarzeń niepożądanych stwierdzanych w przypadku takiego leczenia skojarzonego, podobna toksyczność może wystąpić także przy skojarzeniu anakinry i innych antagonistów TNF. Skojarzone podawanie golimumabu i anakinry jest niezalecane.

Jednoczesne podawanie antagonistów TNF z abataceptem
W badaniach klinicznych jednoczesne podawanie antagonistów TNF z abataceptem łączono ze zwiększonym ryzykiem zakażeń, w tym ciężkich zakażeń w porównaniu ze stosowaniem antagonistów TNF w monoterapii, przy czym nie obserwowano dodatkowych korzyści klinicznych. Skojarzone podawanie golimumabu i abataceptu jest niezalecane.

Jednoczesne podawanie innych leków biologicznych
Ilość informacji dotyczących podawania golimumabu jednocześnie z innymi biologicznymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń, jakie leczy się golimumabem, jest niewystarczająca. Nie zaleca się podawania golimumabu równocześnie z takimi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Zamiana jednego biologicznego produktu leczniczego z grupy DMARDs na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDs
Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny, biologiczny produkt leczniczy należy zachować ostrożność, a pacjentów należy nadal monitorować, gdyż nakładanie się na siebie działań biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenie.

Szczepienia/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym
Pacjenci leczeni golimumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkty 4.5 i 4.6). Ilość danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF jest ograniczona. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych.

Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak żywe atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii

przeciwnowotworowej) może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z golimumabem.

Reakcje alergiczne
W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości (w tym reakcji anafilaktycznych) po podaniu golimumabu. Niektóre z tych reakcji wystąpiły po pierwszym podaniu golimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie golimumabu i rozpocząć właściwe leczenie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
W badaniach III fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zakażeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy otrzymywali golimumab w porównaniu do młodszych pacjentów. W leczeniu pacjentów w podeszłym wieku należy jednak zachować ostrożność, szczególnie w odniesieniu do występowania zakażeń. W badaniu u pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (ang. nr-Axial SpA, *non-radiographic axial spondyloarthritis*) nie wzięli udziału pacjenci w wieku 45 lat i starsi.

Niewydolność nerek i wątroby
Nie prowadzono specjalnych badań dotyczących golimumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Golimumab należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież
Szczepienia
Jeśli to możliwe, zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia golimumabem, dzieci i młodzież miały wykonane wszystkie szczepienia zalecane w aktualnie obowiązujących wytycznych dotyczących szczepień ochronnych (patrz powyżej Szczepienia/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Sorbitol
Produkt leczniczy GOBIVAZ zawiera sorbitol (E420). U pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę) (patrz punkt 2).

Możliwość błędnego podania produktu leczniczego
Zarejestrowano dwie moce produktu leczniczego GOBIVAZ przeznaczonego do podawania drogą podskórną – 50 mg i 100 mg. Istotne jest, aby w celu podania właściwej dawki zgodnie ze wskazaniami dotyczącymi dawkowania leku zastosować produkt o odpowiedniej mocy (patrz punkt 4.2). Należy dopilnować podania produktu o właściwej mocy, aby upewnić się, że pacjentowi nie grozi przedawkowanie ani podanie za małej dawki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami biologicznymi
Nie zaleca się kojarzenia golimumabu z innymi biologicznymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu tych samych chorób, w których podaje się golimumab, w tym z anakinrą i abataceptem (patrz punkt 4.4).

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym
Nie należy stosować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje jednocześnie z golimumabem (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Nie należy podawać czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z golimumabem (patrz punkt 4.4).

Metotreksat
Chociaż jednoczesne stosowanie metotreksatu powoduje większe stężenie golimumabu w stanie stacjonarnym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów oraz zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, dane nie wskazują na konieczność dostosowania dawki ani golimumabu ani metotreksatu (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby zapobiec zajściu w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia golimumabem.

Ciąża
Istnieje umiarkowana liczba (około 400) prospektywnie zebranych danych dotyczących ciąż ze znanymi wynikami, narażonych na działanie golimumabu skutkujących żywymi urodzeniami, w tym 220 ciąż narażonych na działanie golimumabu w pierwszym trymestrze ciąży. W badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Europie Północnej obejmującym 131 ciąż (oraz 134 niemowląt), wystąpiło 6/134 (4,5%) przypadków poważnych wad wrodzonych po narażeniu *in utero* na golimumab w porównaniu z 599/10823 (5,5%) przypadków niebiologicznego leczenia układowego w porównaniu z 4,6% w ogólnej populacji badania. Ilorazy szans skorygowane o czynnik zakłócający wyniosły odpowiednio OR 0,79 (95% CI 0,35-1,81) dla golimumabu w porównaniu z niebiologicznym leczeniem układowym oraz OR 0,95 (95% CI 0,42-2,16) dla golimumabu w porównaniu z ogólną populacją badania.

Ze względu na hamujące działanie na TNF, golimumab podawany w okresie ciąży może zaburzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój embrionalny, płodowy, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Dostępne doświadczenie kliniczne jest ograniczone. Golimumab należy stosować w okresie ciąży tylko wówczas jeżeli jest to bezwzględnie konieczne.

Golimumab przenika przez łożysko. Po zakończeniu leczenia przeciwciałem monoklonalnym antagonistą TNF podczas ciąży, przeciwciało w surowicy niemowlęcia urodzonego przez kobietę przyjmującą produkt leczniczy było wykrywalne przez okres do 6 miesięcy. W konsekwencji u tych niemowląt może być większe ryzyko infekcji. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonym w okresie życia płodowego na golimumab, jeśli od ostatniego wstrzyknięcia golimumabu matce będącej w ciąży upłynęło mniej niż 6 miesięcy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy golimumab przenika do mleka ludzkiego lub czy jest wchłaniany po podaniu doustnym. Wykazano, że golimumab przenika do mleka małp, biorąc pod uwagę, że ludzkie immunoglobuliny przenikają do mleka, kobietom nie wolno karmić piersią w trakcie leczenia golimumabem i co najmniej przez 6 miesięcy po leczeniu golimumabem.

Płodność
Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu golimumabu na płodność u zwierząt. Badanie płodności u myszy, w którym użyto analogicznego przeciwciała selektywnie hamującego aktywność funkcjonalną mysiego TNF-α nie wykazało wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy GOBIVAZ wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże po podaniu produktu leczniczego GOBIVAZ mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było zakażenie górnych dróg oddechowych. Wystąpiło ono u 12,6% pacjentów leczonych golimumabem i u 11,0% pacjentów z grupy kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania golimumabu należą ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zapalenie płuc, gruźlica, inwazyjne zakażenia grzybicze i zakażenia oportunistyczne), choroby demielinizacyjne, wznowa HBV, zastoinowa niewydolność serca, choroby autoimmunologiczne (zespół toczniopodobny), reakcje hematologiczne, ciężka ogólnoustrojowa nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna), zapalenie naczyń, chłoniak i białaczka (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych
Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszane w okresie po wprowadzeniu golimumabu do obrotu na całym świecie zebrano w Tabeli 1. Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów uporządkowano według następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1
Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
	Bardzo często:	Zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosogardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa)
	Często:	Zakażenia bakteryjne (takie jak zapalenie tkanki łącznej), zakażenie dolnych dróg oddechowych (takie jak zapalenie płuc), zakażenia wirusowe (takie jak grypa i opryszczka), zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, powierzchniowe zakażenia grzybicze, ropień
	Niezbyt często:	Posocznica, w tym wstrząs septyczny, odmiedniczkowe zapalenie nerek
	Rzadko:	Gruźlica, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [histoplazmoza, kokcydioidomikoza, pneumocystoza], bakteryjne, atypowa mykobakterioza i pierwotniakowe), wznowa zapalenia wątroby typu B, bakteryjne zapalenie stawów, infekcyjne zapalenie kaletki maziowej
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone		

	Niezbyt często:	Nowotwory (takie jak rak skóry, rak kolczystokomórkowy skóry oraz znamię melanocytowe)
	Rzadko:	Chłoniak, białaczka, czerniak, rak z komórek Merkla
	Nieznana:	Wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy*, mięsak Kaposiego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
	Często:	Leukopenia (w tym neutropenia), niedokrwistość
	Niezbyt często:	Trombocytopenia, pancytopenia
	Rzadko:	Niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego		
	Często:	Reakcje alergiczne (skurcz oskrzeli, nadwrażliwość, pokrzywka), obecność autoprzeciwciał
	Rzadko:	Ciężkie ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna), zapalenie naczyń (uogólnione), sarkoidoza
Zaburzenia endokrynologiczne		
	Niezbyt często:	Zaburzenia tarczycy (takie jak niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i wole)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
	Niezbyt często:	Podwyższone stężenie glukozy we krwi, podwyższone stężenie tłuszczów
Zaburzenia psychiczne		
	Często:	Depresja, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego		
	Często:	Zawroty głowy, ból głowy, parestezja
	Niezbyt często:	Zaburzenia równowagi
	Rzadko:	Choroby demielinizacyjne (ośrodkowe i obwodowe), zaburzenia smaku
Zaburzenia oka		
	Niezbyt często:	Zaburzenia widzenia (takie jak niewyraźne widzenie i zmniejszenie ostrości widzenia), zapalenie spojówek, objawy alergiczne dotyczące oczu (takie jak świąd i podrażnienie)
Zaburzenia serca		
	Niezbyt często:	Arytmia, choroba niedokrwienna serca spowodowana miażdżycą tętnic wieńcowych
	Rzadko:	Zastoinowa niewydolność serca (świeża lub nasilenie istniejącej)
Zaburzenia naczyniowe		
	Często:	Nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często:	Zatorowość (taka jak żył głębokich i aortalna), uderzenia gorąca
	Rzadko:	Objaw Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
	Często:	Astma i powiązane objawy (takie jak świszczący oddech i nadreaktywność oskrzeli)
	Niezbyt często:	Śródmiąższowa choroba płuc

Zaburzenia żołądka i jelit		
	Często:	Niestrawność, bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha, nudności, choroby zapalne przewodu pokarmowego (takie jak zapalenie błony śluzowej żołądka i zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
	Niezbyt często:	Zaparcia, refluks żołądkowo-przełykowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
	Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	Niezbyt często	Kamica żółciowa, zaburzenia wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
	Często:	Świąd, wysypka, łysienie, zapalenie skóry
	Niezbyt często:	Skórne zmiany pęcherzowe, łuszczyca (pierwsze wystąpienie lub zaostrzenie uprzednio rozpoznanej łuszczycy, łuszczyca dłoniowo-podeszwowa i łuszczyca krostkowa), pokrzywka
	Rzadko:	Reakcje liszajowate, złuszczanie skóry, zapalenie naczyń (skórne)
	Nieznana	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
	Rzadko:	Zespół toczniopodobny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
	Rzadko:	Zaburzenia pęcherza moczowego, zaburzenia nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
	Niezbyt często:	Zaburzenia piersi, zaburzenia menstruacji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
	Często:	Gorączka, astenia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia (taka jak rumień w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka, stwardnienie, ból, siniaczenie, świąd, podrażnienie i parestezja), uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej
	Rzadko	Utrudnione gojenie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
	Często:	Złamania kości

* Stwierdzane w przypadku innych antagonistów TNF.

W niniejszym punkcie, mediana okresu obserwacji (około 4 lata) jest zasadniczo przedstawiona dla wszystkich zastosowań golimumabu. W przypadkach, w których stosowanie golimumabu jest opisywane na podstawie dawki, mediana okresu obserwacji jest różna (około 2 lata dla dawki 50 mg, około 3 lata dla dawki 100 mg), ze względu na przechodzenie pacjentów pomiędzy grupami przyjmującymi różne dawki.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia
W kontrolowanej fazie głównych badań najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych występujące u 12,6% pacjentów leczonych golimumabem (częstość występowania 60,8 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 55,0; 67,1) w porównaniu

z 11,0% u pacjentów grupy kontrolnej (częstość występowania 54,5 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 46,1; 64,0). W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach badań z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą około 4 lata, częstość występowania zakażeń górnych dróg oddechowych na 100 osobo-lat wyniosła 34,9 zdarzeń; 95% przedział ufności: 33,8; 36,0 w grupie pacjentów leczonych golimumabem.

W kontrolowanej fazie głównych badań zakażenia obserwowano u 23,0% pacjentów leczonych golimumabem (częstość występowania 132,0 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 123,3; 141,1) w porównaniu z 20,2% u pacjentów grupy kontrolnej (częstość występowania 122,3 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 109,5; 136,2). W kontrolowanych i niekontrolowanych częściach badań z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą około 4 lata, częstość występowania zakażeń na 100 osobo-lat wyniosła 81,1 zdarzeń; 95% przedział ufności: 79,5, 82,8 w grupie pacjentów leczonych golimumabem.
W kontrolowanej fazie badań dotyczących leczenia RZS, ŁZS, ZZSK i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych poważne zakażenia obserwowano u 1,2% pacjentów leczonych golimumabem i u 1,2% pacjentów z grupy kontrolnej. Częstość występowania poważnych zakażeń przypadających na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu w kontrolowanej fazie badań dotyczących leczenia RZS, ŁZS, ZZSK i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych wyniosła 7,3; 95% przedział ufności: 4,6; 11,1 w grupie leczonej golimumabem w dawce 100 mg, 2,9; 95% przedział ufności: 1,2; 6,0 w grupie leczonej golimumabem w dawce 50 mg oraz 3,6; 95% przedział ufności: 1,5; 7,0 w grupie placebo. W kontrolowanej fazie badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z zastosowaniem golimumabu w leczeniu indukującym, poważne zakażenia obserwowano u 0,8% pacjentów leczonych golimumabem w porównaniu z 1,5% pacjentów z grupy kontrolnej. Poważne zakażenia obserwowane u pacjentów leczonych golimumabem to: gruźlica, zakażenia bakteryjne, w tym posocznica i zapalenie płuc, inwazyjne zakażenia grzybicze i inne zakażenia oportunistyczne. Niektóre zakażenia doprowadziły do zgonu. W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach głównych badań z medianą okresu obserwacji wynoszącą do 3 lat, obserwowano większą częstość występowania poważnych zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych i gruźlicy, u pacjentów przyjmujących 100 mg golimumabu niż u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg.
Częstość występowania wszystkich poważnych zakażeń na 100 osobo-lat wyniosła 4,1; 95% przedział ufności: 3,6; 4,5 u pacjentów otrzymujących golimumab w dawce 100 mg i 2,5; 95% przedział ufności: 2,0; 3,1 w grupie pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg.

Nowotwory złośliwe
Chłoniaki
Częstość występowania chłoniaka u pacjentów leczonych golimumabem w czasie badań głównych była wyższa niż oczekiwana dla ogólnej populacji. W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach tych badań, z medianą okresu obserwacji wynoszącą do 3 lat, w grupie pacjentów przyjmujących 100 mg golimumabu obserwowano większą częstość występowania chłoniaka w porównaniu z pacjentami otrzymującymi 50 mg golimumabu. Chłoniaka rozpoznano u 11 osób (1 z grup leczenia golimumabem w dawce 50 mg i 10 z grup leczenia golimumabem w dawce 100 mg) z częstością występowania (95% przedział ufności) na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu wynoszącą 0,03 (0,00; 0,15) i 0,13 (0,06; 0,24) zdarzeń, odpowiednio w grupie golimumabu 50 mg i 100 mg oraz 0,00 (0,00; 0,57) zdarzeń w grupie placebo. Większość przypadków chłoniaka wystąpiła w badaniu GO-AFTER, w którym wzięli udział pacjenci wcześniej leczeni czynnikami hamującymi TNF, u których choroba trwała dłużej i była bardziej oporna na leczenie (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe inne niż chłoniak
W kontrolowanej fazie badań głównych oraz w około 4-letnim okresie obserwacji po leczeniu, częstość występowania nowotworów złośliwych niebędących chłoniakiem (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna w grupie pacjentów leczonych golimumabem oraz w grupach kontrolnych. W trwającym około 4 lata okresie obserwacji kontrolnej po leczeniu częstość występowania nowotworów złośliwych innych niż chłoniaki (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna, jak w populacji ogólnej.

W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą do 3 lat rak skóry niebędący czerniakiem został wykryty u 5 pacjentów przyjmujących

placebo, 10 leczonych golimumabem w dawce 50 mg oraz 31 leczonych golimumabem w dawce 100 mg z częstością występowania (95% przedział ufności) wynoszącą 0,36 (0,26; 0,49) zdarzeń na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu dla grup golimumabu łącznie oraz 0,87 (0,28; 2,04) zdarzeń w grupie placebo.

W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą do 3 lat nowotwory złośliwe, oprócz czerniaka, raka skóry niebędącego czerniakiem oraz chłoniaka, wykryto u 5 pacjentów przyjmujących placebo, 21 leczonych golimumabem w dawce 50 mg, oraz 34 leczonych golimumabem w dawce 100 mg z częstością występowania (95% przedział ufności) wynoszącą 0,48 (0,36; 0,62) zdarzeń na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu dla grup golimumabu łącznie oraz 0,87 (0,28; 2,04) zdarzeń w grupie placebo (patrz punkt 4.4).

Przypadki zgłoszone w badaniach klinicznych w astmie
W eksploracyjnym badaniu klinicznym, pacjenci z ciężką, utrzymującą się astmą otrzymali dawkę nasycającą golimumabu (150% zaleconej dawki leczniczej) podskórnie w tygodniu 0, a następnie golimumab w dawce 200 mg, golimumab w dawce 100 mg, lub golimumab w dawce 50 mg co cztery tygodnie podskórnie do 52. tygodnia. W łącznej grupie leczonej golimumabem (n = 230) zgłoszono osiem nowotworów złośliwych, a w grupie placebo (n = 79) nie zgłoszono żadnego. U jednego pacjenta wykryto chłoniaka, u dwóch wykryto raka skóry niebędącego czerniakiem, a u pięciu wykryto inne nowotwory złośliwe. Nie stwierdzono specyficznego grupowania się żadnego typu nowotworów złośliwych.

W badaniach kontrolowanych placebo, częstość występowania (95% przedział ufności) wszystkich nowotworów złośliwych na 100 pacjento-lat obserwacji po zakończeniu leczenia wynosiła 3,19 (1,38; 6,28) w grupie pacjentów leczonych golimumabem. W badaniu tym częstość występowania (95% przedział ufności) na 100 pacjento-lat obserwacji po leczeniu u pacjentów leczonych wcześniej golimumabem wynosiła 0,40 (0,01; 2,20) w przypadku chłoniaka, 0,79 (0,10; 2,86) w przypadku raka skóry niebędącego czerniakiem, oraz 1,99 (0,64; 4,63) w przypadku innych nowotworów złośliwych. W grupie placebo częstość występowania (95% przedział ufności) tych nowotworów złośliwych na 100 pacjento-lat obserwacji po leczeniu wynosiła 0,00 (0,00; 2,94). Znaczenie tych danych nie jest znane.

Przypadki neurologiczne
W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach badań głównych z medianą okresu obserwacji wynoszącą do 3 lat, choroby demielinizacyjne obserwowano częściej u pacjentów przyjmujących golimumab w dawce 100 mg w porównaniu z pacjentami przyjmującymi golimumab w dawce 50 mg (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
W kontrolowanych fazach głównych badań dotyczących leczenia RZS i ŁZS występowało łagodne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (> 1 i < 3 x górna granica normy) w podobnych proporcjach w grupie pacjentów leczonych golimumabem oraz w grupie placebo (22,1% do 27,4% pacjentów) w badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycowego zapalenia stawów. W badaniach zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łagodne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) występowało częściej u pacjentów leczonych golimumabem (26,9%) niż w grupie kontrolnej (10,6%). W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących leczenia RZS i ŁZS z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą około 5 lat częstość występowania łagodnego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) była podobna w grupie pacjentów leczonych golimumabem i w grupie kontrolnej.
W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z zastosowaniem golimumabu w leczeniu indukującym, łagodne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (> 1 i < 3 x górna granica normy) wystąpiło u podobnego odsetka pacjentów leczonych golimumabem i pacjentów z grupy kontrolnej (odpowiednio 8,0% do 6,9%). W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą około

2 lata, odsetek pacjentów z łagodnym zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) wyniósł 24,7% u pacjentów przyjmujących golimumab w fazie leczenia podtrzymującego badania dotyczącego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy występowało niezbyt często, częściej u pacjentów leczonych golimumabem (0,4% do 0,9%) niż w grupie kontrolnej (0,0%). Tendencja ta nie występowała w populacji z łuszczycowym zapaleniem stawów. W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących RZS, ŁZS i ZZSK z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą 5 lat częstość występowania zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy była porównywalna w grupie pacjentów leczonych golimumabem oraz w grupie kontrolnej. Z reguły zwiększenie aktywności było bezobjawowe i nieprawidłowości zmniejszały się lub ustępowały wraz z kontynuacją lub przerwaniem leczenia golimumabem lub zmianą równocześnie stosowanych produktów leczniczych. Nie odnotowano przypadków zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) w kontrolowanej i niekontrolowanej fazie badania dotyczącego osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (do 1 roku). W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z zastosowaniem golimumabu w leczeniu indukującym, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy wystąpiło u podobnego odsetka pacjentów leczonych golimumabem i pacjentów przyjmujących placebo (odpowiednio 0,3% do 1,0%). W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą około 2 lata, odsetek pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy wyniósł 0,8% u pacjentów przyjmujących golimumab w fazie leczenia podtrzymującego badania dotyczącego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W głównych badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, u jednego z pacjentów w badaniu dotyczącym reumatoidalnego zapalenia stawów z wcześniejszymi zaburzeniami wątroby oraz stosującego produkty lecznicze zaburzające czynność wątroby, w trakcie leczenia golimumabem wystąpiło niezakaźne zapalenie wątroby z żółtaczką prowadzące do zgonu. Udziału golimumabu jako czynnika sprawczego lub nasilającego nie można wykluczyć.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
W kontrolowanych fazach badań głównych u 5,4% pacjentów leczonych golimumabem występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z 2,0% u pacjentów z grupy kontrolnej. Obecność przeciwciał przeciwko golimumabowi może zwiększać ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Większość tych reakcji przebiegała łagodnie lub umiarkowanie i najczęstszym objawem był rumień w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo nie wymagały przerwania leczenia produktem leczniczym.

W kontrolowanych badaniach fazy IIb i (lub) III w reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów, zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, ciężkiej, utrzymującej się astmie oraz w badaniach fazy II/III dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u pacjentów leczonych golimumabem nie występowały reakcje anafilaktyczne.

Autoprzeciwciała
W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach badań głównych, w pierwszym roku obserwacji po zakończeniu leczenia, u 3,5% pacjentów leczonych golimumabem i u 2,3% pacjentów z grupy kontrolnej pojawiły się przeciwciała ANA (o mianach 1:160 lub większych). Częstość występowania przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA) w ciągu pierwszego roku obserwacji po zakończeniu leczenia u pacjentów anty-dsDNA negatywnych na początku leczenia wynosiła 1,1%.

Dzieci i młodzież

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Bezpieczeństwo golimumabu oceniono w badaniu fazy III z udziałem 173 pacjentów chorych na pJIA w wieku od 2 do 17 lat. Przeciętny okres obserwacji wynosił około 2 lata. W tym badaniu rodzaj i częstość występowania zgłaszanych zdarzeń niepożądanych były zasadniczo podobne do obserwowanych w badaniach dotyczących RZS z udziałem osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.*

4.9 Przedawkowanie

W czasie badania klinicznego podano pojedyncze dożylne dawki do 10 mg/kg mc. Nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. W przypadku przedawkowania zaleca się kontrolowanie pacjenta, czy występują u niego przedmiotowe i podmiotowe objawy działań niepożądanych oraz natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha (TNF-α), kod ATC: L04AB06

GOBIVAZ jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania
Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przezbłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-α), zapobiegając wiązaniu się TNF-α z jego receptorami.

Działanie farmakodynamiczne
Wykazano, że wiązanie ludzkiego TNF przez golimumab neutralizuje indukowaną przez TNF-α ekspresję na powierzchni komórek cząsteczki adhezyjnej E-selektyny, cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń (VCAM-1) i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM)-1 komórek śródbłonka. W badaniach *in vitro*, wydzielanie interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 8 (IL-8) oraz czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (GM-CSF) indukowane przez TNF było hamowane przez golimumab.

Obserwowano poprawę w stężeniu białka C reaktywnego (ang. CRP, C-reactive protein) relatywnie do grupy palcebo i grupy leczonej golimumabem, powodującą znaczące zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowych stężeń interleukiny 6 (IL-6), cząsteczek ICAM-1, metaloproteinazy macierzy (MMP)-3 oraz czynnika wzrostu komórek śródbłonka naczyniowego (VEGF) w porównaniu z leczeniem kontrolnym. Dodatkowo u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa zmniejszyło się stężenie TNF-α, oraz u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów zmniejszyło się stężenie interleukiny 8 (IL-8). Zmiany te obserwowano przy pierwszej ocenie (4. tydzień) po podaniu początkowej dawki golimumabu i utrzymywały się do 24. tygodnia włącznie.

Skuteczność kliniczna

Reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych

Skuteczność golimumabu potwierdzono w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo badaniach u ponad 1500 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów rozpoznanym na podstawie kryteriów American College of Rheumatology (ACR) przynajmniej na 3 miesiące przed rozpoczęciem badań przesiewowych. U pacjentów stwierdzano obrzęk przynajmniej w czterech stawach oraz bolesność w przynajmniej czterech stawach. Golimumab lub placebo były podawane podskórnie co cztery tygodnie.

W badaniu GO-FORWARD zbadano 444 pacjentów, u których stwierdzono czynne reumatoidalne zapalenie stawów pomimo stosowania stałej dawki przynajmniej 15 mg/tydzień metotreksatu (MTX) i którzy wcześniej nie byli leczeni antagonistami TNF. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup otrzymujących odpowiednio: placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX, oraz golimumab 100 mg + placebo. Pacjenci otrzymujący placebo + MTX po 24. tygodniu przeszli na leczenie golimumabem 50 mg + MTX. W 52. tygodniu pacjenci rozpoczęli otwarte, długoterminowe badanie, będące kontynuacją leczenia.

W badaniu GO-AFTER zbadano 445 pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma antagonistami TNF: adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup otrzymujących odpowiednio: placebo, golimumab 50 mg lub golimumab 100 mg. Pacjentom pozwolono kontynuować równoczesne leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD), takimi jak metotreksat, sulfasalazyna i (lub) hydroksychlorochina, w czasie trwania badania. Podawane przez pacjentów powody przerwania wcześniejszej terapii antagonistami TNF to: brak skuteczności (58%), zła tolerancja (13%) i (lub) powody inne niż bezpieczeństwo i skuteczność (29%, głównie względy finansowe).

W badaniu GO-BEFORE zbadano 637 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX ani czynnikiem hamującym TNF. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup otrzymujących odpowiednio placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX lub golimumab 100 mg + placebo. W 52. tygodniu pacjenci rozpoczęli otwarte, długoterminowe badanie kontynuacyjne, podczas którego pacjenci przyjmujący placebo + MTX, którzy mieli przynajmniej 1 bolesny lub spuchnięty staw, rozpoczęli przyjmowanie 50 mg golimumabu + MTX.

Skojarzonym pierwotnym punktem końcowym w badaniu GO-FORWARD był odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 20 w 14. tygodniu oraz poprawa w stosunku do stanu przed leczeniem wykazana w Kwestionariuszu Oceny Zdrowia (ang. HAQ) w 24. tygodniu. W badaniu GO-AFTER pierwotnym punktem końcowym był odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR 20 w 14. tygodniu.
W badaniu GO-BEFORE skojarzonym pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR 50 w 24. tygodniu oraz zmiana wyniku w skali Sharpa w modyfikacji van der Heijde (vdH-S) w 52. tygodniu w stosunku do stanu przed leczeniem. W uzupełnieniu pierwotnych punktów końcowych, wykonano dodatkowe oceny wpływu leczenia golimumabem na przedmiotowe i podmiotowe objawy zapalenia stawów, odpowiedź radiologiczną, sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze zdrowiem.

Ogólnie, nie stwierdzono żadnych znamiennych klinicznie różnic dotyczących oceny skuteczności pomiędzy schematami dawkowania golimumabu 50 mg i 100 mg w skojarzeniu z metotreksatem do 104. tygodnia w badaniach GO-FORWARD i GO-BEFORE i do 24. tygodnia w badaniu GO-AFTER. Zgodnie z planem każdego z badań w reumatoidalnym zapaleniu stawów pacjenci uczestniczący w długoterminowym przedłużonym badaniu mogli mieć zmienianą dawkę golimumabu między 50 mg a 100 mg, wedle uznania lekarza prowadzącego badanie.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe
Najważniejsze wyniki w skali ACR w 14., 24. i 52. tygodniu dla golimumabu w dawce 50 mg uzyskane w badaniach GO-FORWARD, GO-AFTER i GO-BEFORE przedstawiono w tabeli 2 i opisano poniżej. Odpowiedzi obserwowano w czasie pierwszej oceny (4. tydzień) po pierwszym podaniu golimumabu.

W badaniu GO-FORWARD wśród 89 zrandomizowanych pacjentów otrzymujących golimumab 50 mg + MTX, w 104. tygodniu 48 pacjentów było nadal leczonych. Wśród nich u 40, 33 i 24 pacjentów wystąpiła w 104 tygodniu odpowiedź na leczenie odpowiednio ACR 20/50/70. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, obserwowano podobne wskaźniki odpowiedzi ACR 20/50/70 od 104. tygodnia do 256. tygodnia.
W badaniu GO-AFTER odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR był większy u pacjentów otrzymujących golimumab niż u pacjentów otrzymujących placebo, niezależnie od powodów przerwania wcześniejszej terapii antagonistami TNF.

Tabela 2
Najważniejsze wyniki skuteczności z kontrolowanych części badań GO-FORWARD, GO-AFTER i GO-BEFORE.

	Badanie GO-FORWARD Aktywne RZS mimo leczenia metotreksatem		Badanie GO-AFTER Aktywne RZS, wcześniej leczone jednym lub wieloma antagonistami TNF		Badanie GO-BEFORE Czynne reumatoidalne zapalenie stawów, brak wcześniejszego leczenia MTX	
	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów						
ACR 20						
Tydzień 14	**33%**	**55%***	**18%**	**35%***	NA	NA
Tydzień 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Tydzień 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Tydzień 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Tydzień 24	14%	37%*	4%	16%*	**29%**	**40%**
Tydzień 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Tydzień 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Tydzień 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Tydzień 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

[a] n liczba zrandomizowanych pacjentów, faktyczna liczba pacjentów ważna dla każdego punktu końcowego może być różna dla różnych punktów czasowych
* $p \leq 0,001$
NA: Nie dotyczy

W badaniu GO-BEFORE analiza pierwotna pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów (ACR50, połączone grupy otrzymujące golimumab 50 i 100 mg + MTX względem monoterapii MTX) w 24. tygodniu nie była statystycznie znamienna (p = 0,053). W 52. tygodniu w populacji całkowitej odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR w grupie przyjmującej golimumab 50 mg + MTX był na ogół wyższy, lecz nie znamiennie różny w porównaniu do grupy przyjmującej MTX w monoterapii (patrz Tabela 2). Dodatkowe analizy przeprowadzono w podgrupach reprezentatywnych dla wskazanej docelowej populacji pacjentów z ciężkim czynnym i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. We wskazanej populacji docelowej wykazano lepsze rezultaty leczenia golimumabem 50 mg + MTX względem MTX w monoterapii w porównaniu do populacji całkowitej.

W badaniach GO-FORWARD i GO-AFTER odpowiedzi znaczące klinicznie i istotne statystycznie w skali aktywności choroby (DAS)28 stwierdzono w każdym określonym wcześniej punkcie czasowym – w 14. i 24. tygodniu ($p \leq 0,001$). Wśród zrandomizowanych pacjentów, otrzymujących golimumab

od początku badania, odpowiedź w skali DAS28 utrzymywała się do 104. tygodnia. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, odpowiedzi w skali DAS28 były podobne od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

W badaniu GO-BEFORE zmierzono dużą odpowiedź kliniczną zdefiniowaną jako utrzymywanie się odpowiedzi ACR 70 przez 6 miesięcy. W 52. tygodniu dużą odpowiedź kliniczną uzyskało 15% pacjentów z grupy przyjmującej GOBIVAZ 50 mg + MTX w porównaniu z 7% pacjentów z grupy placebo + MTX (p = 0,018). Spośród 159 pacjentów przydzielonych do grupy przyjmującej golimumab 50 mg + MTX, w 104. tygodniu 96 pacjentów było wciąż leczonych. Spośród tych pacjentów, odpowiednio 85, 66 i 53 pacjentów uzyskało ACR 20/50/70 w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, obserwowano podobne wskaźniki odpowiedzi ACR 20/50/70 od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Odpowiedź radiologiczna
W badaniu GO-BEFORE oceniono uszkodzenia strukturalne na podstawie zmiany wyniku vdH-S w stosunku do stanu przed leczeniem. Jest to złożony wskaźnik zniszczeń strukturalnych, który radiologicznie ocenia liczbę i wielkość nadżerek w stawach oraz zwężenie szpary stawowej w dłoniach/nadgarstkach i stopach. Najważniejsze wyniki dla golimumabu w dawce 50 mg w 52. tygodniu są przedstawione w tabeli 3.

Liczba pacjentów, u których nie wystąpiły nowe nadżerki lub u których zmiana całkowitego wyniku vdH-S ≤ 0 w stosunku do stanu przed leczeniem, była znamiennie wyższa w grupie przyjmującej golimumab niż w grupie kontrolnej (p = 0,003). Zmiany radiologiczne obserwowane w 52. tygodniu utrzymały się do 104. tygodnia. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, zmiany radiologiczne były podobne od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Tabela 3
Średnie zmiany radiologiczne (SD) w całkowitym wyniku vdH-S w 52. tygodniu w stosunku do stanu przed leczeniem w całej populacji badania GO-BEFORE

	Placebo + MTX	**Golimumab 50 mg + MTX**
n[a]	**160**	**159**
Wynik całkowity		
Stan przed leczeniem	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Wskaźnik nadżerek		
Stan przed leczeniem	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Wskaźnik zwężenia szpary stawowej		
Stan przed leczeniem	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

[a] n liczba zrandomizowanych pacjentów
* p = 0,015
** p = 0,044

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze zdrowiem
Sprawność fizyczna i niepełnosprawność zostały ocenione jako osobny punkt końcowy w badaniach GO-FORWARD i GO-AFTER za pomocą indeksu niepełnosprawności HAQ DI. W badaniach tych, golimumab wykazał klinicznie znamienną i istotną statystycznie poprawę indeksu HAQ DI od stanu z rozpoczęcia badania w porównaniu z grupą kontrolną w 24. tygodniu. Wśród zrandomizowanych pacjentów otrzymujących golimumab od początku badania, poprawa indeksu HAQ DI utrzymywała się w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, poprawa indeksu HAQ DI była podobna od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

W badaniu GO-FORWARD wykazano klinicznie znamienną i statystycznie istotną poprawę w jakości życia związanej ze zdrowiem wyrażoną w punktacji składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 u pacjentów leczonych golimumabem względem grupy kontrolnej w 24. tygodniu. Wśród zrandomizowanych pacjentów otrzymujących golimumab od początku badania, poprawa w punktacji składowej fizycznej SF-36 utrzymywała się w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, poprawa w punktacji składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 była podobna od 104. tygodnia do 256. tygodnia. W badaniach GO-FORWARD i GO-AFTER, zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w przypadku zmęczenia, wyrażoną w skali zmęczenia oceny czynnościowej choroby przewlekłej (FACIT-F).

Łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych
Bezpieczeństwo i skuteczność golimumabu zostało ocenione w wieloośrodkowym, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu (GO-REVEAL) u 405 dorosłych pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów (≥ 3 opuchnięte stawy i ≥ 3 bolesne stawy) pomimo leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID) i lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD). Pacjenci w tym badaniu mieli trwające od przynajmniej 6 miesięcy łuszczycowe zapalenie stawów oraz przynajmniej łagodną łuszczycę. Do badania zakwalifikowano pacjentów z każdym z podtypów łuszczycowego zapalenia stawów, włączając zapalenie wielostawowe bez guzków reumatoidalnych (43%), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych (30%), zapalenie stawów międzypaliczkowych dalszych (15%), zesztywniające zapalnie stawów kręgosłupa z zapaleniem stawów obwodowych (11%), oraz okaleczające zapalenie stawów (1%). Wykluczono pacjentów wcześniej leczonych antagonistami TNF. Golimumab lub placebo były podawane podskórnie co 4 tygodnie. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących placebo, golimumab w dawce 50 mg, lub golimumab w dawce 100 mg. Po 24. tygodniu pacjenci przyjmujący placebo przeszli na leczenie golimumabem w dawce 50 mg. W 52. tygodniu pacjenci rozpoczęli otwarte, długoterminowe badanie, będące kontynuacją leczenia. Około 48% pacjentów kontynuowało leczenie stałymi dawkami metotreksatu (≤ 25 mg/tydzień). Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi były odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR w 14. tygodniu oraz zmiana wyniku łuszczycowego zapalenia stawów w skali vdH-S w 24. tygodniu w stosunku do stanu przed leczeniem.

Ogółem nie obserwowano klinicznie znamiennych różnic pod względem skuteczności pomiędzy schematem dawkowania golimumabu 50 mg i 100 mg do 104. tygodnia. Zgodnie z planem badania, pacjenci uczestniczący w długoterminowym przedłużonym badaniu mogli mieć zmienianą dawkę golimumabu między 50 mg a 100 mg, wedle uznania lekarza prowadzącego badanie.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe
Najważniejsze wyniki dla dawki 50 mg po 14. i 24. tygodniu zebrano w tabeli 4 i opisano poniżej.

Tabela 4
Najważniejsze wyniki skuteczności w badaniu GO-REVEAL

	Placebo	golimumab 50 mg*
n[a]	113	146
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów		
ACR 20		
Tydzień 14	**9%**	**51%**
Tydzień 24	12%	52%
ACR 50		
Tydzień 14	2%	30%
Tydzień 24	4%	32%
ACR 70		
Tydzień 14	1%	12%
Tydzień 24	1%	19%
PASI[b] 75[c]		
Tydzień 14	3%	40%

Tydzień 24	1%	56%

* $p < 0,05$ dla wszystkich porównań;

[a] n liczba zrandomizowanych pacjentów, faktyczna liczba pacjentów ważna dla każdego punktu końcowego może być różna dla różnych punktów czasowych

[b] *Wskaźnik nasilenia Zmian Łuszczycowych*

[c] Na podstawie wyników grupy pacjentów z ≥ 3% zmienionej chorobowo powierzchni ciała na początku badania, 79 pacjentów (69,9%) w grupie placebo i 109 pacjentów (74,3%) w grupie otrzymującej golimumab 50 mg.

Odpowiedzi zaobserwowano w czasie pierwszej oceny (4. tydzień) po pierwszym podaniu golimumabu. Podobne odpowiedzi ACR 20 w 14. tygodniu zaobserwowano u pacjentów z podtypami łuszczycowego zapalenia stawów obejmującymi zapalenie wielostawowe bez guzków reumatoidalnych oraz asymetryczne zapalenie stawów obwodowych. Liczba pacjentów z innymi podtypami łuszczycowego zapalenia stawów była za mała, aby umożliwić znaczącą ocenę. Odpowiedzi zaobserwowane w grupach leczonych golimumabem były podobne u pacjentów otrzymujących lub nieotrzymujących równocześnie metotreksat. Spośród 146 zrandomizowanych pacjentów przyjmujących golimumab 50 mg, 70 pacjentów kontynuowało leczenie w 104. tygodniu. Spośród tych 70 pacjentów, odpowiednio u 64, 46 i 31 występowała odpowiednio odpowiedź ACR 20/50/70. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, obserwowano podobne wskaźniki odpowiedzi ACR 20/50/70 od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Statystycznie istotne odpowiedzi w skali DAS28 zaobserwowano również w 14. i 24. tygodniu ($p < 0,05$).

W 24. tygodniu u pacjentów leczonych golimumabem zaobserwowano poprawę parametrów czynności obwodowej związanej z łuszczycowym zapaleniem stawów (np. liczba opuchniętych stawów, liczba bolesnych/tkliwych stawów, zapalenie palców i zapalenie przyczepów ścięgnistych). Leczenie golimumabem dawało znaczącą poprawę w sprawności fizycznej ocenianej indeksem HAQ DI, jak również znaczącą poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem wyrażoną w sumarycznych wynikach fizycznej i umysłowej składowej kwestionariusza SF-36. Wśród pacjentów, którzy kontynuowali leczenie golimumabem, do którego zostali zrandomizowani na początku badania, odpowiedzi w skali DAS28 i HAQ DI utrzymywały się w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, odpowiedzi w skali DAS28 i HAQ DI były podobne od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Odpowiedź radiologiczna

Uszkodzenia strukturalne zarówno w dłoniach jak i stopach oceniano radiologicznie jako zmianę w skali vdH-S w porównaniu do stanu wyjściowego, zmodyfikowanej dla łuszczycowego zapalenia stawów poprzez dodanie stawów międzypaliczkowych dalszych (DIP).

Leczenie golimumabem 50 mg spowalniało postęp uszkodzenia stawów obwodowych w porównaniu do leczenia placebo w 24. tygodniu, mierzone jako zmiana zmodyfikowanej całkowitej oceny vdH-S w porównaniu ze stanem wyjściowym (średnia ± SD wynosiła 0,27 ± 1,3 w grupie placebo w porównaniu do -0,16 ± 1,3 w grupie golimumabu; $p = 0,011$). Spośród 146 pacjentów, których zrandomizowano do grupy otrzymującej golimumab 50 mg, w 52. tygodniu dane RTG były dostępne dla 126 pacjentów, spośród których u 77% nie stwierdzono żadnego postępu w porównaniu do stanu wyjściowego. W 104. tygodniu dane RTG były dostępne dla 114 pacjentów, z których u 77% nie stwierdzono żadnego postępu w porównaniu ze stanem wyjściowym. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, u podobnego odsetka pacjentów nie stwierdzono postępu choroby w porównaniu ze stanem wyjściowym a 104. tygodniem i 256. tygodniem.

Spondyloartropatia osiowa u dorosłych

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa u dorosłych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność golimumabu było oceniane w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą z grupą kontrolną otrzymującą placebo (GO-RAISE) z udziałem 356 dorosłych pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (zdefiniowanym jako wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath (BASDAI) ≥ 4, oraz punktację wg wizualnej skali analogowej (VAS) dla ogólnego bólu pleców ≥ 4, na skali 0 do 10 cm. Pacjenci zakwalifikowani do tego badania mieli czynną postać choroby

pomimo obecnego lub wcześniejszego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID) lub lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) i nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNF. Golimumab lub placebo były podawane podskórnie co 4 tygodnie. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących placebo, golimumab w dawce 50 mg lub golimumab w dawce 100 mg. Pacjentom zezwolono na kontynuowanie równoczesnego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (metotreksat, sulfasalazyna, hydroksychlorochina). Pierwotny punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) 20 w 14. tygodniu. Dane dotyczące skuteczności w grupie kontrolnej otrzymującej placebo były zbierane i analizowane do 24. tygodnia włącznie.

Najważniejsze wyniki dla dawki 50 mg zebrano w tabeli 5 i opisano poniżej. Ogólnie nie zaobserwowano żadnych klinicznie znamiennych różnic w wartościach skuteczności między schematem dawkowania golimumabu 50 mg i 100 mg do 24. tygodnia. Zgodnie z planem badania, pacjenci uczestniczący w długoterminowym przedłużonym badaniu mogli mieć zmienianą dawkę golimumabu między 50 mg a 100 mg, wedle uznania lekarza prowadzącego badanie.

Tabela 5
Najważniejsze wyniki skuteczności w badaniu GO-RAISE.

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n[a]	78	138
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów		
ASAS 20		
Tydzień 14	**22%**	**59%**
Tydzień 24	23%	56%
ASAS 40		
Tydzień 14	15%	45%
Tydzień 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Tydzień 14	8%	50%
Tydzień 24	13%	49%

* $p \leq 0{,}001$ dla wszystkich porównań
[a] n liczba zrandomizowanych pacjentów, faktyczna liczba pacjentów ważna dla każdego punktu końcowego może być różna dla różnych punktów czasowych

Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS 20 i ASAS 40 był podobny od 24. tygodnia do 256. tygodnia. Statystycznie istotne odpowiedzi w BASDAI 50, 70, i 90 ($p \leq 0{,}017$) odnotowano również w 14. i 24. tygodniu. Poprawę w podstawowych objawach choroby zaobserwowano w czasie pierwszej oceny (4. tydzień) po pierwszym podaniu golimumabu. Utrzymała się ona do 24. tygodnia włącznie. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, podobne wskaźniki zmiany BASDAI w porównaniu ze stanem wyjściowym obserwowano od 24. tygodnia do 256. tygodnia. U pacjentów odnotowano trwałą skuteczność niezależnie od leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) (metotreksat, sulfasalazyna i (lub) hydroksychlorochina), statusu antygenu HLA-B27, lub wyjściowych stężeń CRP, ocenionych na podstawie odpowiedzi ASAS 20 w 14. tygodniu.

Podawanie golimumabu doprowadziło do znacznej poprawy sprawności fizycznej ocenianej na podstawie zmian wartości wyjściowych w BASFI w 14. i 24. tygodniu. Jakość życia związana ze zdrowiem wyrażona wynikiem fizycznej składowej kwestionariusza SF-36 również uległa znaczącej poprawie w 14. i 24. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, poprawa sprawności fizycznej i jakości życia związanej ze zdrowiem była podobna od 24. tygodnia do 256. tygodnia.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych u dorosłych

Badanie GO-AHEAD

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność golimumabu oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i z grupą kontrolną otrzymującą placebo (GO-AHEAD) z udziałem 197 dorosłych pacjentów z ciężką, czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (definiowanych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS osiowej spondyloartropatii, ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa). U pacjentów włączonych do tego badania występowała czynna postać choroby (definiowana jako BASDAI ≥ 4 oraz punktacja według wizualnej skali analogowej (VAS) dla ogólnego bólu pleców ≥ 4, każdy z nich na skali 0–10 cm) pomimo obecnego lub wcześniejszego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID) i którzy wcześniej nie byli leczeni lekami biologicznymi, w tym antagonistami TNF. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej placebo lub golimumab w dawce 50 mg podawany podskórnie co 4 tygodnie. W 16. tygodniu pacjenci przeszli do otwartego okresu badania, w którym wszyscy pacjenci otrzymali golimumab w dawce 50 mg podawany podskórnie co 4 tygodnie do 48. tygodnia, ocenę skuteczności leczenia przeprowadzono w 52. tygodniu, a okres obserwacji bezpieczeństwa stosowania trwał do 60. tygodnia. Około 93% pacjentów, którzy otrzymali golimumab na początku przedłużenia badania metodą otwartej próby (16. tydzień) pozostało w grupie leczonej do końca trwania badania (52. tydzień). Analizy przeprowadzono w populacjach wszystkich pacjentów poddanych leczeniu (ang. AT, *All Treated*, N = 197) oraz takich, w których wystąpiły obiektywne objawy stanu zapalnego (ang. OSI, *Objective signs of inflammation*, N = 158, zdefiniowane poprzez podwyższone stężenie CRP i (lub) objawy zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI w punkcie początkowym). Dane dotyczące skuteczności w grupie kontrolnej otrzymującej placebo były zbierane i analizowane do 16. tygodnia. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których osiągnięto ASAS 20 w 16. tygodniu. Najważniejsze wyniki przedstawiono w Tabeli 6 i opisano poniżej.

Tabela 6
Najważniejsze wyniki skuteczności w badaniu GO-AHEAD w 16. tygodniu

Poprawa w zakresie objawów przedmiotowych i podmiotowych				
	Populacja wszystkich pacjentów leczonych (AT)		Populacja, w której występują obiektywne objawy stanu zapalnego (OSI)	
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n[a]	100	97	80	78
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS częściowa remisja	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C [b] < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Hamowanie stanu zapalnego w stawach krzyżowo-biodrowych mierzone za pomocą MRI				
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n[c]	87	74	69	61
Średnia zmiana SPARCC[d] MRI Punktacja dla stawów krzyżowo-biodrowych	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

[a] n liczba pacjentów randomizowanych i leczonych

[b] Indeks aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, białko C-reaktywne (ang. ASDAS-C, *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 liczba pacjentów w punkcie początkowym i w 16. tygodniu, dane z badania MRI

[d] SPARCC (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)

** p < 0,0001 dla porównania golimumabu i placebo

* p < 0,05 dla porównania golimumabu i placebo

Statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej, czynnej postaci

osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych wykazano u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg w porównaniu z placebo w 16. tygodniu (Tabela 6). Poprawę obserwowano przy pierwszej ocenie (4. tydzień) po podaniu początkowej dawki golimumabu. Punktacja według kryteriów SPARCC, mierzona na podstawie wyników badania MRI, wykazała statystycznie istotne zmniejszenie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg w porównaniu z placebo w 16. tygodniu (Tabela 6). Ból oceniany w skali ogólnego bólu pleców i nocnego bólu pleców (ang. *Total Back Pain and Nocturnal Back Pain*) oraz aktywność choroby mierzona w skali ASDAC-C również wykazały statystycznie istotną poprawę między punktem początkowym a 16. tygodniem u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$).

Statystycznie istotną poprawę ruchomości kręgosłupa ocenianą według skali BASMI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) oraz sprawności fizycznej ocenianej według skali BASFI wykazano u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$). U pacjentów leczonych golimumabem wystąpiła bardziej istotna poprawa jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej według skali ASQoL, EQ-5D oraz fizycznych i psychicznych składników skali SF-36 oraz istotnie większa poprawa wydajności pracy oceniana na podstawie znacznego zmniejszenia upośledzenia zdolności do pracy i aktywności według kwestionariusza WPAI, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo.

Dla wszystkich punktów końcowych opisanych powyżej statystycznie istotne wyniki uzyskano również w populacji OSI w 16. tygodniu.

Zarówno w populacji AT, jak i w populacji OSI, poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych, ruchomości kręgosłupa, sprawności fizycznej, jakości życia oraz produktywności zaobserwowana w 16. tygodniu u pacjentów leczonych golimumabem 50 mg utrzymywała się u pacjentów kontynuujących udział w badaniu w 52. tygodniu.

Badanie GO-BACK

Skuteczność i bezpieczeństwo kontynuacji leczenia golimumabem (pełna lub zredukowana częstość dawkowania) w porównaniu z przerwaniem leczenia oceniono u dorosłych pacjentów (w wieku 18 - 45 lat) z czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (ang. nr-axSpA), u których wykazano trwałą remisję trwającego 10 miesięcy comiesięcznego leczenia golimumabem metodą otwartej próby (GO-BACK). Kwalifikujący się pacjenci (którzy uzyskali odpowiedź kliniczną do 4. miesiąca i status choroby nieaktywnej (ASDAS < 1,3) zarówno w 7. jak i 10. miesiącu) rozpoczynający fazę przerwania w badaniu z podwójnie ślepą próbą zostali losowo przydzieleni do kontynuowania comiesięcznego leczenia golimumabem (pełny schemat leczenia, N = 63), leczenia golimumabem podawanego co 2 miesiące (zredukowany schemat leczenia, N = 63) lub comiesięcznego leczenia placebo (przerwanie leczenia, N = 62) do około 12 miesięcy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów bez zaostrzenia aktywności choroby. Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie, tj. mieli ASDAS zebrany w 2 kolejnych ocenach, z których obie wykazały albo wynik bezwzględny ≥ 2,1 albo wzrost o ≥ 1,1 po przerwaniu w stosunku do 10. miesiąca (koniec okresu metody otwartej próby), ponownie rozpoczynali comiesięczne podawanie golimumabu w fazie ponownego leczenia prowadzonego metodą otwartej próby w celu scharakteryzowania odpowiedzi klinicznej.

Odpowiedź kliniczna po przerwaniu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby
Wśród 188 pacjentów z chorobą nieaktywną, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, znamiennie ($p < 0,001$) większy odsetek pacjentów nie miał zaostrzenia choroby przy kontynuacji leczenia golimumabem ze schematem obejmującym pełne leczenie (84,1%), lub zredukowane leczenie (68,3%) w porównaniu z przerwaniem leczenia (33,9%) (Tabela 7).

Tabela 7
Analiza odsetka uczestników bez zaostrzenia[a]

Pełny zestaw analiz populacji (Okres 2 – metoda podwójnie ślepej próby)

Leczenie	n/N	%	Różnica w % w porównaniu z placebo	
			Szacowana wartość (95% CI)[b]	Wartość p[b]
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

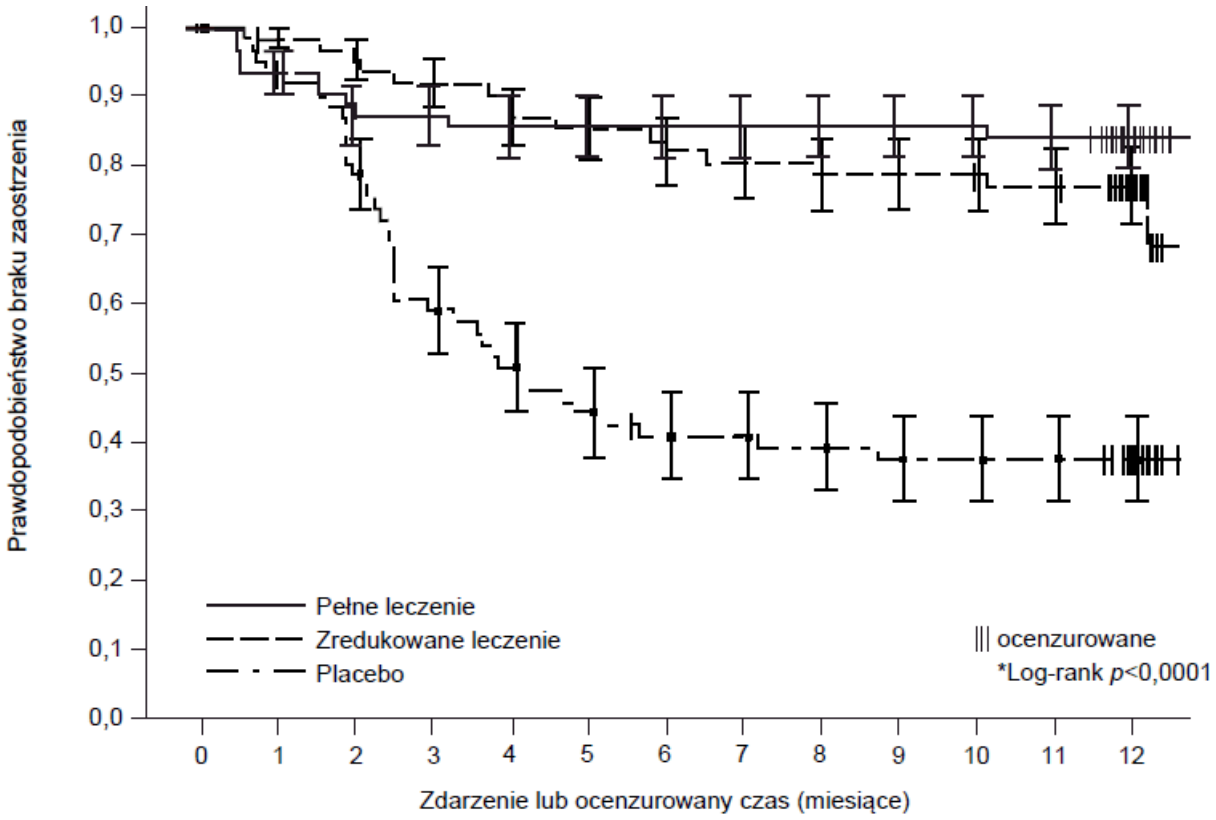
Pełny zestaw analiz obejmuje wszystkich przydzielonych losowo uczestników, którzy osiągnęli status choroby nieaktywnej w okresie 1 i otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu prowadzonym metodą ślepej próby.

a Zdefiniowany jako ASDAS podczas 2 kolejnych wizyt, w których obie wykazują wynik bezwzględny wynoszący ≥ 2,1 lub wzrost o ≥ 1,1 po odstawieniu w stosunku do 10. miesiąca (wizyta 23.).

b Odsetek błędu typu I w wielokrotnych porównaniach leczenia (GLM SC QMT w porównaniu z placebo oraz GLM SC Q2MT w porównaniu z placebo) był kontrolowany przy użyciu sekwecyjnej (stopniowej) procedury testowania.
Wyprowadzone na podstawie stratyfikowanej metody Miettinena i Nurminena ze stężeniem CRP (> 6 mg/l lub ≤ 6 mg/l) jako czynnik stratyfikacji.
Uczestnicy, którzy przerwali okres 2 przedwcześnie i przed „zaostrzeniem", będą liczeni jako posiadający „zaostrzenie". N = całkowita liczba uczestników; n = liczba uczestników bez zaostrzenia; GLM = golimumab;
SC = podanie podskórne, QMT = dawkowanie co miesiąc; Q2MT = dawkowanie co drugi miesiąc.

Różnicę w czasie do pierwszego zaostrzenia pomiędzy grupą przerywającą leczenie a którąkolwiek z grup leczonych golimumabem przedstawiono na Wykresie 1 (log-rank p < 0,0001 dla każdego porównania). W grupie placebo, zaostrzenia rozpoczęły się około 2 miesiące po odstawieniu golimumabu, przy czym większość zaostrzeń wystąpiła w ciągu 4 miesięcy od przerwania leczenia (Wykres 1).

Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera analizy czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia



Uczestnicy z ryzykiem

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

*Punkt końcowy nie został skorygowany o wielokrotność. Stratyfikowany według poziomu CRP (> 6 mg/l lub ≤ 6 mg/l). Zaostrzenie zdefiniowano jako ASDAS podczas 2 kolejnych wizyt, w których obie wykazywały wynik bezwzględny wynoszący ≥ 2,1 lub wzrost o ≥ 1,1 po odstawieniu w stosunku do 10. miesiąca (wizyta 23.). Uczestnicy, u których nie doszło do zaostrzenia, zostali ocenzurowani w czasie przerwania lub w 13. miesiącu leczenia metodą podwójnie ślepej próby w okresie 2. Początek okresu 2. reprezentuje dzień 1 analizy Kaplana-Meiera dla pełnego zestawu analiz.

Odpowiedź kliniczna na ponowne leczenie zaostrzenia choroby
Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako poprawę BASDAI o ≥ 2 lub ≥ 50% w stosunku do średniej z 2 kolejnych wyników BASDAI przypisanych do zaostrzenia choroby. Spośród 53 uczestników stosujących schematy zredukowanego dawkowania lub przerwania leczenia, u których potwierdzono zaostrzenie choroby, 51 (96,2%) uzyskało odpowiedź kliniczną na golimumab w ciągu pierwszych 3 miesięcy ponownego leczenia, chociaż mniej pacjentów (71,7%) było w stanie utrzymać ją przez całe 3 miesiące.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych
Skuteczność działania golimumabu oceniano u dorosłych pacjentów w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo.

W badaniu dotyczącym leczenia indukującego (PURSUIT-Induction) oceniano pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wskaźnik Mayo od 6 do 12; ocena endoskopowa ≥ 2), którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe lub nietolerują takiego leczenia, albo z chorobą kortykosteroido-zależną. W części badania dotyczącej potwierdzenia dawki, 761 pacjentów randomizowano do grup otrzymujących golimumab podawany podskórnie w dawce 400 mg w tygodniu 0 i w dawce 200 mg w tygodniu 2, golimumab podawany podskórnie w dawce 200 mg w tygodniu 0 i 100 mg w tygodniu 2 albo grupy otrzymującej placebo podawane podskórnie w tygodniu 0 i 2. Dozwolone było przyjmowanie jednocześnie doustnie aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących w stałych dawkach. W tym

badaniu skuteczność golimumabu oceniano do 6 tygodnia.

Wyniki badania dotyczącego leczenia podtrzymującego (PURSUIT-Maintenance) opierały się na ocenie 456 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na wcześniejsze leczenie indukujące golimumabem. Pacjentów randomizowano do grup otrzymujących golimumab w dawce 50 mg, golimumab w dawce 100 mg lub placebo. We wszystkich grupach produkty podawane były podskórnie raz na 4 tygodnie. Dozwolone było przyjmowanie jednocześnie doustnie aminosalicylanów i (lub) leków immunomodulujących w stałych dawkach. Na początku badania dotyczącego leczenia podtrzymującego dawki kortykosteroidów miały być stopniowo zmniejszane. W tym badaniu skuteczność golimumabu oceniano do 54. tygodnia.

U pacjentów, którzy ukończyli badanie dotyczące leczenia podtrzymującego do 54. tygodnia kontynuujących leczenie w przedłużonej fazie badania, skuteczność leczenia oceniano do 216. tygodnia. Ocena skuteczności w przedłużonej fazie badania była oparta na zmianie stosowania kortykosteroidów, całkowitej ocenie aktywności choroby wg lekarza (ang. PGA, *Physician's Global Assessment*), poprawie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza oceny choroby zapalnej jelit (ang. IBDQ, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Tabela 8
Najważniejsze wyniki oceny skuteczności w badaniach PURSUIT - Induction i PURSUIT - Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	**Golimumab 200/100 mg** N = 253	
Procent pacjentów			
Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź kliniczną w 6. tygodniu[a]	30%	51%**	
Pacjenci, u których stwierdzono remisję kliniczną w 6. tygodniu[b]	6%	18%**	
Pacjenci, u których stwierdzono wygojenie zmian śluzówkowych w 6. tygodniu[c]	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo[d] N = 154	**Golimumab 50 mg** N = 151	**Golimumab 100 mg** N = 151
Procent pacjentów			
Utrzymywanie się odpowiedzi (Pacjenci, u których odpowiedź kliniczna utrzymywała się do 54. tygodnia)[e]	31%	47%*	50%**
Trwała remisja (Pacjenci, u których remisję kliniczną stwierdzono zarówno w 30., jak i w 54. tygodniu)[f]	16%	23%[g]	28%*

N = Liczba pacjentów
** $p \leq 0,001$
* $p \leq 0,01$
[a] Zdefiniowaną jako zmniejszenie punktacji w skali Mayo o ≥ 30% i ≥ 3 punkty w stosunku do wyniku wyjściowego, z jednoczesnym zmniejszeniem wyniku w podskali dotyczącej oceny krwawienia z odbytu o ≥ 1 albo z wynikiem w podskali oceny krwawienia z odbytu wynoszącym 0 lub 1 punkt.
[b] Zdefiniowaną jako wynik w skali Mayo wynoszący ≤ 2 punkty, przy czym żaden wynik w poszczególnych podskalach nie mógł wynieść > 1 punkt
[c] Zdefiniowaną jako 0 lub 1 punkt w podskali skali Mayo dotyczącej badań endoskopowych.
[d] Tylko leczenie indukujące golimumabem.
[e] Co 4 tygodnie u pacjentów oceniano aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego na podstawie częściowego wyniku w skali Mayo (brak odpowiedzi na leczenie potwierdzano w badaniach endoskopowych). Dlatego u pacjenta, u którego podczas każdej oceny aż do 54. tygodnia utrzymywała się odpowiedź na leczenie, stwierdzano ciągłość odpowiedzi klinicznej.
[f] Żeby stwierdzić trwałą remisję pacjent musiał być w stanie remisji zarówno w 30., jak i w 54. tygodniu (nie można

było wykazać braku odpowiedzi w żadnym punkcie czasowym aż do 54. tygodnia).
[g] W przypadku pacjentów o masie ciała mniejszej niż 80 kg, u większego odsetka osób przyjmujących dawkę 50 mg w leczeniu podtrzymującym wykazano trwałą remisję kliniczną w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo.

U większej liczby pacjentów stosujących golimumab wykazano trwałe wygojenie się zmian śluzówkowych (zarówno w 30., jak i w 54. tygodniu) w grupie leczonej dawką 50 mg (42%, nominalna wartość $p < 0,05$) i w grupie leczonej dawką 100 mg (42%, $p < 0,005$) w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (27%).

W przypadku 54% pacjentów (247/456) przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy na początku badania PURSUIT-Maintenance, odsetek osób, u których odpowiedź kliniczna utrzymywała się do 54. tygodnia i którzy w 54. tygodniu nie przyjmowali kortykosteroidów, był większy w grupie leczonej dawką 50 mg (38%, 30/78) i w grupie leczonej dawką 100 mg (30%, 25/82) niż w grupie placebo (21%, 18/87). Odsetek osób, u których do 54. tygodnia wyeliminowano z leczenia kortykosteroidy, był większy w grupie leczonej dawką 50 mg (41%, 32/78) i w grupie leczonej dawką 100 mg (33%, 27/82) niż w grupie placebo (22%, 19/87). Wśród pacjentów, którzy zostali włączeni do przedłużonej fazy badania, odsetek pacjentów, którzy nie przyjmowali kortykosteroidów utrzymywał się na ogół do 216. tygodnia.

Pacjentom, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej w 6. tygodniu badań dotyczących leczenia indukującego (PURSUIT-Induction), podawano golimumab w dawce 100 mg co 4 tygodnie podczas badania dotyczącego leczenia podtrzymującego (PURSUIT-Maintenance).
W 14. tygodniu odpowiedź uzyskano u 28% pacjentów. Definiowano ją jako wynik w częściowej skali Mayo (spadek o ≥ 3 punkty w porównaniu z wynikiem uzyskanym na początku leczenia indukującego). W 54. tygodniu wyniki kliniczne obserwowane u tych pacjentów były porównywalne do tych zgłaszanych u pacjentów, u których odpowiedź kliniczną uzyskano w 6. tygodniu.
Leczenie golimumabem doprowadziło w 6. tygodniu do istotnej poprawy jakości życia ocenianej na podstawie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniku uzyskanego we właściwym dla choroby kwestionariuszu IBDQ (*inflammatory bowel disease questionnaire* – kwestionariusz oceny nieswoistego zapalenia jelit). W przypadku pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące golimumabem poprawa jakości życia oceniana na podstawie kwestionariusza IBDQ utrzymywała się do 54. tygodnia.

Około 63% pacjentów otrzymujących golimumab na początku przedłużonej fazy badania (56. tydzień), kontynuowało leczenie do zakończenia badania (przyjęcie ostatniej dawki golimumabu w 212. tygodniu).

Immunogenność
Przeciwciała przeciwko golimumabowi mogą wytwarzać się w trakcie leczenia golimumabem. Tworzenie się przeciwciał przeciwko golimumabowi może wiązać się ze zmniejszeniem ogólnoustrojowej ekspozycji na golimumab, jednak nie zaobserwowano jednoznacznego związku pomiędzy rozwojem przeciwciał a skutecznością leczenia. Obecność przeciwciał przeciwko golimumabowi może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność golimumabu oceniono w randomizowanym badaniu (GO-KIDS) dotyczącym odstawiania produktu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną placebo w grupie 173 dzieci (w wieku od 2 do 17 lat) z aktywną postacią pJIA z zajęciem co najmniej 5 stawów oraz niedostateczną odpowiedzią na stosowanie metotreksatu. Do badania włączono dzieci z JIA o przebiegu z zajęciem wielu stawów (z obecnością czynnika reumatoidalnego lub bez obecności czynnika reumatoidalnego, rozszerzające się zapalenie kilku stawów, młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów lub układowe JIA bez aktualnie występujących objawów ogólnoustrojowych). Mediana liczby zajętych stawów na początku badania wynosiła 12, a mediana CRP – 0,17 mg/dl.

Pierwszą część badania stanowiła 16-tygodniowa faza otwarta, podczas której 173 włączonych do badania dzieci otrzymywało golimumab w dawce 30 mg/m^2 pc. (maksymalnie 50 mg) podskórnie co 4 tygodnie oraz metotreksat. 154 dzieci, które w tygodniu 16. uzyskały odpowiedź ACR Ped 30 włączono do fazy drugiej badania. Była to randomizowana faza odstawiania produktu, podczas której dzieciom podawano co 4 tygodnie golimumab w dawce 30 mg/m^2 pc. (maksymalnie 50 mg) w skojarzeniu z metotreksatem albo placebo w skojarzeniu z metotreksatem. W przypadku zaostrzenia choroby dzieciom podawano golimumab w dawce 30 mg/m^2 pc. (maksymalnie 50 mg) w skojarzeniu z metotreksatem. W tygodniu 48. dzieci wkraczały do długoterminowej fazy kontynuacyjnej.

W tym badaniu dzieci uzyskały odpowiedzi ACR Ped 30, 50, 70 i 90 od 4 tygodnia.

W tygodniu 16. 87% dzieci uzyskało odpowiedź na leczenie ACR Ped 30, a 79%, 66% i 36% dzieci odpowiednio odpowiedzi ACR Ped 50, ACR Ped 70 i ACR Ped 90. W tygodniu 16. u 34% dzieci stwierdzono chorobę nieaktywną zdefiniowaną jako obecność wszystkich z wymienionych: brak stawów zajętych aktywnym stanem zapalnym, brak gorączki, wysypki, zapalenia błon surowiczych, powiększenia śledziony, powiększenia wątroby, uogólnionej limfadenopatii wywołanej przez JIA, brak aktywnego zapalenia błony naczyniowej oka, prawidłowa wartość OB (< 20 mm/h) lub CRP (< 1,0 mg/dl), wynik ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza (≤ 5 mm w skali VAS), czas trwania sztywności porannej < 15 minut.

W tygodniu 16. wszystkie składowe odpowiedzi na leczenie według skali ACR Ped uległy istotnej klinicznie poprawie w porównaniu z punktem wyjściowym (patrz Tabela 9).

Tabela 9
Poprawa w porównaniu z punktem wyjściowym w zakresie składowych ACR Ped w tygodniu 16[a]

	Mediana odsetka poprawy
	Golimumab 30 mg/m^2 pc. n[b] = 173
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (skala VAS[c] 0-10 cm)	88%
Ogólna ocena dobrego samopoczucia przez pacjenta/rodzica (skala VAS 0-10 cm)	67%
Liczba stawów zajętych aktywnym procesem zapalnym	92%
Liczba stawów z ograniczoną ruchomością	80%
Funkcjonowanie fizyczne według kwestionariusza CHAQ[d]	50%
OB (mm/h)[e]	33%

- [a] punkt wyjściowy = tydzień 0
- [b] „n" – liczba włączonych pacjentów
- [c] VAS: wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
- [d] CHAQ: kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci (ang. Child Health Assessment Questionaire)
- [e] OB (mm/h): wskaźnik opadania erytrocytów (milimetry/godzinę)

Pierwszorzędowy punkt końcowy, odsetek dzieci uzyskujących odpowiedź na leczenie ACR Ped 30 w tygodniu 16., bez zaostrzenia w przebiegu choroby w okresie pomiędzy tygodniem 16. a tygodniem 48. nie został osiągnięty. Większość dzieci nie miało zaostrzenia w okresie pomiędzy tygodniem 16. a tygodniem 48. (odpowiednio 59% w grupie otrzymującej golimumab w skojarzeniu z metotreksatem i 53% w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z metotreksatem; p = 0,41).

Wcześniej zaplanowane analizy w podgrupach dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego w odniesieniu do wyjściowego CRP (≥ 1 mg/dl w porównaniu z < 1 mg/dl) wykazały większą częstość występowania zaostrzenia objawów choroby u pacjentów przyjmujących placebo w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi golimumab w skojarzeniu z metotreksatem wśród pacjentów z wyjściowym CRP ≥ 1 mg/dl (87% w porównaniu z 40%; p = 0,0068).

W tygodniu 48. 53% i 55% dzieci, odpowiednio z grupy leczonej golimumabem w skojarzeniu z metotreksatem i grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z metotreksatem uzyskało odpowiedź ACR Ped 30, a u 40% i 28% dzieci, odpowiednio z grupy leczonej golimumabem w skojarzeniu z metotreksatem i grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z metotreksatem stwierdzono chorobę nieaktywną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki golimumabu zdrowym ochotnikom lub pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów, średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (T_{max}) wynosił od 2 do 6 dni. Po podskórnym wstrzyknięciu dawki 50 mg golimumabu zdrowym ochotnikom, średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) ± odchylenie standardowe wyniosło 3,1 ± 1,4 µg/ml.

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg, wchłanianie golimumabu było podobne w rejonie kończyny górnej, brzucha i uda, przy czym średnia całkowita biodostępność wyniosła 51%. Ponieważ golimumab wykazywał w przybliżeniu farmakokinetykę proporcjonalną do dawki po podaniu podskórnym, oczekuje się, że całkowita biodostępność golimumabu w dawce 50 mg lub 200 mg będzie podobna.

Dystrybucja
Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki średnia objętość dystrybucji wyniosła 115 ± 19 ml/kg.

Eliminacja
Klirens układowy golimumabu oceniono na 6,9 ± 2,0 ml/dzień/kg. Okres półtrwania w fazie końcowej oceniono na około 12 ± 3 dni u zdrowych ochotników i podobne wartości zanotowano u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
Przy podawaniu podskórnym dawki 50 mg golimumabu co cztery tygodnie pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, lub zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, stężenie w surowicy osiągało stan stacjonarny do końca 12. tygodnia. Przy jednoczesnym podawaniu metotreksatu, leczenie podawanym podskórnie golimumabem w dawce 50 mg co 4 tygodnie powodowało średnie (± standardowe odchylenie) minimalne stężenie w surowicy w stanie stacjonarnym około 0,6 ± 0,4 µg/ml u pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów pomimo leczenia metotreksatem, około 0,5 ± 0,4 µg/ml u pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów, i około 0,8 ± 0,4 µg/ml u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Minimalne średnie stężenia golimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym u pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, były podobne do wartości zaobserwowanych u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa po podskórnym podaniu golimumabu w dawce 50 mg co 4 tygodnie.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie otrzymywali równocześnie metotreksatu, zanotowano minimalne stężenie w stanie stacjonarnym o 30% mniejsze niż u pacjentów, którzy otrzymywali golimumab z metotreksatem. W ograniczonej grupie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych golimumabem podawanym podskórnie przez ponad 6 miesięcy, równoczesne stosowanie metotreksatu prowadziło do zmniejszania się pozornego klirensu golimumabu o około 36%. Jednakże farmakokinetyczna analiza populacji wykazała, że równoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, doustnych kortykosteroidów oraz sulfasalazyny, nie wpływa na pozorny klirens golimumabu.

W przypadku leczenia indukującego golimumabem podawanym w dawce 200 mg i 100 mg odpowiednio w tygodniu 0 i tygodniu 2 oraz stosowanego później leczenia podtrzymującego golimumabem podawanym podskórnie raz na 4 tygodnie w dawce wynoszącej 50 mg lub 100 mg u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego stężenie golimumabu w surowicy krwi osiągnęło stan stacjonarny po upływie około 14 tygodni od rozpoczęcia leczenia. W wyniku leczenia

podtrzymującego golimumabem podawanym podskórnie raz na 4 tygodnie w dawce 50 mg lub 100 mg osiągnięto średnie minimalne stężenie w przedziale dawkowania w stanie stacjonarnym wynoszące odpowiednio około 0,9 ± 0,5 µg/ml i 1,8 ± 1,1 µg/ml.

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych golimumabem podawanym podskórnie raz na 4 tygodnie w dawce 50 mg lub 100 mg jednoczesne stosowanie leków immunomodulujących nie miało znaczącego wpływu na minimalne stężenie golimumabu w przedziale dawkowania w stanie stacjonarnym.

U pacjentów, u których wykształciły się przeciwciała przeciwko golimumabowi, z reguły wykazywano niskie stężenia golimumabu w stanie stacjonarnym (patrz punkt 5.1).

Liniowość
U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, po dożylnym podaniu pojedynczej dawki w zakresie od 0,1 do 10,0 mg/kg mc., golimumab wykazywał w przybliżeniu farmakokinetykę proporcjonalną do dawki. Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki w zakresie od 50 mg do 400 mg u zdrowych osób również obserwowano farmakokinetykę w przybliżeniu proporcjonalną do dawki.

Wpływ masy ciała na farmakokinetykę
Wykazano tendencję zwiększania się pozornego klirensu golimumabu wraz ze wzrostem masy ciała (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież
Farmakokinetykę golimumabu oceniono u 173 dzieci chorych na pJIA w zakresie wiekowym od 2 do 17 lat. W badaniu dotyczącym pJIA dzieci, które otrzymały golimumab w dawce 30 mg/m^2 (maksymalnie 50 mg) podskórnie, co 4 tygodnie, stężenie golimumabu osiągnęło stan stacjonarny na podobnym poziomie w różnych grupach wiekowych oraz zbliżonym lub nieco wyższym od obserwowanego u osób dorosłych chorych na RZS stosujących golimumab w dawce 50 mg co 4 tygodnie.

Poprzez modelowanie i symulację farmakokinetyki i farmakodynamiki w populacji dzieci i młodzieży z pJIA potwierdzono zależność pomiędzy stężeniem golimumabu w surowicy a skutecznością kliniczną oraz, że schemat dawkowania golimumabu: 50 mg co 4 tygodnie u dzieci z pJIA o masie ciała co najmniej 40 kg pozwala na uzyskanie ekspozycji zbliżonej do ekspozycji uznanej za skuteczną w badaniach dotyczących osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu golimumabu na mutagenność, płodności u zwierząt oraz długoterminowych badań dotyczących rakotwórczości.

W badaniu płodności i funkcji rozrodczych u myszy, zastosowanie analogicznego przeciwciała wybiórczo hamującego czynność mysiego TNF-α, spowodowało spadek liczby ciężarnych myszy. Nie wiadomo, czy fakt ten jest spowodowany wpływem na samce i (lub) samice. W badaniu toksyczności wieku rozwojowego przeprowadzonym na myszach po podaniu tego samego analogicznego przeciwciała, jak również u małp cynomolgus, którym podano golimumab, nie stwierdzono toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol (E420)
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Wstrzykiwacz należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Produkt leczniczy GOBIVAZ można przechowywać w temperaturze maksymalnie do 25°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 30 dni, ale nieprzekraczający pierwotnego terminu ważności podanego na pudełku. Nowy termin ważności należy zapisać na pudełku (do 30 dni od daty wyjęcia z lodówki).

Po przechowywaniu produktu leczniczego GOBIVAZ w temperaturze pokojowej, nie należy go ponownie umieszczać w lodówce. Produkt leczniczy GOBIVAZ należy wyrzucić, jeśli nie zostanie wykorzystany w czasie 30 dni przechowywania w temperaturze pokojowej.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

GOBIVAZ 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Wstrzykiwacz: 0,5 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szkło typu 1) z zamocowaną igłą (ze stali nierdzewnej) i osłoną. Produkt GOBIVAZ jest dostępny w opakowaniach zawierających jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony oraz opakowaniach zbiorczych zawierających 3 (3 opakowania po 1) wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt GOBIVAZ jest dostarczany w jednorazowym wstrzykiwaczu. Do każdego opakowania jest dołączona instrukcja użycia, wyczerpująco opisująca sposób stosowania wstrzykiwacza. Po wyjęciu z lodówki, należy na 30 min przed wstrzyknięciem pozostawić wstrzykiwacz w temperaturze pokojowej. Nie wstrząsać wstrzykiwacza.

Roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego, może zawierać niewielką ilość małych przezroczystych lub białych cząstek białka. Jest to często spotykane w przypadku roztworów zawierających białko. Produktu GOBIVAZ nie wolno stosować, jeśli roztwór jest przebarwiony, mętny lub zawiera widoczne cząstki obce.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania produktu GOBIVAZ we wstrzykiwaczu znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1988/001 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
EU/1/25/1988/002 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU i DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 listopada 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GOBIVAZ 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY i ILOŚCIOWY

GOBIVAZ 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka 1 ml zawiera 100 mg golimumabu*.

* Ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1κ, wytwarzane przez mysią linię komórkową hybridoma z użyciem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda ampułko-strzykawka zawiera 41 mg sorbitolu (E420) na dawkę 100 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów (ang. RA, *Rheumatoid arthritis*)
Produkt GOBIVAZ w skojarzeniu z metotreksatem (ang. MTX, methotrexate) jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD, *disease-modifying anti-rheumatic drug*), w tym MTX.
- dorosłych pacjentów z czynnym ciężkim i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX.

Wykazano, że produkt golimumab w skojarzeniu z MTX zmniejsza tempo progresji uszkodzenia stawów mierzone w badaniu RTG oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej.

W celu uzyskania informacji dotyczących wskazania wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) GOBIVAZ 50 mg.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. PsA, *Psoriatic arthritis*)
Produkt GOBIVAZ, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie DMARD było niewystarczające. Wykazano, że leczenie produktem

golimumabem powoduje spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu RTG u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby (patrz punkt 5.1) oraz poprawia sprawność fizyczną.

Spondyloartropatia osiowa (ang. *Axial spondyloarthritis*)
*Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (*ang. AS, *Ankylosing spondylitis)*
Produkt GOBIVAZ jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

*Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych (*ang. nr-Axial SpA*, Non-radiographic axial spondyloarthritis)*
Produkt GOBIVAZ jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ciężką, czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, na co wskazuje podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (ang. CRP, C-reactive protein) i (lub) wyniki badań obrazowych rezonansu magnetycznego (ang. MRI, magnetic resonance imaging), u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź, albo które nie tolerują niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ang. NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. UC, *Ulcerative colitis*)
Produkt GOBIVAZ jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub którzy źle tolerowali leczenie, lub u których były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży (ang. pUC, *Paediatric ulcerative colitis*)
Produkt GOBIVAZ jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 2 lata i o masie ciała co najmniej 15 kg, które wykazują niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub które nie tolerują takich terapii lub mają przeciwwskazania medyczne do ich stosowania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pacjenci leczeni produktem leczniczym GOBIVAZ powinni otrzymać Kartę Pacjenta.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów
Produkt GOBIVAZ należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.
Produkt GOBIVAZ należy podawać równocześnie z metotreksatem.

Łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa lub osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych
Produkt GOBIVAZ należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.

Dla wszystkich wymienionych powyżej wskazań dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po 3-4 dawkach). U pacjentów, u których w tym okresie nie wystąpiła korzyść z leczenia, należy rozważyć kontynuację leczenia.

Pacjenci, których masa ciała jest większa niż 100 kg

Dla wszystkich wymienionych powyżej wskazań można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach. Należy jednak pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia niektórych ciężkich działań niepożądanych obserwowanych podczas przyjmowania dawki 100 mg, w porównaniu do dawki 50 mg (patrz punkt 4.8). Należy ponownie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej po otrzymaniu 3 do 4 dodatkowych dawek 100 mg.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych
Pacjenci o masie ciała mniejszej niż 80 kg
Produkt leczniczy GOBIVAZ podaje się w dawce początkowej wynoszącej 200 mg, w dawce 100 mg w 2. tygodniu. Pacjenci z zadowalającą odpowiedzią na leczenie powinni otrzymywać produkt leczniczy w dawce 50 mg w 6. tygodniu, a następnie co 4 tygodnie. Pacjenci z niezadowalającą odpowiedzią na leczenie mogą odnieść korzyści z dalszego przyjmowania produktu leczniczego w dawce 100 mg w 6. tygodniu, a następnie co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Pacjenci o masie ciała większej lub równej 80 kg
Produkt leczniczy GOBIVAZ podaje się w dawce początkowej wynoszącej 200 mg, następnie w dawce 100 mg w 2. tygodniu, potem w dawce wynoszącej 100 mg raz na 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Podczas leczenia podtrzymującego dawki kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać zgodnie z zaleceniami przyjętymi w praktyce klinicznej.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną zwykle uzyskuje się w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po podaniu 4 dawek). U pacjentów, u których w tym okresie nie stwierdza się żadnych korzyści terapeutycznych, należy ponownie rozważyć zasadność dalszego leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży (pUC)
Zalecana dawka produktu GOBIVAZ u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego zależy od masy ciała (Tabela 1). Produkt GOBIVAZ podaje się w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Tabela 1: Dawka produktu GOBIVAZ u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Masa ciała pacjenta	**Dawka indukcyjna**	**Dawka podtrzymująca od tygodnia 6.**	**Opcjonalne zmniejszenie dawki podtrzymującej***
≥80 kg	• 200 mg w tygodniu 0. i • 100 mg w tygodniu 2.	• 100 mg co cztery tygodnie	Nie dotyczy
≥40 kg do <80 kg	• 200 mg w tygodniu 0. i • 100 mg w tygodniu 2.	• 100 mg co cztery tygodnie	• 50 mg co cztery tygodnie
≥15 kg do <40 kg	• 100 mg w tygodniu 0. i • 50 mg w tygodniu 2.	• 50 mg co cztery tygodnie	• 25 mg co cztery tygodnie

* Lekarz może rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej u pacjentów, u których nastąpiła remisja w 54. tygodniu lub później.

** Nie ma postaci leku GOBIVAZ w ampułkostrzykawce, która umożliwiałaby podanie dawki 25 mg dzieciom o masie ciała od ≥15 kg do <40 kg z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. W związku z tym nie jest możliwe podanie produktu GOBIVAZ pacjentom, którzy wymagają dawki 25 mg. Jeśli wymagana jest dawka 25 mg, należy zastosować inny produkt zawierający golimumab.

Informacje dotyczące dawkowania i sposobu podawania dawki 50 mg golimumabu znajdują się w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego roztworu do wstrzykiwań 50 mg w ampułko-strzykawce.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną zwykle uzyskuje się ciągu 12 do 14 tygodni

leczenia (po 4 dawkach). Należy rozważyć kontynuację leczenia u dzieci, u których w tym okresie nie stwierdzono korzyści terapeutycznych.

Pominięta dawka
Jeśli pacjent zapomni wstrzyknąć produkt GOBIVAZ w zaplanowanym dniu, pominięta dawka powinna zostać przyjęta, gdy tylko sobie o tym przypomni. Należy poinformować pacjenta, że nie należy wstrzykiwać podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Kolejną dawkę należy podać zgodnie z następującymi wytycznymi:
- jeśli dawka jest opóźniona o mniej niż 2 tygodnie, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, a następnie kontynuować leczenie zgodnie z pierwotnym schematem dawkowania.
- jeśli dawka jest opóźniona o więcej niż 2 tygodnie, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, a następnie ustalić nowy schemat dawkowania, zaczynając od daty tego wstrzyknięcia.

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek i wątroby
Nie badano stosowania golimumabu w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego GOBIVAZ u pacjentów w wieku poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż pJIA i pUC. Brak dostępnych danych. Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu GOBIVAZ u dzieci w wieku poniżej 2 lat z pJIA lub pUC.

Sposób podawania
Produkt GOBIVAZ należy podawać podskórnie. Jeżeli lekarz zadecyduje, że jest to właściwe i będzie to powiązane z obserwacją medyczną pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania. Pacjenci powinni zostać pouczeni, że należy wstrzykiwać całą ilość produktu GOBIVAZ zgodnie z obszerną instrukcją dotyczącą stosowania przedstawioną w ulotce dla pacjenta. Jeśli konieczne jest podanie kilku wstrzyknięć, należy je wykonać w różnych miejscach ciała. Każda ampułko-strzykawka jest przeznaczona do jednorazowego użycia u jednego pacjenta i należy ją wyrzucić natychmiast po użyciu.

Instrukcje podawania leku, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica, i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę oraz numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Pacjenci muszą być uważnie kontrolowani ze względu na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed leczeniem, podczas, jak i po zakończeniu leczenia golimumabem. Eliminacja golimumabu może trwać do 5 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Nie wolno kontynuować leczenia golimumabem, należy przerwać jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy (patrz punkt 4.3).

Golimumabu nie należy stosować u pacjentów z istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem.
U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie golimumabu. Pacjentom należy doradzić, aby jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.

Pacjenci przyjmujący antagonistę TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia.
U pacjentów leczonych golimumabem obserwowano występowanie zakażeń bakteryjnych (w tym posocznicy i zapalenia płuc), mykobakteryjnych (w tym gruźlicy), inwazyjnych zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, łącznie ze zgonami. Niektóre z tych ciężkich zakażeń wystąpiły u pacjentów otrzymujących równocześnie leczenie immunosupresyjne, co dodatkowo do choroby podstawowej mogło predysponować ich do zakażeń. Pacjentów leczonych golimumabem, u których wystąpiło nowe zakażenie należy poddać ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie golimumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.

Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem u pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania golimumabu. Jeśli u pacjentów z grupy ryzyka leczonych golimumabem wystąpi ciężka choroba ogólnoustrojowa, należy podejrzewać u nich inwazyjne zakażenie grzybicze. O ile to możliwe, w przypadku tych pacjentów diagnostykę i empiryczne leczenie przeciwgrzybicze należy prowadzić w porozumieniu z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu pacjentów z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym.

Gruźlica
U pacjentów przyjmujących golimumab obserwowano przypadki czynnej gruźlicy. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną i objawiała się jako choroba miejscowa lub rozsiana.

Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebycia gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, np. próbę tuberkulinową lub badania krwi oraz badanie radiologiczne (zdjęcie) klatki piersiowej (można zastosować lokalne zalecenia). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Pacjenta. Lekarz przepisujący lek powinien pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z zaburzoną odpornością.

Nie wolno rozpoczynać leczenia golimumabem w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy (patrz punkt 4.3).

Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia golimumabem.
W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia golimumabem musi być podjęte leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem u pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy

rozważyć leczenie przeciwgruźlicze. Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia golimumabem należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie.
U pacjentów leczonych golimumabem obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia i po leczeniu gruźlicy utajonej. Pacjentów leczonych golimumabem należy uważnie kontrolować czy występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy. Dotyczy to pacjentów z ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, pacjentów leczonych z powodu gruźlicy utajonej i pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni z powodu gruźlicy.

Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia lub po leczeniu golimumabem.

Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)
Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF, włączając golimumab, którzy są przewlekłymi nosicielami tego wirusa (tj. nosicielami antygenu powierzchniowego). W niektórych przypadkach doszło do zgonów.

Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem pacjentów należy zbadać czy występuje u nich zakażenie wirusem HBV. W przypadku pacjentów, u których wynik testu jest pozytywny, zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Nosicieli wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia golimumabem, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem GOBIVAZ oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania wznowy HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie golimumabem
i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne
Potencjalny wpływ antagonistów TNF na rozwój nowotworów złośliwych jest nieznany. Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka, białaczki lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych antagonistami TNF. U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie antagonistami TNF.

Nowotwory złośliwe w populacji dzieci i młodzieży
W okresie porejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat) opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Chłoniaki i białaczki
W badaniach klinicznych wszystkich czynników hamujących aktywność TNF, włączając golimumab, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków chłoniaków u pacjentów otrzymujących leczenie hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych fazy IIb i III dotyczących stosowania golimumabu w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) (ang. RA*, rheumatoid arthritis*), łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS) (ang. PsA*, psoriatic arthritis*) i zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) (ang. AS, *ankylosing spondyloarthritis*), częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych golimumabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej. U pacjentów leczonych golimumabem zgłaszano

przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wieloletnią wysoką aktywnością zapalną choroby stwierdza się podwyższone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko obserwowano przypadki wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego (ang. HSTCL, *hepatosplenic T-cell lymphoma*) u pacjentów leczonych innymi antagonistami TNF (patrz punkt 4.8). Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Większość przypadków stwierdzono u młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn, przy czym niemal wszyscy z nich przyjmowali jednocześnie azatioprynę (AZA) lub 6-merkaptopurynę (6–MP) z powodu nieswoistego zapalenia jelit. Należy starannie rozważyć możliwe ryzyko związane ze stosowaniem AZA lub 6-MP w skojarzeniu z golimumabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Nowotwory złośliwe inne niż chłoniak
W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy IIb i III dotyczących stosowania golimumabu w RZS, ŁZS, ZZSK oraz wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG) (ang. UC, *ulcerative colitis*), częstość występowania nowotworów złośliwych, które nie były chłoniakami (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna w grupie otrzymującej golimumab
i grupie kontrolnej.

Dysplazja/rak jelita grubego
Nie wiadomo, czy leczenie golimumabem ma wpływ na ryzyko rozwoju dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, u których w przeszłości rozpoznano dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i w czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsję zgodnie z lokalnymi zaleceniami. U pacjentów ze świeżo rozpoznaną dysplazją leczonych golimumabem, należy starannie przeanalizować indywidualne ryzyko i korzyści i zastanowić się, czy należy kontynuować leczenie. W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie golimumabu u pacjentów z ciężką utrzymującą się astmą, stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych golimumabem niż u pacjentów grupy kontrolnej (patrz punkt 4.8). Znaczenie tych danych nie jest znane.

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu - innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Nowotwory skóry
U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym golimumab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka oraz raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8). Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry.

<u>Zastoinowa niewydolność serca</u>
Podczas stosowania czynników hamujących TNF, w tym golimumabu, zgłaszano przypadki wystąpienia lub nasilenia zastoinowej niewydolności serca. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Nie badano golimumabu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Należy zachować ostrożność stosując golimumab u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Pacjentów

tych należy ściśle kontrolować. Należy przerwać leczenie golimumabem u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło nasilenie istniejących objawów (patrz punkt 4.3).

Przypadki neurologiczne
Stosowanie czynników hamujących TNF, w tym golimumabu, wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego. Należy dokładne rozważyć korzyści i ryzyko podawania antagonistów TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia golimumabem. W przypadku wystąpienia tych zaburzeń należy rozważyć przerwanie leczenia golimumabem (patrz punkt 4.8).

Operacje chirurgiczne
Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania golimumabu u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, włączając plastykę stawu jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania. Pacjent wymagający przeprowadzenia operacji podczas leczenia golimumabem, musi być bardzo uważnie kontrolowany czy występują u niego zakażenia, oraz należy zastosować u niego odpowiednie działania.

Immunosupresja
Ponieważ TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje możliwość, że leczenie antagonistami TNF, w tym golimumabem może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym.

Procesy autoimmunizacyjne
Względny niedobór $TNF\alpha$ wywołany leczeniem antagonistą TNF może spowodować uruchomienie procesów autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego golimumabem wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie golimumabem (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne
Zgłaszano przypadki pancytopenii, leukopenii, neutropenii, agranulocytozy, niedokrwistości aplastycznej i trombocytopenii u pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym golimumab. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy lekarskiej w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zmianę składu krwi obwodowej (dyskrazję) (np. utrzymująca się gorączka, zasinienie, krwawienia, bladość). U pacjentów z potwierdzonymi znacznymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia golimumabem.

Jednoczesne podawanie antagonistów TNF z anakinrą
W przypadku jednoczesnego stosowania anakinry i innego antagonisty TNF, etanerceptu, stwierdzano w badaniach klinicznych ciężkie zakażenia i neutropenię, przy czym nie obserwowano dodatkowych korzyści klinicznych. Z uwagi na charakter zdarzeń niepożądanych stwierdzanych w przypadku takiego leczenia skojarzonego, podobna toksyczność może wystąpić także przy skojarzeniu anakinry i innych antagonistów TNF. Skojarzone podawanie golimumabu i anakinry jest niezalecane.

Jednoczesne podawanie antagonistów TNF z abataceptem
W badaniach klinicznych jednoczesne podawanie antagonistów TNF z abataceptem łączono ze zwiększonym ryzykiem zakażeń, w tym ciężkich zakażeń w porównaniu ze stosowaniem antagonistów TNF w monoterapii, przy czym nie obserwowano dodatkowych korzyści klinicznych. Skojarzone podawanie golimumabu i abataceptu jest niezalecane.

Jednoczesne podawanie innych leków biologicznych
Ilość informacji dotyczących podawania golimumabu jednocześnie z innymi biologicznymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń, jakie leczy się golimumabem, jest niewystarczająca. Nie zaleca się jednoczesnego podawania golimumabu z takimi

lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Zamiana jednego biologicznego produktu leczniczego z grupy DMARDs na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDs
Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny, biologiczny produkt leczniczy należy zachować ostrożność, a pacjentów należy nadal monitorować, gdyż nakładanie się na siebie działań biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenie.

Szczepienia/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym
Pacjenci leczeni golimumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkty 4.5 i 4.6). Ilość danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF jest ograniczona. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych.

Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak żywe atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej), może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z golimumabem.

Reakcje alergiczne
W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości (w tym reakcji anafilaktycznych) po podaniu golimumabu. Niektóre z tych reakcji wystąpiły po pierwszym podaniu golimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie golimumabu i rozpocząć właściwe leczenie.

Nadwrażliwość na lateks
Osłonka igły wstrzykiwacza lub ampułko-strzykawki jest wyprodukowana z suchej gumy naturalnej zawierającej lateks, i może wywołać reakcje nadwrażliwości, u osób z nadwrażliwością na lateks.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
W badaniach III fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zakażeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy otrzymywali golimumab w porównaniu do młodszych pacjentów. W leczeniu pacjentów w podeszłym wieku należy jednak zachować ostrożność, szczególnie w odniesieniu do występowania zakażeń. W badaniu u pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (ang. nr-Axial SpA, *non-radiographic axial spondyloarthritis*) nie wzięli udziału pacjenci w wieku 45 lat i starsi.

Niewydolność nerek i wątroby
Nie prowadzono specjalnych badań golimumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Golimumab należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież
Szczepienia
Jeśli to możliwe, zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia golimumabem, dzieci i młodzież miały wykonane wszystkie szczepienia zalecane w aktualnie obowiązujących wytycznych dotyczących szczepień ochronnych (patrz powyżej Szczepienia/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Sorbitol
Produkt leczniczy GOBIVAZ zawiera sorbitol (E420). U pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, należy wziąć pod uwagę addytywne działanie jednocześnie podawanych produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę) (patrz punkt 2).

Możliwość błędnego podania produktu leczniczego
Zarejestrowano dwie moce produktu leczniczego GOBIVAZ przeznaczonego do podawania drogą podskórną – 50 mg i 100 mg. Istotne jest, aby w celu podania właściwej dawki zgodnie ze wskazaniami dotyczącymi dawkowania leku zastosować produkt o odpowiedniej mocy (patrz punkt 4.2). Należy dopilnować podania produktu o właściwej mocy, aby upewnić się, że pacjentowi nie grozi przedawkowanie ani podanie za małej dawki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami biologicznymi
Nie zaleca się kojarzenia golimumabu z innymi biologicznymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu tych samych chorób, w których podaje się golimumab, w tym z anakinrą i abataceptem (patrz punkt 4.4).

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym Nie należy stosować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje jednocześnie z golimumabem (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Nie należy podawać czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z golimumabem (patrz punkt 4.4).

Metotreksat
Chociaż jednoczesne stosowanie metotreksatu powoduje większe stężenie golimumabu w stanie stacjonarnym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów oraz zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, dane nie wskazują na konieczność dostosowania dawki ani golimumabu ani metotreksatu (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby zapobiec zajściu w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia golimumabem.

Ciąża
Istnieje umiarkowana liczba (około 400) prospektywnie zebranych danych dotyczących ciąż ze znanymi wynikami, narażonych na działanie golimumabu skutkujących żywymi urodzeniami, w tym 220 ciąż narażonych na działanie golimumabu w pierwszym trymestrze ciąży. W badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Europie Północnej obejmującym 131 ciąż (oraz 134 niemowląt), wystąpiło 6/134 (4,5%) przypadków poważnych wad wrodzonych po narażeniu *in utero* na golimumab w porównaniu z 599/10823 (5,5%) przypadków niebiologicznego leczenia układowego w porównaniu z 4,6% w ogólnej populacji badania. Ilorazy szans skorygowane o czynnik zakłócający wyniosły odpowiednio OR 0,79 (95% CI 0,35-1,81) dla golimumabu w porównaniu z niebiologicznym leczeniem układowym oraz OR 0,95 (95% CI 0,42-2,16) dla golimumabu w porównaniu z ogólną populacją badania.

Ze względu na hamujące działanie na TNF, golimumab podawany w okresie ciąży może zaburzać

prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój embrionalny, płodowy, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Dostępne doświadczenie kliniczne jest ograniczone. Golimumab należy stosować w okresie ciąży tylko wówczas jeżeli jest to bezwzględnie konieczne.

Golimumab przenika przez łożysko. Po zakończeniu leczenia przeciwciałem monoklonalnym antagonistą TNF podczas ciąży, przeciwciało w surowicy niemowlęcia urodzonego przez kobietę przyjmującą produkt leczniczy było wykrywalne przez okres do 6 miesięcy. W konsekwencji u tych niemowląt może być większe ryzyko infekcji. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonym w okresie życia płodowego na golimumab, jeśli od ostatniego wstrzyknięcia golimumabu matce będącej w ciąży upłynęło mniej niż 6 miesięcy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy golimumab przenika do mleka ludzkiego lub czy jest wchłaniany po podaniu doustnym. Wykazano, że golimumab przenika do mleka małp, biorąc pod uwagę, że ludzkie immunoglobuliny przenikają do mleka, kobietom nie wolno karmić piersią w trakcie leczenia golimumabem i co najmniej przez 6 miesięcy po leczeniu golimumabem.

Płodność
Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu golimumabu na płodność u zwierząt. Badanie płodności u myszy, w którym użyto analogicznego przeciwciała selektywnie hamującego aktywność funkcjonalną mysiego TNF-α nie wykazało wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy GOBIVAZ wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże po podaniu produktu leczniczego GOBIVAZ mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było zakażenie górnych dróg oddechowych. Wystąpiło ono u 12,6% pacjentów leczonych golimumabem i u 11,0% pacjentów z grupy kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania golimumabu należą ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zapalenie płuc, gruźlica, inwazyjne zakażenia grzybicze i zakażenia oportunistyczne), choroby demielinizacyjne, wznowa HBV, zastoinowa niewydolność serca, choroby autoimmunologiczne (zespół toczniopodobny), reakcje hematologiczne, ciężka ogólnoustrojowa nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna), zapalenie naczyń, chłoniak i białaczka (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych
Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszane w okresie po wprowadzeniu golimumabu do obrotu na całym świecie zebrano w Tabeli 2. Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów uporządkowano według następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2
Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosogardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa)
Często:	Zakażenia bakteryjne (takie jak zapalenie tkanki łącznej), zakażenie dolnych dróg oddechowych (takie jak zapalenie płuc), zakażenia wirusowe (takie jak grypa i opryszczka), zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, powierzchniowe zakażenia grzybicze, ropień
Niezbyt często:	Posocznica, w tym wstrząs septyczny, odmiedniczkowe zapalenie nerek
Rzadko:	Gruźlica, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [histoplazmoza, kokcydioidomikoza, pneumocystoza], bakteryjne, atypowa mykobakterioza i pierwotniakowe), wznowa zapalenia wątroby typu B, bakteryjne zapalenie stawów, infekcyjne zapalenie kaletki maziowej
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Niezbyt często:	Nowotwory (takie jak rak skóry, rak kolczystokomórkowy skóry oraz znamię melanocytowe)
Rzadko:	Chłoniak, białaczka, czerniak, rak z komórek Merkla
Nieznana:	Wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy*, mięsak Kaposiego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Leukopenia (w tym neutropenia), niedokrwistość
Niezbyt często:	Trombocytopenia, pancytopenia
Rzadko:	Niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często:	Reakcje alergiczne (skurcz oskrzeli, nadwrażliwość, pokrzywka), obecność autoprzeciwciał
Rzadko:	Ciężkie ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna), zapalenie naczyń (uogólnione), sarkoidoza
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często:	Zaburzenia tarczycy (takie jak niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i wole)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często:	Podwyższone stężenie glukozy we krwi, podwyższone stężenie tłuszczów
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Depresja, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Zawroty głowy, ból głowy, parestezja
Niezbyt często:	Zaburzenia równowagi
Rzadko:	Choroby demielinizacyjne (ośrodkowe i obwodowe), zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	
Niezbyt często:	Zaburzenia widzenia (takie jak niewyraźne widzenie i zmniejszenie ostrości widzenia), zapalenie spojówek, objawy alergiczne dotyczące oczu (takie jak świąd i podrażnienie)
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Arytmia, choroba niedokrwienna serca spowodowana miażdżycą tętnic wieńcowych
Rzadko:	Zastoinowa niewydolność serca (świeża lub nasilenie

	istniejącej)
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często:	Zatorowość (np. żył głębokich i aorty), uderzenia gorąca
Rzadko:	Objaw Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Astma i powiązane objawy (takie jak świszczący oddech i nadreaktywność oskrzeli)
Niezbyt często:	Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Niestrawność, bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha, nudności, choroby zapalne przewodu pokarmowego (takie jak zapalenie błony śluzowej żołądka i zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Niezbyt często:	Zaparcia, refluks żołądkowo-przełykowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
Niezbyt często	Kamica żółciowa, zaburzenia wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Świąd, wysypka, łysienie, zapalenie skóry
Niezbyt często:	Skórne zmiany pęcherzowe, łuszczyca (pierwsze wystąpienie lub zaostrzenie uprzednio rozpoznanej łuszczycy, łuszczyca dłoniowo-podeszwowa i łuszczyca krostkowa), pokrzywka
Rzadko:	Reakcje liszajowate, złuszczanie skóry, zapalenie naczyń (skórne)
Nieznana	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Rzadko:	Zespół toczniopodobny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Rzadko:	Zaburzenia pęcherza moczowego, zaburzenia nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często:	Zaburzenia piersi, zaburzenia menstruacji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	Gorączka, astenia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia (taka jak rumień w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka, stwardnienie, ból, siniaczenie, świąd, podrażnienie i parestezja), uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej
Rzadko:	Utrudnione gojenie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często:	Złamania kości

* Stwierdzane w przypadku innych antagonistów TNF.

W niniejszym punkcie, mediana okresu obserwacji (około 4 lata) jest zasadniczo przedstawiona dla wszystkich zastosowań golimumabu. W przypadkach, w których stosowanie golimumabu jest opisywane na podstawie dawki, mediana okresu obserwacji jest różna (około 2 lata dla dawki 50 mg, około 3 lata dla dawki 100 mg), ze względu na przechodzenie pacjentów pomiędzy grupami przyjmującymi różne dawki.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia
W kontrolowanej fazie głównych badań najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych występujące u 12,6% pacjentów leczonych golimumabem (częstość występowania 60,8 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 55,0; 67,1) w porównaniu z 11,0% u pacjentów grupy kontrolnej (częstość występowania 54,5 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 46,1; 64,0). W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach badań z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą około 4 lata, częstość występowania zakażeń górnych dróg oddechowych na 100 osobo-lat wyniosła 34,9 zdarzeń; 95% przedział ufności: 33,8; 36,0 w grupie pacjentów leczonych golimumabem.

W kontrolowanej fazie głównych badań zakażenia obserwowano u 23,0% pacjentów leczonych golimumabem (częstość występowania 132,0 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 123,3; 141,1) w porównaniu z 20,2% u pacjentów grupy kontrolnej (częstość występowania 122,3 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 109,5; 136,2). W kontrolowanych i niekontrolowanych częściach badań z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą około 4 lata, częstość występowania zakażeń na 100 osobo-lat wyniosła 81,1 zdarzeń; 95% przedział ufności: 79,5, 82,8 w grupie pacjentów leczonych golimumabem.
W kontrolowanej fazie badań dotyczących leczenia RZS, ŁZS, ZZSK i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych poważne zakażenia obserwowano u 1,2% pacjentów leczonych golimumabem i u 1,2% pacjentów z grupy kontrolnej. Częstość występowania poważnych zakażeń przypadających na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu w kontrolowanej fazie badań dotyczących leczenia RZS, ŁZS, ZZSK i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych wyniosła 7,3; 95% przedział ufności: 4,6; 11,1 w grupie leczonej golimumabem w dawce 100 mg, 2,9; 95% przedział ufności: 1,2; 6,0 w grupie leczonej golimumabem w dawce 50 mg oraz 3,6; 95% przedział ufności: 1,5; 7,0 w grupie placebo. W kontrolowanej fazie badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z zastosowaniem golimumabu w leczeniu indukującym, poważne zakażenia obserwowano u 0,8% pacjentów leczonych golimumabem w porównaniu z 1,5% pacjentów z grupy kontrolnej. Poważne zakażenia obserwowane u pacjentów leczonych golimumabem to: gruźlica, zakażenia bakteryjne, w tym posocznica i zapalenie płuc, inwazyjne zakażenia grzybicze i inne zakażenia oportunistyczne. Niektóre zakażenia doprowadziły do zgonu. W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach głównych badań z medianą okresu obserwacji wynoszącą do 3 lat, obserwowano większą częstość występowania poważnych zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych i gruźlicy, u pacjentów przyjmujących 100 mg golimumabu niż u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg. Częstość występowania wszystkich poważnych zakażeń na 100 osobo-lat wyniosła 4,1; 95% przedział ufności: 3,6; 4,5 u pacjentów otrzymujących golimumab w dawce 100 mg i 2,5; 95% przedział ufności: 2,0; 3,1 w grupie pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg.

Nowotwory złośliwe
Chłoniaki
Częstość występowania chłoniaka u pacjentów leczonych golimumabem w czasie badań głównych była wyższa niż oczekiwana dla ogólnej populacji. W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach tych badań, z medianą okresu obserwacji wynoszącą do 3 lat, w grupie pacjentów przyjmujących 100 mg golimumabu obserwowano większą częstość występowania chłoniaka w porównaniu z pacjentami otrzymującymi 50 mg golimumabu. Chłoniaka rozpoznano u 11 osób (1 z grup leczenia golimumabem w dawce 50 mg i 10 z grup leczenia golimumabem w dawce 100 mg) z częstością występowania (95% przedział ufności) na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu wynoszącą 0,03 (0,00; 0,15) i 0,13 (0,06; 0,24) zdarzeń, odpowiednio w grupie golimumabu 50 mg i 100 mg oraz 0,00 (0,00; 0,57) zdarzeń w grupie placebo. Większość przypadków chłoniaka wystąpiła w badaniu GO-AFTER, w którym wzięli udział pacjenci wcześniej leczeni czynnikami hamującymi TNF, u których choroba trwała dłużej i była bardziej oporna na leczenie (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe inne niż chłoniak
W kontrolowanej fazie badań głównych oraz w około 4-letnim okresie obserwacji po leczeniu, częstość występowania nowotworów złośliwych niebędących chłoniakiem (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna w grupie pacjentów leczonych golimumabem oraz w grupach

kontrolnych. W trwającym około 4 lata okresie obserwacji kontrolnej po leczeniu częstość występowania nowotworów złośliwych innych niż chłoniaki (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna, jak w populacji ogólnej.

W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą do 3 lat rak skóry niebędący czerniakiem został wykryty u 5 pacjentów przyjmujących placebo, 10 leczonych golimumabem w dawce 50 mg oraz 31 leczonych golimumabem w dawce 100 mg z częstością występowania (95% przedział ufności) wynoszącą 0,36 (0,26; 0,49) zdarzeń na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu dla grup golimumabu łącznie oraz 0,87 (0,28; 2,04) zdarzeń w grupie placebo.

W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą do 3 lat nowotwory złośliwe, oprócz czerniaka, raka skóry niebędącego czerniakiem oraz chłoniaka, wykryto u 5 pacjentów przyjmujących placebo, 21 leczonych golimumabem w dawce 50 mg, oraz 34 leczonych golimumabem w dawce 100 mg z częstością występowania (95% przedział ufności) wynoszącą 0,48 (0,36; 0,62) zdarzeń na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu dla grup golimumabu łącznie oraz 0,87 (0,28; 2,04) zdarzeń w grupie placebo (patrz punkt 4.4).

Przypadki zgłoszone w badaniach klinicznych w astmie
W eksploracyjnym badaniu klinicznym, pacjenci z ciężką, utrzymującą się astmą otrzymali dawkę nasycającą golimumabu (150% zaleconej dawki leczniczej) podskórnie w tygodniu 0, a następnie golimumab w dawce 200 mg, golimumab w dawce 100 mg, lub golimumab w dawce 50 mg co cztery tygodnie podskórnie do 52. tygodnia. W łącznej grupie leczonej golimumabem (n = 230) zgłoszono osiem nowotworów złośliwych, a w grupie placebo (n = 79) nie zgłoszono żadnego. U jednego pacjenta wykryto chłoniaka, u dwóch wykryto raka skóry niebędącego czerniakiem, a u pięciu wykryto inne nowotwory złośliwe. Nie stwierdzono specyficznego grupowania się żadnego typu nowotworów złośliwych.

W badaniach kontrolowanych placebo, częstość występowania (95% przedział ufności) wszystkich nowotworów złośliwych na 100 pacjento-lat obserwacji po zakończeniu leczenia wynosiła 3,19 (1,38; 6,28) w grupie pacjentów leczonych golimumabem. W badaniu tym częstość występowania (95% przedział ufności) na 100 pacjento-lat obserwacji po leczeniu u pacjentów leczonych wcześniej golimumabem wynosiła 0,40 (0,01; 2,20) w przypadku chłoniaka, 0,79 (0,10; 2,86) w przypadku raka skóry niebędącego czerniakiem, oraz 1,99 (0,64; 4,63) w przypadku innych nowotworów złośliwych. W grupie placebo częstość występowania (95% przedział ufności) tych nowotworów złośliwych na 100 pacjento-lat obserwacji po leczeniu wynosiła 0,00 (0,00; 2,94). Znaczenie tych danych nie jest znane.

Przypadki neurologiczne
W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach badań głównych z medianą okresu obserwacji wynoszącą do 3 lat, choroby demielinizacyjne obserwowano częściej u pacjentów przyjmujących golimumab w dawce 100 mg w porównaniu z pacjentami przyjmującymi golimumab w dawce 50 mg (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
W kontrolowanych fazach głównych badań dotyczących leczenia RZS i ŁZS występowało łagodne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (> 1 i < 3 x górna granica normy) w podobnych proporcjach w grupie pacjentów leczonych golimumabem oraz w grupie placebo (22,1% do 27,4% pacjentów) w badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycowego zapalenia stawów. W badaniach zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łagodne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) występowało częściej u pacjentów leczonych golimumabem (26,9%) niż w grupie kontrolnej (10,6%). W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących leczenia RZS i ŁZS z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą około 5 lat częstość występowania łagodnego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) była podobna w grupie pacjentów leczonych golimumabem i w grupie kontrolnej.

W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z zastosowaniem golimumabu w leczeniu indukującym, łagodne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (> 1 i < 3 x górna granica normy) wystąpiło u podobnego odsetka pacjentów leczonych golimumabem i pacjentów z grupy kontrolnej (odpowiednio 8,0% do 6,9%). W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą około 2 lata, odsetek pacjentów z łagodnym zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) wyniósł 24,7% u pacjentów przyjmujących golimumab w fazie leczenia podtrzymującego badania dotyczącego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy występowało niezbyt często, częściej u pacjentów leczonych golimumabem (0,4% do 0,9%) niż w grupie kontrolnej (0,0%). Tendencja ta nie występowała w populacji z łuszczycowym zapaleniem stawów. W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących RZS, ŁZS i ZZSK z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą 5 lat częstość występowania zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy była porównywalna w grupie pacjentów leczonych golimumabem oraz w grupie kontrolnej. Z reguły zwiększenie aktywności było bezobjawowe i nieprawidłowości zmniejszały się lub ustępowały wraz z kontynuacją lub przerwaniem leczenia golimumabem lub zmianą równocześnie stosowanych produktów leczniczych. Nie odnotowano przypadków zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) w kontrolowanej i niekontrolowanej fazie badania dotyczącego osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (do 1 roku).W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z zastosowaniem golimumabu w leczeniu indukującym, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy wystąpiło u podobnego odsetka pacjentów leczonych golimumabem i pacjentów przyjmujących placebo (odpowiednio 0,3% do 1,0%). W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą około 2 lata, odsetek pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy wyniósł 0,8% u pacjentów przyjmujących golimumab w fazie leczenia podtrzymującego badania dotyczącego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W głównych badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, u jednego z pacjentów w badaniu dotyczącym reumatoidalnego zapalenia stawów z wcześniejszymi zaburzeniami wątroby oraz stosującego produkty lecznicze zaburzające czynność wątroby, w trakcie leczenia golimumabem wystąpiło niezakaźne zapalenie wątroby z żółtaczką prowadzące do zgonu. Udziału golimumabu jako czynnika sprawczego lub nasilającego nie można wykluczyć.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
W kontrolowanych fazach badań głównych u 5,4% pacjentów leczonych golimumabem występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z 2,0% u pacjentów z grupy kontrolnej. Obecność przeciwciał przeciwko golimumabowi może zwiększać ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Większość tych reakcji przebiegała łagodnie lub umiarkowanie i najczęstszym objawem był rumień w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo nie wymagały przerwania leczenia produktem leczniczym.

W kontrolowanych badaniach fazy IIb i (lub) III w reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów, zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, ciężkiej, utrzymującej się astmie oraz w badaniach fazy II/III dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u pacjentów leczonych golimumabem nie występowały reakcje anafilaktyczne.

Autoprzeciwciała
W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach badań głównych, w pierwszym roku obserwacji po

zakończeniu leczenia, u 3,5% pacjentów leczonych golimumabem i u 2,3% pacjentów z grupy kontrolnej pojawiły się przeciwciała ANA (o mianach 1:160 lub większych). Częstość występowania przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA) w ciągu pierwszego roku obserwacji po zakończeniu leczenia u pacjentów anty-dsDNA negatywnych na początku leczenia wynosiła 1,1%.

Dzieci i młodzież
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Bezpieczeństwo stosowania golimumabu badano w badaniu 3. fazy z udziałem 69 pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W badaniu tym zaobserwowane działania niepożądane były zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa golimumabu u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.*

4.9 Przedawkowanie
W czasie badania klinicznego podano pojedyncze dożylne dawki do 10 mg/kg. Nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. W przypadku przedawkowania zaleca się kontrolowanie pacjenta, czy występują u niego przedmiotowe i podmiotowe objawy działań niepożądanych oraz natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha (TNF-α), kod ATC: L04AB06

GOBIVAZ jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania
Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przezbłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-α), zapobiegając wiązaniu się TNF-α z jego receptorami.

Działanie farmakodynamiczne
Wykazano, że wiązanie ludzkiego TNF przez golimumab neutralizuje indukowaną przez TNF-α ekspresję na powierzchni komórek cząsteczki adhezyjnej E-selektyny, cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń (VCAM-1) i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM)-1 komórek śródbłonka. W badaniach *in vitro*, wydzielanie interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 8 (IL-8) oraz czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (GM-CSF) indukowane przez TNF było hamowane przez golimumab.

Obserwowano poprawę w stężeniu białka C reaktywnego (ang. CRP, C-reactive protein) relatywnie do grupy placebo i grupy leczonejgolimumabem, powodującą znaczące zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowych stężeń interleukiny 6 (IL-6), cząsteczek ICAM-1, metaloproteinazy macierzy (MMP)-3 oraz czynnika wzrostu komórek śródbłonka naczyniowego (VEGF) w porównaniu z leczeniem kontrolnym. Dodatkowo u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa zmniejszyło się stężenie TNF-α, oraz u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów zmniejszyło się stężenie interleukiny 8 (IL-8). Zmiany te obserwowano przy pierwszej ocenie (4. tydzień) po podaniu początkowej dawki golimumabu i

utrzymywały się do 24. tygodnia włącznie.

Skuteczność kliniczna

Reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych
Skuteczność golimumabu potwierdzono w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo badaniach u ponad 1500 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów rozpoznanym na podstawie kryteriów American College of Rheumatology (ACR) przynajmniej na 3 miesiące przed rozpoczęciem badań przesiewowych. U pacjentów stwierdzano obrzęk przynajmniej w czterech stawach oraz bolesność w przynajmniej czterech stawach. Golimumab lub placebo były podawane podskórnie co cztery tygodnie.

W badaniu GO-FORWARD zbadano 444 pacjentów, u których stwierdzono czynne reumatoidalne zapalenie stawów pomimo stosowania stałej dawki przynajmniej 15 mg/tydzień metotreksatu (MTX) i którzy wcześniej nie byli leczeni antagonistami TNF. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup otrzymujących odpowiednio: placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX, oraz golimumab 100 mg + placebo. Pacjenci otrzymujący placebo + MTX po 24. tygodniu przeszli na leczenie produktem GOBIVAZ 50 mg + MTX. W 52. tygodniu pacjenci rozpoczęli otwarte, długoterminowe badanie, będące kontynuacją leczenia.

W badaniu GO-AFTER zbadano 445 pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma antagonistami TNF: adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup otrzymujących odpowiednio: placebo, golimumab 50 mg lub golimumab 100 mg. Pacjentom pozwolono kontynuować równoczesne leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD), takimi jak metotreksat, sulfasalazyna i/lub hydroksychlorochina, w czasie trwania badania. Podawane przez pacjentów powody przerwania wcześniejszej terapii antagonistami TNF to: brak skuteczności (58%), zła tolerancja (13%) i/lub powody inne niż bezpieczeństwo i skuteczność (29%, głównie względy finansowe).

W badaniu GO-BEFORE zbadano 637 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX ani czynnikiem hamującym TNF. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup otrzymujących odpowiednio placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX lub golimumab 100 mg + placebo. W 52. tygodniu pacjenci rozpoczęli otwarte, długoterminowe badanie kontynuacyjne, podczas którego pacjenci przyjmujący placebo + MTX, którzy mieli przynajmniej 1 bolesny lub spuchnięty staw, przerwali dotychczasową terapię i rozpoczęli przyjmowanie golimumabu 50 mg + MTX.

Skojarzonym pierwotnym punktem końcowym w badaniu GO-FORWARD był odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 20 w 14. tygodniu oraz poprawa w stosunku do stanu przed leczeniem wykazana w Kwestionariuszu Oceny Zdrowia (ang. HAQ) w 24. tygodniu. W badaniu GO-AFTER pierwotnym punktem końcowym był odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR 20 w 14. tygodniu.
W badaniu GO-BEFORE skojarzonym pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR 50 w 24. tygodniu oraz zmiana wyniku w skali Sharpa w modyfikacji van der Heijde (vdH-S) w 52. tygodniu w stosunku do stanu przed leczeniem. W uzupełnieniu pierwotnych punktów końcowych, wykonano dodatkowe oceny wpływu leczenia golimumabem na przedmiotowe i podmiotowe objawy zapalenia stawów, odpowiedź radiologiczną, sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze zdrowiem.

Ogólnie, nie stwierdzono żadnych znamiennych klinicznie różnic dotyczących oceny skuteczności pomiędzy schematami dawkowania golimumabu 50 mg i 100 mg w skojarzeniu z metotreksatem do 104. tygodnia w badaniach GO-FORWARD i GO-BEFORE i do 24. tygodnia w badaniu GO-AFTER. Zgodnie z planem każdego z badań w reumatoidalnym zapaleniu stawów pacjenci uczestniczący w długoterminowym przedłużonym badaniu mogli mieć zmienianą dawkę golimumabu między 50 mg a 100 mg, wedle uznania lekarza prowadzącego badanie.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Najważniejsze wyniki w skali ACR w 14., 24. i 52. tygodniu dla golimumabu w dawce 50 mg uzyskane w badaniach GO-FORWARD, GO-AFTER i GO-BEFORE przedstawiono w Tabeli 3 i opisano poniżej. Odpowiedzi obserwowano w czasie pierwszej oceny (4. tydzień) po pierwszym podaniu golimumabu.

W badaniu GO-FORWARD wśród 89 zrandomizowanych pacjentów otrzymujących golimumab 50 mg + MTX, w 104. tygodniu 48 pacjentów było nadal leczonych. Wśród nich u 40, 33 i 24 pacjentów wystąpiła w 104 tygodniu odpowiedź na leczenie odpowiednio ACR 20/50/70. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, obserwowano podobne wskaźniki odpowiedzi ACR 20/50/70 od 104. tygodnia do 256. tygodnia.
W badaniu GO-AFTER odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR był większy u pacjentów otrzymujących golimumab niż u pacjentów otrzymujących placebo, niezależnie od powodów przerwania wcześniejszej terapii antagonistami TNF.

Tabela 3
Najważniejsze wyniki skuteczności z kontrolowanych części badań GO-FORWARD, GO-AFTER i GO-BEFORE.

	Badanie GO-FORWARD Aktywne RZS mimo leczenia metotreksatem		Badanie GO-AFTER Aktywne RZS, wcześniej leczonejednym lub wieloma antagonistami TNF		Badanie GO-BEFORE Czynne reumatoidalne zapalenie stawów, brak wcześniejszego leczenia MTX	
	Placebo + MTX	GOLIMUMAB 50 mg + MTX	Placebo	GOLIMUMAB 50 mg	Placebo + MTX	GOLIMUMAB 50 mg + MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów						
ACR 20						
Tydzień 14	**33%**	**55%***	**18%**	**35%***	NA	NA
Tydzień 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Tydzień 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Tydzień 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Tydzień 24	14%	37%*	4%	16%*	**29%**	**40%**
Tydzień 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Tydzień 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Tydzień 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Tydzień 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

[a] n liczba zrandomizowanych pacjentów, faktyczna liczba pacjentów ważna dla każdego punktu końcowego może być różna dla różnych punktów czasowych
* $p \leq 0,001$
NA: Nie dotyczy

W badaniu GO-BEFORE analiza pierwotna pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów (ACR50, połączone grupy otrzymujące golimumab 50 i 100 mg + MTX względem monoterapii MTX) w 24. tygodniu nie była statystycznie znamienna (p = 0,053). W 52. tygodniu w populacji całkowitej odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR w grupie przyjmującej golimumab 50 mg + MTX był na ogół wyższy, lecz nie znamiennie różny w porównaniu do grupy przyjmującej MTX w monoterapii (patrz Tabela 3). Dodatkowe analizy przeprowadzono w podgrupach reprezentatywnych dla wskazanej docelowej populacji pacjentów z ciężkim czynnym i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. We wskazanej populacji docelowej wykazano lepsze rezultaty leczenia golimumabem 50 mg + MTX względem MTX w monoterapii w porównaniu

do populacji całkowitej.

W badaniach GO-FORWARD i GO-AFTER odpowiedzi znaczące klinicznie i istotne statystycznie w skali aktywności choroby (DAS)28 stwierdzono w każdym określonym wcześniej punkcie czasowym – w 14. i 24. tygodniu ($p \leq 0,001$). Wśród zrandomizowanych pacjentów, otrzymujących golimumab od początku badania, odpowiedź w skali DAS28 utrzymywała się do 104. tygodnia. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, odpowiedzi w skali DAS28 były podobne od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

W badaniu GO-BEFORE zmierzono dużą odpowiedź kliniczną zdefiniowaną jako utrzymywanie się odpowiedzi ACR 70 przez 6 miesięcy. W 52. tygodniu dużą odpowiedź kliniczną uzyskało 15% pacjentów z grupy przyjmującej GOBIVAZ 50 mg + MTX w porównaniu z 7% pacjentów z grupy placebo + MTX ($p = 0,018$). Spośród 159 pacjentów przydzielonych do grupy przyjmującej golimumab 50 mg + MTX, w 104. tygodniu 96 pacjentów było wciąż leczonych. Spośród tych pacjentów, odpowiednio 85, 66 i 53 pacjentów uzyskało ACR 20/50/70 w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, obserwowano podobne wskaźniki odpowiedzi ACR 20/50/70 od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Odpowiedź radiologiczna
W badaniu GO-BEFORE oceniono uszkodzenia strukturalne na podstawie zmiany wyniku vdH-S w stosunku do stanu przed leczeniem. Jest to złożony wskaźnik zniszczeń strukturalnych, który radiologicznie ocenia liczbę i wielkość nadżerek w stawach oraz zwężenie szpary stawowej w dłoniach/nadgarstkach i stopach. Najważniejsze wyniki dla golimumabu w dawce 50 mg w 52. tygodniu są przedstawione w Tabeli 4.

Liczba pacjentów, u których nie wystąpiły nowe nadżerki lub u których zmiana całkowitego wyniku vdH-S ≤ 0 w stosunku do stanu przed leczeniem, była znamiennie wyższa w grupie przyjmującej golimumab niż w grupie kontrolnej ($p = 0,003$). Zmiany radiologiczne obserwowane w 52. tygodniu utrzymały się do 104. tygodnia. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, zmiany radiologiczne były podobne od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Tabela 4
Średnie zmiany radiologiczne (SD) w całkowitym wyniku vdH-S w 52. tygodniu w stosunku do stanu przed leczeniem w całej populacji badania GO-BEFORE

	Placebo + MTX	**Golimumab 50 mg + MTX**
n[a]	**160**	**159**
Wynik całkowity		
Stan przed leczeniem	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Wskaźnik nadżerek		
Stan przed leczeniem	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Wskaźnik zwężenia szpary stawowej		
Stan przed leczeniem	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

[a] n liczba zrandomizowanych pacjentów
* $p = 0,015$
** $p = 0,044$

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze zdrowiem
Sprawność fizyczna i niepełnosprawność zostały ocenione jako osobny punkt końcowy w badaniach GO-FORWARD i GO-AFTER za pomocą indeksu niepełnosprawności HAQ DI. W badaniach tych, golimumab wykazał klinicznie znamienną i istotną statystycznie poprawę indeksu HAQ DI od stanu z

rozpoczęcia badania w porównaniu z grupą kontrolną w 24. tygodniu. Wśród zrandomizowanych pacjentów otrzymujących golimumab od początku badania, poprawa indeksu HAQ DI utrzymywała się w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, poprawa indeksu HAQ DI była podobna od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

W badaniu GO-FORWARD wykazano klinicznie znamienną i statystycznie istotną poprawę w jakości życia związanej ze zdrowiem wyrażoną w punktacji składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 u pacjentów leczonych golimumabem względem grupy kontrolnej w 24. tygodniu. Wśród zrandomizowanych pacjentów otrzymujących golimumab od początku badania, poprawa w punktacji składowej fizycznej SF-36 utrzymywała się w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, poprawa w punktacji składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 była podobna od 104. tygodnia do 256. tygodnia. W badaniach GO-FORWARD i GO-AFTER, zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w przypadku zmęczenia, wyrażoną w skali zmęczenia oceny czynnościowej choroby przewlekłej (FACIT-F).

Łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych
Bezpieczeństwo i skuteczność golimumabu zostało ocenione w wieloośrodkowym, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu (GO-REVEAL) u 405 dorosłych pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów (≥ 3 opuchnięte stawy i ≥ 3 bolesne stawy) pomimo leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID) i lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD). Pacjenci w tym badaniu mieli trwające od przynajmniej 6 miesięcy łuszczycowe zapalenie stawów oraz przynajmniej łagodną łuszczycę. Do badania zakwalifikowano pacjentów z każdym z podtypów łuszczycowego zapalenia stawów, włączając zapalenie wielostawowe bez guzków reumatoidalnych (43%), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych (30%), zapalenie stawów międzypaliczkowych dalszych (15%), zesztywniające zapalnie stawów kręgosłupa z zapaleniem stawów obwodowych (11%), oraz okaleczające zapalenie stawów (1%). Wykluczono pacjentów wcześniej leczonych antagonistami TNF. Golimumab lub placebo były podawane podskórnie co 4 tygodnie. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących placebo, golimumab w dawce 50 mg, lub golimumab w dawce 100 mg. Po 24. tygodniu pacjenci przyjmujący placebo przeszli na leczenie golimumabem w dawce 50 mg. W 52. tygodniu pacjenci rozpoczęli otwarte, długoterminowe badanie, będące kontynuacją leczenia. Około 48% pacjentów kontynuowało leczenie stałymi dawkami metotreksatu (≤ 25 mg/tydzień). Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi były odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR w 14. tygodniu oraz zmiana wyniku łuszczycowego zapalenia stawów w skali vdH-S w 24. tygodniu w stosunku do stanu przed leczeniem.

Ogółem nie obserwowano klinicznie znamiennych różnic pod względem skuteczności pomiędzy schematem dawkowania golimumabu 50 mg i 100 mg do 104. tygodnia. Zgodnie z planem badania, pacjenci uczestniczący w długoterminowym przedłużonym badaniu mogli mieć zmienianą dawkę golimumabu między 50 mg a 100 mg, wedle uznania lekarza prowadzącego badanie.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe
Najważniejsze wyniki dla dawki 50 mg po 14. i 24. tygodniu zebrano w Tabeli 5 i opisano poniżej.

Tabela 5
Najważniejsze wyniki skuteczności w badaniu GO-REVEAL

	Placebo	golimumab 50 mg*
n[a]	113	146
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów		
ACR 20		
Tydzień 14	**9%**	**51%**
Tydzień 24	12%	52%
ACR 50		
Tydzień 14	2%	30%
Tydzień 24	4%	32%

ACR 70		
Tydzień 14	1%	12%
Tydzień 24	1%	19%
PASI[b] 75[c]		
Tydzień 14	3%	40%
Tydzień 24	1%	56%

* $p < 0,05$ dla wszystkich porównań;

[a] n liczba zrandomizowanych pacjentów, faktyczna liczba pacjentów ważna dla każdego punktu końcowego może być różna dla różnych punktów czasowych

[b] Wskaźnik nasilenia Zmian Łuszczycowych

[c] Na podstawie wyników grupy pacjentów z ≥ 3% zmienionej chorobowo powierzchni ciała na początku badania, 79 pacjentów (69,9%) w grupie placebo i 109 pacjentów (74,3%) w grupie otrzymującej golimumab 50 mg.

Odpowiedzi zaobserwowano w czasie pierwszej oceny (4. tydzień) po pierwszym podaniu golimumabu. Podobne odpowiedzi ACR 20 w 14. tygodniu zaobserwowano u pacjentów z podtypami łuszczycowego zapalenia stawów obejmującymi zapalenie wielostawowe bez guzków reumatoidalnych oraz asymetryczne zapalenie stawów obwodowych. Liczba pacjentów z innymi podtypami łuszczycowego zapalenia stawów była za mała, aby umożliwić znaczącą ocenę. Odpowiedzi zaobserwowane w grupach leczonych golimumabem były podobne u pacjentów otrzymujących lub nieotrzymujących równocześnie metotreksat. Spośród 146 zrandomizowanych pacjentów przyjmujących golimumab 50 mg, 70 pacjentów kontynuowało leczenie w 104. tygodniu. Spośród tych 70 pacjentów, odpowiednio u 64, 46 i 31 występowała odpowiednio odpowiedź ACR 20/50/70. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, obserwowano podobne wskaźniki odpowiedzi ACR 20/50/70 od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Statystycznie istotne odpowiedzi w skali DAS28 zaobserwowano również w 14. i 24. tygodniu ($p < 0,05$).

W 24. tygodniu u pacjentów leczonych golimumabem zaobserwowano poprawę parametrów czynności obwodowej związanej z łuszczycowym zapaleniem stawów (np. liczba opuchniętych stawów, liczba bolesnych/tkliwych stawów, zapalenie palców i zapalenie przyczepów ścięgnistych). Leczenie golimumabem dawało znaczącą poprawę w sprawności fizycznej ocenianej indeksem HAQ DI, jak również znaczącą poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem wyrażoną w sumarycznych wynikach fizycznej i umysłowej składowej kwestionariusza SF-36. Wśród pacjentów, którzy kontynuowali leczenie golimumabem, do którego zostali zrandomizowani na początku badania, odpowiedzi w skali DAS28 i HAQ DI utrzymywały się w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, odpowiedzi w skali DAS28 i HAQ DI były podobne od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Odpowiedź radiologiczna

Uszkodzenia strukturalne zarówno w dłoniach jak i stopach oceniano radiologicznie jako zmianę w skali vdH-S w porównaniu do stanu wyjściowego, zmodyfikowanej dla łuszczycowego zapalenia stawów poprzez dodanie stawów międzypaliczkowych dalszych (DIP).

Leczenie golimumabem 50 mg spowalniało postęp uszkodzenia stawów obwodowych w porównaniu do leczenia placebo w 24. tygodniu, mierzone jako zmiana zmodyfikowanej całkowitej oceny vdH-S w porównaniu ze stanem wyjściowym (średnia ± SD wynosiła 0,27 ± 1,3 w grupie placebo w porównaniu do -0,16 ± 1,3 w grupie golimumabu; $p = 0,011$). Spośród 146 pacjentów, których zrandomizowano do grupy otrzymującej golimumab 50 mg, w 52. tygodniu dane RTG były dostępne dla 126 pacjentów, spośród których u 77% nie stwierdzono żadnego postępu w porównaniu do stanu wyjściowego. W 104. tygodniu dane RTG były dostępne dla 114 pacjentów, z których u 77% nie stwierdzono żadnego postępu w porównaniu ze stanem wyjściowym. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, u podobnego odsetka pacjentów nie stwierdzono postępu choroby w porównaniu ze stanem wyjściowym a 104. tygodniem i 256. tygodniem.

Spondyloartropatia osiowa u dorosłych

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa u dorosłych
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność golimumabu było oceniane w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą z grupą kontrolną otrzymującą placebo (GO-RAISE) z udziałem 356 dorosłych pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (zdefiniowanym jako wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath (BASDAI) ≥ 4, oraz punktację wg wizualnej skali analogowej (VAS) dla ogólnego bólu pleców ≥ 4, na skali 0 do 10 cm. Pacjenci zakwalifikowani do tego badania mieli czynną postać choroby pomimo obecnego lub wcześniejszego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID) lub lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) i nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNF. Golimumab lub placebo były podawane podskórnie co 4 tygodnie. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących placebo, golimumab w dawce 50 mg lub golimumab w dawce 100 mg. Pacjentom zezwolono na kontynuowanie równoczesnego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (metotreksat, sulfasalazyna, hydroksychlorochina). Pierwotny punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) 20 w 14. tygodniu. Dane dotyczące skuteczności w grupie kontrolnej otrzymującej placebo były zbierane i analizowane do 24. tygodnia włącznie.

Najważniejsze wyniki dla dawki 50 mg zebrano w Tabeli 6 i opisano poniżej. Ogólnie nie zaobserwowano żadnych klinicznie znamiennych różnic w wartościach skuteczności między schematem dawkowania golimumabu 50 mg i 100 mg do 24. tygodnia. Zgodnie z planem badania, pacjenci uczestniczący w długoterminowym przedłużonym badaniu mogli mieć zmienianą dawkę golimumabu między 50 mg a 100 mg, wedle uznania lekarza prowadzącego badanie.

Tabela 6
Najważniejsze wyniki skuteczności w badaniu GO-RAISE.

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n[a]	78	138
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów		
ASAS 20		
Tydzień 14	**22%**	**59%**
Tydzień 24	23%	56%
ASAS 40		
Tydzień 14	15%	45%
Tydzień 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Tydzień 14	8%	50%
Tydzień 24	13%	49%

* $p \leq 0{,}001$ dla wszystkich porównań
[a] n liczba zrandomizowanych pacjentów, faktyczna liczba pacjentów ważna dla każdego punktu końcowego może być różna dla różnych punktów czasowych

Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS 20 i ASAS 40 był podobny od 24. tygodnia do 256. tygodnia.
Statystycznie istotne odpowiedzi w BASDAI 50, 70, i 90 ($p \leq 0{,}017$) odnotowano również w 14. i 24. tygodniu. Poprawę w podstawowych objawach choroby zaobserwowano w czasie pierwszej oceny (4. tydzień) po pierwszym podaniu golimumabu. Utrzymała się ona do 24. tygodnia włącznie. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, podobne wskaźniki zmiany BASDAI w porównaniu ze stanem wyjściowym obserwowano od 24. tygodnia do 256. tygodnia. U pacjentów odnotowano trwałą skuteczność niezależnie od leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) (metotreksat, sulfasalazyna i (lub) hydroksychlorochina), statusu antygenu HLA-B27, lub wyjściowych stężeń CRP, ocenionych na podstawie odpowiedzi ASAS 20 w 14. tygodniu.

Podawanie golimumabu doprowadziło do znacznej poprawy sprawności fizycznej ocenianej na

podstawie zmian wartości wyjściowych w BASFI w 14. i 24. tygodniu. Jakość życia związana ze zdrowiem wyrażona wynikiem fizycznej składowej kwestionariusza SF-36 również uległa znaczącej poprawie w 14. i 24. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, poprawa sprawności fizycznej i jakości życia związanej ze zdrowiem była podobna od 24. tygodnia do 256. tygodnia.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych u dorosłych

Badanie GO-AHEAD

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność golimumabu oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i z grupą kontrolną otrzymującą placebo (GO-AHEAD) z udziałem 197 dorosłych pacjentów z ciężką, czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (definiowanych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS osiowej spondyloartropatii, ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa). U pacjentów włączonych do tego badania występowała czynna postać choroby (definiowana jako BASDAI ≥ 4 oraz punktacja według wizualnej skali analogowej (VAS) dla ogólnego bólu pleców ≥ 4, każdy z nich na skali 0–10 cm) pomimo obecnego lub wcześniejszego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID) i którzy wcześniej nie byli leczeni lekami biologicznymi, w tym antagonistami TNF. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej placebo lub golimumab w dawce 50 mg podawany podskórnie co 4 tygodnie. W 16. tygodniu pacjenci przeszli do otwartego okresu badania, w którym wszyscy pacjenci otrzymali golimumab w dawce 50 mg podawany podskórnie co 4 tygodnie do 48. tygodnia, ocenę skuteczności leczenia przeprowadzono w 52. tygodniu, a okres obserwacji bezpieczeństwa stosowania trwał do 60. tygodnia. Około 93% pacjentów, którzy otrzymali golimumab na początku przedłużenia badania metodą otwartej próby (16. tydzień) pozostało w grupie leczonej do końca trwania badania (52. tydzień). Analizy przeprowadzono w populacjach wszystkich pacjentów poddanych leczeniu (ang. AT, *All Treated*, N = 197) oraz takich, w których wystąpiły obiektywne objawy stanu zapalnego (ang. OSI, *Objective signs of inflammation*, N = 158, zdefiniowane poprzez podwyższone stężenie CRP i (lub) objawy zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI w punkcie początkowym). Dane dotyczące skuteczności w grupie kontrolnej otrzymującej placebo były zbierane i analizowane do 16. tygodnia. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których osiągnięto ASAS 20 w 16. tygodniu. Najważniejsze wyniki przedstawiono w Tabeli 7 i opisano poniżej.

Tabela 7
Najważniejsze wyniki skuteczności w badaniu GO-AHEAD w 16. tygodniu

Poprawa w zakresie objawów przedmiotowych i podmiotowych				
	Populacja wszystkich pacjentów leczonych (AT)		Populacja, w której występują obiektywne objawy stanu zapalnego (OSI)	
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n[a]	100	97	80	78
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS częściowa remisja	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C[b] < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Hamowanie stanu zapalnego w stawach krzyżowo-biodrowych mierzone za pomocą MRI				
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n[c]	87	74	69	61
Średnia zmiana SPARCC[d] MRI Punktacja dla stawów krzyżowo-biodrowych	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

[a] n liczba pacjentów randomizowanych i leczonych
[b] Indeks aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, białko C-reaktywne (ang. ASDAS-C, *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 liczba pacjentów w punkcie początkowym i w 16. tygodniu, dane z badania MRI
[d] SPARCC (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)
** $p < 0,0001$ dla porównania golimumabu i placebo
* $p < 0,05$ dla porównania golimumabu i placebo

Statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej, czynnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych wykazano u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg w porównaniu z placebo w 16. tygodniu (Tabela 7). Poprawę obserwowano przy pierwszej ocenie (4. tydzień) po podaniu początkowej dawki golimumabu. Punktacja według kryteriów SPARCC, mierzona na podstawie wyników badania MRI, wykazała statystycznie istotne zmniejszenie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg w porównaniu z placebo w 16. tygodniu (Tabela 7). Ból oceniany w skali ogólnego bólu pleców i nocnego bólu pleców (ang. *Total Back Pain and Nocturnal Back Pain*) oraz aktywność choroby mierzona w skali ASDAC-C również wykazały statystycznie istotną poprawę między punktem początkowym a 16. tygodniem u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$).

Statystycznie istotną poprawę ruchomości kręgosłupa ocenianą według skali BASMI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) oraz sprawności fizycznej ocenianej według skali BASFI wykazano u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$). U pacjentów leczonych golimumabem wystąpiła bardziej istotna poprawa jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej według skali ASQoL, EQ-5D oraz fizycznych i psychicznych składników skali SF-36 oraz istotnie większa poprawa wydajności pracy oceniana na podstawie znacznego zmniejszenia upośledzenia zdolności do pracy i aktywności według kwestionariusza WPAI, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo.

Dla wszystkich punktów końcowych opisanych powyżej statystycznie istotne wyniki uzyskano również w populacji OSI w 16. tygodniu.

Zarówno w populacji AT, jak i w populacji OSI, poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych, ruchomości kręgosłupa, sprawności fizycznej, jakości życia oraz produktywności zaobserwowana w 16. tygodniu u pacjentów leczonych golimumabem 50 mg utrzymywała się u pacjentów kontynuujących udział w badaniu w 52. tygodniu.

Badanie GO-BACK

Skuteczność i bezpieczeństwo kontynuacji leczenia golimumabem (pełna lub zredukowana częstość dawkowania) w porównaniu z przerwaniem leczenia oceniono u dorosłych pacjentów (w wieku 18 - 45 lat) z czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (ang. nr-axSpA), u których wykazano trwałą remisję trwającego 10 miesięcy comiesięcznego leczenia golimumabem metodą otwartej próby (GO-BACK). Kwalifikujący się pacjenci (którzy uzyskali odpowiedź kliniczną do 4. miesiąca i status choroby nieaktywnej (ASDAS < 1,3) zarówno w 7. jak i 10. miesiącu) rozpoczynający fazę przerwania w badaniu z podwójnie ślepą próbą zostali losowo przydzieleni do kontynuowania comiesięcznego leczenia golimumabem (pełny schemat leczenia, N = 63), leczenia golimumabem podawanego co 2 miesiące (zredukowany schemat leczenia, N = 63) lub comiesięcznego leczenia placebo (przerwanie leczenia, N = 62) do około 12 miesięcy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów bez zaostrzenia aktywności choroby. Pacjentci, u których wystąpiło zaostrzenie, tj. mieli ASDAS zebrany w 2 kolejnych ocenach, z których obie wykazały albo wynik bezwzględny ≥ 2,1 albo wzrost o ≥ 1,1 po przerwaniu w stosunku do 10. miesiąca (koniec okresu metody otwartej próby), ponownie rozpoczynali comiesięczne podawanie golimumabu w fazie ponownego leczenia prowadzonego

metodą otwartej próby w celu scharakteryzowania odpowiedzi klinicznej.

Odpowiedź kliniczna po przerwaniu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby
Wśród 188 pacjentów z chorobą nieaktywną, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, znamiennie ($p < 0,001$) większy odsetek pacjentów nie miał zaostrzenia choroby przy kontynuacji leczenia golimumabem ze schematem obejmującym pełne leczenie (84,1%), lub zredukowane leczenie (68,3%) w porównaniu z przerwaniem leczenia (33,9%) (Tabela 8).

Tabela 8
Analiza odsetka uczestników bez zaostrzenia[a]
Pełny zestaw analiz populacji (Okres 2 – metoda podwójnie ślepej próby)

Leczenie	n/N	%	Różnica w % w porównaniu z placebo	
			Szacowana wartość (95% CI)[b]	Wartość p[b]
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

Pełny zestaw analiz obejmuje wszystkich przydzielonych losowo uczestników, którzy osiągnęli status choroby nieaktywnej w okresie 1 i otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu prowadzonym metodą ślepej próby.

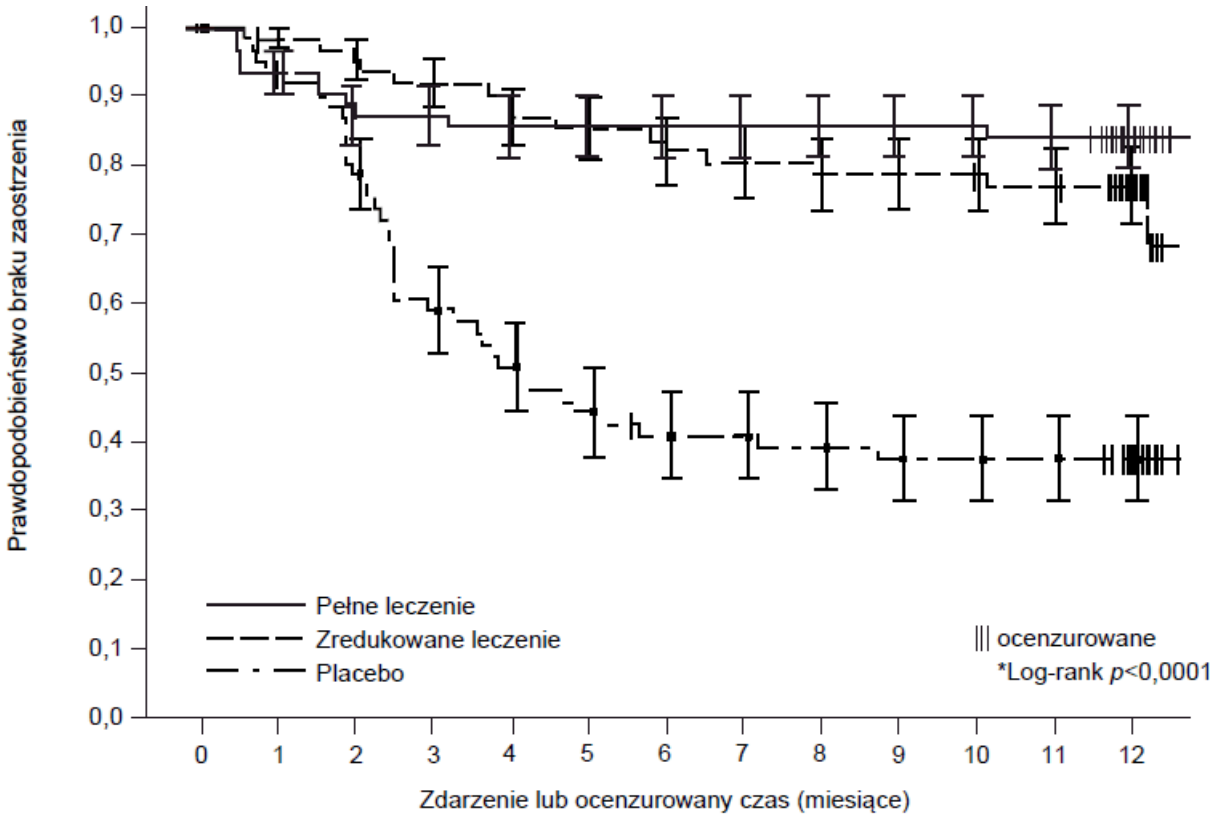
[a] Zdefiniowany jako ASDAS podczas 2 kolejnych wizyt, w których obie wykazują wynik bezwzględny wynoszący ≥ 2,1 lub wzrost o ≥ 1,1 po odstawieniu w stosunku do 10. miesiąca (wizyta 23.).

[b] Odsetek błędu typu I w wielokrotnych porównaniach leczenia (GLM SC QMT w porównaniu z placebo oraz GLM SC Q2MT w porównaniu z placebo) był kontrolowany przy użyciu sekwecyjnej (stopniowej) procedury testowania. Wyprowadzone na podstawie stratyfikowanej metody Miettinena i Nurminena ze stężeniem CRP (> 6 mg/l lub ≤ 6 mg/l) jako czynnik stratyfikacji.

Uczestnicy, którzy przerwali okres 2 przedwcześnie i przed „zaostrzeniem", będą liczeni jako posiadający „zaostrzenie". N = całkowita liczba uczestników; n = liczba uczestników bez zaostrzenia; GLM = golimumab; SC = podanie podskórne, QMT = dawkowanie co miesiąc; Q2MT = dawkowanie co drugi miesiąc.

Różnicę w czasie do pierwszego zaostrzenia pomiędzy grupą przerywającą leczenie a którąkolwiek z grup leczonych produktem leczniczym golimumabem przedstawiono na Wykresie 1 (log-rank $p < 0,0001$ dla każdego porównania). W grupie placebo, zaostrzenia rozpoczęły się około 2 miesiące po odstawieniu golimumabu, przy czym większość zaostrzeń wystąpiła w ciągu 4 miesięcy od przerwania leczenia (Wykres 1).

Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera analizy czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia



Uczestnicy z ryzykiem

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

*Punkt końcowy nie został skorygowany o wielokrotność. Stratyfikowany według poziomu CRP (> 6 mg/l lub ≤ 6 mg/l). Zaostrzenie zdefiniowano jako ASDAS podczas 2 kolejnych wizyt, w których obie wykazywały wynik bezwzględny wynoszący ≥ 2,1 lub wzrost o ≥ 1,1 po odstawieniu w stosunku do 10. miesiąca (wizyta 23.). Uczestnicy, u których nie doszło do zaostrzenia, zostali ocenzurowani w czasie przerwania lub w 13. miesiącu leczenia metodą podwójnie ślepej próby w okresie 2. Początek okresu 2. reprezentuje dzień 1 analizy Kaplana-Meiera dla pełnego zestawu analiz.

Odpowiedź kliniczna na ponowne leczenie zaostrzenia choroby
Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako poprawę BASDAI o ≥ 2 lub ≥ 50% w stosunku do średniej z 2 kolejnych wyników BASDAI przypisanych do zaostrzenia choroby. Spośród 53 uczestników stosujących schematy zredukowanego dawkowania lub przerwania leczenia, u których potwierdzono zaostrzenie choroby, 51 (96,2%) uzyskało odpowiedź kliniczną na golimumab w ciągu pierwszych 3 miesięcy ponownego leczenia, chociaż mniej pacjentów (71,7%) było w stanie utrzymać ją przez całe 3 miesiące.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych
Skuteczność działania golimumab oceniano u dorosłych pacjentów w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo.

W badaniu dotyczącym leczenia indukującego (PURSUIT-Induction) oceniano pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wskaźnik Mayo od 6 do 12; ocena endoskopowa ≥ 2), którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe lub nietolerują takiego leczenia, albo z chorobą kortykosteroido-zależną. W części badania dotyczącej potwierdzenia dawki, 761 pacjentów randomizowano do grup otrzymujących golimumab podawany podskórnie w dawce 400 mg w tygodniu 0 i w dawce 200 mg w tygodniu 2, golimumab podawany podskórnie w dawce 200 mg w tygodniu 0 i 100 mg w tygodniu 2 albo grupy otrzymującej placebo podawane podskórnie w tygodniu 0 i 2. Dozwolone było przyjmowanie jednocześnie doustnie aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących w stałych dawkach. W tym

badaniu skuteczność golimumab oceniano do 6. tygodnia.

Wyniki badania dotyczącego leczenia podtrzymującego (PURSUIT-Maintenance) opierały się na ocenie 456 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na wcześniejsze leczenie indukujące golimumabem. Pacjentów randomizowano do grup otrzymujących golimumab w dawce 50 mg, golimumab w dawce 100 mg lub placebo. We wszystkich grupach produkty podawane były podskórnie raz na 4 tygodnie. Dozwolone było przyjmowanie jednocześnie doustnie aminosalicylanów i (lub) leków immunomodulujących w stałych dawkach. Na początku badania dotyczącego leczenia podtrzymującego dawki kortykosteroidów miały być stopniowo zmniejszane. W tym badaniu skuteczność golimumabu oceniano do 54. tygodnia.

U pacjentów, którzy ukończyli badanie dotyczące leczenia podtrzymującego do 54. tygodnia kontynuujących leczenie w przedłużonej fazie badania, skuteczność leczenia oceniano do 216. tygodnia. Ocena skuteczności w przedłużonej fazie badania była oparta na zmianie stosowania kortykosteroidów, całkowitej ocenie aktywności choroby wg lekarza (ang. PGA, *Physician's Global Assessment*), poprawie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza oceny choroby zapalnej jelit (ang. IBDQ, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Tabela 9
Najważniejsze wyniki oceny skuteczności w badaniach PURSUIT - Induction i PURSUIT - Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	**Golimumab 200/100 mg** N = 253	
Procent pacjentów			
Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź kliniczną w 6. tygodniu[a]	30%	51%**	
Pacjenci, u których stwierdzono remisję kliniczną w 6. tygodniu[b]	6%	18%**	
Pacjenci, u których stwierdzono wygojenie zmian śluzówkowych w 6. tygodniu[c]	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo[d] N = 154	**Golimumab 50 mg** N = 151	**Golimumab 100 mg** N = 151
Procent pacjentów			
Utrzymywanie się odpowiedzi (Pacjenci, u których odpowiedź kliniczna utrzymywała się do 54. tygodnia)[e]	31%	47%*	50%**
Trwała remisja (Pacjenci, u których remisję kliniczną stwierdzono zarówno w 30., jak i w 54. tygodniu)[f]	16%	23%[g]	28%*

N = Liczba pacjentów
** $p \leq 0,001$
* $p \leq 0,01$

[a] Zdefiniowaną jako zmniejszenie punktacji w skali Mayo o ≥ 30% i ≥ 3 punkty w stosunku do wyniku wyjściowego, z jednoczesnym zmniejszeniem wyniku w podskali dotyczącej oceny krwawienia z odbytu o ≥ 1 albo z wynikiem w podskali oceny krwawienia z odbytu wynoszącym 0 lub 1 punkt.

[b] Zdefiniowaną jako wynik w skali Mayo wynoszący ≤ 2 punkty, przy czym żaden wynik w poszczególnych podskalach nie mógł wynieść > 1 punkt

[c] Zdefiniowaną jako 0 lub 1 punkt w podskali skali Mayo dotyczącej badań endoskopowych.

[d] Tylko leczenie indukujące golimumabem.

[e] Co 4 tygodnie u pacjentów oceniano aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego na

podstawie częściowego wyniku w skali Mayo (brak odpowiedzi na leczenie potwierdzano w badaniach endoskopowych). Dlatego u pacjenta, u którego podczas każdej oceny aż do 54. tygodnia utrzymywała się odpowiedź na leczenie, stwierdzano ciągłość odpowiedzi klinicznej.

[f] Żeby stwierdzić trwałą remisję pacjent musiał być w stanie remisji zarówno w 30., jak i w 54. tygodniu (nie można było wykazać braku odpowiedzi w żadnym punkcie czasowym aż do 54. tygodnia).

[g] W przypadku pacjentów o masie ciała mniejszej niż 80 kg, u większego odsetka osób przyjmujących dawkę 50 mg w leczeniu podtrzymującym wykazano trwałą remisję kliniczną w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo.

U większej liczby pacjentów stosujących golimumab wykazano trwałe wygojenie się zmian śluzówkowych (zarówno w 30., jak i w 54. tygodniu) w grupie leczonej dawką 50 mg (42%, nominalna wartość $p < 0,05$) i w grupie leczonej dawką 100 mg (42%, $p < 0,005$) w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (27%).

W przypadku 54% pacjentów (247/456) przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy na początku badania PURSUIT-Maintenance, odsetek osób, u których odpowiedź kliniczna utrzymywała się do 54. tygodnia i którzy w 54. tygodniu nie przyjmowali kortykosteroidów, był większy w grupie leczonej dawką 50 mg (38%, 30/78) i w grupie leczonej dawką 100 mg (30%, 25/82) niż w grupie placebo (21%, 18/87). Odsetek osób, u których do 54. tygodnia wyeliminowano z leczenia kortykosteroidy, był większy w grupie leczonej dawką 50 mg (41%, 32/78) i w grupie leczonej dawką 100 mg (33%, 27/82) niż w grupie placebo (22%, 19/87). Wśród pacjentów, którzy zostali włączeni do przedłużonej fazy badania, odsetek pacjentów, którzy nie przyjmowali kortykosteroidów utrzymywał się na ogół do 216. tygodnia.

Pacjentom, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej w 6. tygodniu badań dotyczących leczenia indukującego (PURSUIT-Induction), podawano golimumab w dawce 100 mg co 4 tygodnie podczas badania dotyczącego leczenia podtrzymującego (PURSUIT-Maintenance).
W 14. tygodniu odpowiedź uzyskano u 28% pacjentów. Definiowano ją jako wynik w częściowej skali Mayo (spadek o ≥ 3 punkty w porównaniu z wynikiem uzyskanym na początku leczenia indukującego). W 54. tygodniu wyniki kliniczne obserwowane u tych pacjentów były porównywalne do tych zgłaszanych u pacjentów, u których odpowiedź kliniczną uzyskano w 6. tygodniu.

Leczenie golimumabem doprowadziło w 6. tygodniu do istotnej poprawy jakości życia ocenianej na podstawie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniku uzyskanego we właściwym dla choroby kwestionariuszu IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire – kwestionariusz oceny nieswoistego zapalenia jelit). W przypadku pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące golimumabem poprawa jakości życia oceniana na podstawie kwestionariusza IBDQ utrzymywała się do 54. tygodnia.

Około 63% pacjentów otrzymujących golimumab na początku przedłużonej fazy badania (56. tydzień), kontynuowało leczenie do zakończenia badania (przyjęcie ostatniej dawki golimumabu w 212. tygodniu).

Dzieci i młodzież

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania golimumabu oceniono w wieloośrodkowym, otwartym badaniu fazy III (PURSUIT 2), w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 2 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, definiowaną jako wynik w skali Mayo od 6 do 12 punktów w momencie rozpoczęcia badania oraz wynik endoskopowy ≥ 2 punktów. Dzieci, które wcześniej były leczone lekami anty-TNF-α, nie kwalifikowały się do udziału w badaniu. Większość z 69 uczestników (97,1%) otrzymywała leki związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (kortykosteroidy, immunomodulatory i(lub) 5-ASA); 52,2% uczestników otrzymywało kortykosteroidy, a 88,4% otrzymywało doustnie 5-ASA. Średni wiek uczestników wynosił 13,4 lat (zakres od 4 do 17 lat). 53,6% (37) uczestników stanowiły dziewczęta. Średnia masa ciała wynosiła 52,4 kg (zakres od 16 do 107 kg). Charakterystyka choroby w momencie rozpoczęcia badania dla całej populacji otrzymującej golimumab była reprezentatywna dla populacji dzieci i młodzieży z

umiarkowaną do ciężkiej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W fazie indukcji (od tygodnia 0 do tygodnia 6.) dzieci otrzymywały golimumab podskórnie w dawkach dostosowanych do masy ciała w tygodniach 0. i 2. Dzieci o masie ciała ≥ 45 kg otrzymywały stałe dawki indukcyjne wynoszące 200 mg podskórnie w tygodniu 0. i 100 mg w tygodniu 2. Dzieci o masie ciała < 45 kg otrzymywały dawki indukcyjne dostosowane do powierzchni ciała wynoszące 120 mg/m^2 podskórnie (maksymalnie 200 mg) w tygodniu 0. i 60 mg/m^2 podskórnie (maksymalnie 100 mg) w tygodniu 2. W tygodniu 6. oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia u dzieci.

W fazie leczenia podtrzymującego (od 6. do 54. tygodnia) dzieci, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna na golimumab (spadek pełnego wyniku Mayo o ≥ 30% i ≥ 3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej wraz ze spadkiem w stosunku do wartości wyjściowej w podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 lub podskali krwawienia z odbytu wynoszącej 0 lub 1 przy użyciu lokalnego odczytu dla podskali endoskopowej) nadal otrzymywały podskórnie golimumab w dawce 100 mg (dzieci o masie ciała ≥ 45 kg) lub 60 mg/m^2 (dzieci o masie ciała < 45 kg) co 4 tygodnie do 50. tygodnia. W przypadku dzieci bez odpowiedzi klinicznej w 6. tygodniu można było podać dodatkowe dawki w 6. i 10. tygodniu, a następnie w 14. tygodniu przeprowadzić ocenę odpowiedzi w celu ustalenia, czy dzieci będą kontynuowały leczenie golimumabem co 4 tygodnie do 50. tygodnia. Spośród 41 dzieci, które weszły w fazę podtrzymującą, 39 dzieci pozostało w badaniu w 54. tygodniu (uzyskało pełną ocenę skuteczności według skali Mayo).

Pierwszorzędowy punkt końcowy remisji klinicznej mierzony za pomocą skali Mayo zdefiniowano jako wynik ≤ 2 punkty w skali Mayo, przy czym żadna z poszczególnych podskal nie mogła przekraczać 1 punktu (na podstawie podskali endoskopowej skali Mayo przyznanej przez lokalnego endoskopistę). Ogółem 22 (31,9%) dzieci wykazało remisję kliniczną w 6. tygodniu. W 54. tygodniu 31,7% pacjentów, u których w 6. tygodniu wystąpiła odpowiedź kliniczna, pozostawało w remisji klinicznej.

Tabela 10
Kluczowe wyniki skuteczności z badań PURSUIT 2 – Indukcja i PURSUIT 2 – Leczenie podtrzymujące

PURSUIT 2 - Indukcja	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	**Golimumab N=69**
Osoby w remisji klinicznej według oceny w skali Mayo w 6. tygodniu[a]	22 (31,9%)
Główne drugorzędowe punkty końcowe	
Osoby wykazujące odpowiedź kliniczną w tygodniu 6.[b]	39 (56,5%)
Osoby z endoskopowym wygojeniem w tygodniu 6.[c]	28 (40,6%)
PURSUIT 2 – Leczenie podtrzymujące	
Główne drugorzędowe punkty końcowe	**Golimumab N=41**
Osoby w remisji klinicznej w 54. tygodniu według oceny w skali Mayo[a,e]	13 (31,7%)
Osoby z endoskopowym wygojeniem w tygodniu 54.[c]	15 (36,6%)
Osoby w remisji klinicznej w 54. tygodniu według oceny w skali Mayo, wśród uczestników, którzy są w remisji klinicznej w tygodniu. 6.[a,d,e]	12 (54,5%)

N = liczba pacjentów

[a] Remisja kliniczna jest definiowana jako wynik w skali Mayo ≤ 2 punkty, przy czym żaden z poszczególnych wyników cząstkowych nie może przekraczać 1 punktu.

[b] Odpowiedź kliniczna jest definiowana jako spadek wyniku w skali Mayo o ≥30% i ≥3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, wraz ze spadkiem wyniku w podskali krwawienia z odbytu o ≥1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub wynikiem w podskali krwawienia z odbytu wynoszącym 0 lub 1.

[c] Wyleczenie endoskopowe definiuje się jako wynik endoskopii wynoszący 0 lub 1 na podstawie endoskopii lokalnej.

[d] Mianownikiem są pacjenci, u których w 6. tygodniu nastąpiła remisja kliniczna.

[e] Osoby, u których brakowało wyników endoskopii w 54. tygodniu, uznano za niebędące w remisji klinicznej.

Immunogenność

W trakcie leczenia golimumabem mogą wytwarzać się przeciwciała przeciwko golimumabowi. Tworzenie się przeciwciał może wiązać się ze zmniejszeniem ogólnoustrojowej ekspozycji na golimumab, jednak nie zaobserwowano wyraźnego związku pomiędzy rozwojem przeciwciał a skutecznością leczenia. Obecność przeciwciał przeciwko golimumabowi może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki golimumabu zdrowym ochotnikom lub pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów, średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (T_{max}) wynosił od 2 do 6 dni. Po podskórnym wstrzyknięciu dawki 50 mg golimumabu zdrowym ochotnikom, średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) ± odchylenie standardowe wyniosło 3,1 ± 1,4 µg/ml.

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg, wchłanianie golimumabu było podobne w rejonie kończyny górnej, brzucha i uda, przy czym średnia całkowita biodostępność wyniosła 51%. Ponieważ golimumab wykazywał w przybliżeniu farmakokinetykę proporcjonalną do dawki po podaniu podskórnym, oczekuje się, że całkowita biodostępność golimumabu w dawce 50 mg lub 200 mg będzie podobna.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki średnia objętość dystrybucji wyniosła 115 ± 19 ml/kg.

Eliminacja

Klirens układowy golimumabu oceniono na 6,9 ± 2,0 ml/dzień/kg. Okres półtrwania w fazie końcowej oceniono na około 12 ± 3 dni u zdrowych ochotników i podobne wartości zanotowano u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Przy podawaniu podskórnym dawki 50 mg golimumabu co cztery tygodnie pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, lub zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, stężenie w surowicy osiągało stan stacjonarny do końca 12. tygodnia. Przy jednoczesnym podawaniu metotreksatu, leczenie podawanym podskórnie golimumabem w dawce 50 mg co 4 tygodnie powodowało średnie minimalne stężenie (± standardowe odchylenie) w surowicy w stanie stacjonarnym około 0,6 ± 0,4 µg/ml u pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów pomimo leczenia metotreksatem, około 0,5 ± 0,4 µg/ml u pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów, i około 0,8 ± 0,4 µg/ml u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Minimalne średnie stężenia golimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym u pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, były podobne do wartości zaobserwowanych u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa po podskórnym podaniu golimumabu w dawce 50 mg co 4 tygodnie.
U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie otrzymywali równocześnie metotreksatu, zanotowano minimalne stężenie w stanie stacjonarnym o 30% mniejsze niż u pacjentów, którzy otrzymywali golimumab z metotreksatem. W ograniczonej grupie pacjentów z reumatoidalnym

zapaleniem stawów leczonych golimumabem podawanym podskórnie przez ponad 6 miesięcy, równoczesne stosowanie metotreksatu prowadziło do zmniejszania się pozornego klirensu golimumabu o około 36%. Jednakże farmakokinetyczna analiza populacji wykazała, że równoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, doustnych kortykosteroidów oraz sulfasalazyny, nie wpływa na pozorny klirens golimumabu.
W przypadku leczenia indukującego golimumabem podawanym w dawce 200 mg i 100 mg odpowiednio w tygodniu 0 i tygodniu 2 oraz stosowanego później leczenia podtrzymującego golimumabem podawanym podskórnie raz na 4 tygodnie w dawce wynoszącej 50 mg lub 100 mg u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego stężenie golimumabu w surowicy krwi osiągnęło stan stacjonarny po upływie około 14 tygodni od rozpoczęcia leczenia. W wyniku leczenia podtrzymującego golimumabem podawanym podskórnie raz na 4 tygodnie w dawce 50 mg lub 100 mg osiągnięto średnie minimalne stężenie w przedziale dawkowania w stanie stacjonarnym wynoszące odpowiednio około 0,9 ± 0,5 µg /ml i 1,8 ± 1,1 µg /ml.
U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych golimumabem podawanym podskórnie raz na 4 tygodnie w dawce 50 mg lub 100 mg jednoczesne stosowanie leków immunomodulujących nie miało znaczącego wpływu na minimalne stężenie golimumabu w przedziale dawkowania w stanie stacjonarnym.
U pacjentów, u których wykształciły się przeciwciała przeciwko golimumabowi, z reguły wykazywano niskie stężenia golimumabu w stanie stacjonarnym (patrz punkt 5.1).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży
Farmakokinetyka golimumabu była podobna u dzieci i dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Farmakokinetyka populacyjna potwierdziła, że zalecany schemat dawkowania golimumabu powodował podobną lub nieznacznie wyższą ekspozycję na golimumab w surowicy u dzieci w porównaniu z dorosłymi w całym zakresie masy ciała.

Liniowość
U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, po dożylnym podaniu pojedynczej dawki w zakresie od 0,1 do 10,0 mg/kg mc., golimumab wykazywał w przybliżeniu farmakokinetykę proporcjonalną do dawki. Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki w zakresie od 50 mg do 400 mg u zdrowych osób również obserwowano farmakokinetykę w przybliżeniu proporcjonalną do dawki.

Wpływ masy ciała na farmakokinetykę
Wykazano tendencję zwiększania się pozornego klirensu golimumabu wraz ze wzrostem masy ciała (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.
Nie prowadzono badań dotyczących wpływu golimumabu na mutagenność, płodności u zwierząt oraz długoterminowych badań dotyczących rakotwórczości.

W badaniu płodności i funkcji rozrodczych u myszy, zastosowanie analogicznego przeciwciała wybiórczo hamującego czynność mysiego TNF-α, spowodowało spadek liczby ciężarnych myszy. Nie wiadomo, czy fakt ten jest spowodowany wpływem na samce i (lub) samice. W badaniu toksyczności wieku rozwojowego przeprowadzonym na myszach po podaniu tego samego analogicznego przeciwciała, jak również u małp cynomolgus, którym podano golimumab, nie stwierdzono toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol (E 420)

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
Ampułko-strzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Produkt leczniczy GOBIVAZ można przechowywać w temperaturze maksymalnie do 25°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 30 dni, ale nieprzekraczający pierwotnego terminu ważności podanego na pudełku. Nowy termin ważności należy zapisać na pudełku (do 30 dni od daty wyjęcia z lodówki).

Po przechowywaniu produktu leczniczego GOBIVAZ w temperaturze pokojowej, nie należy go ponownie umieszczać w lodówce. Produkt leczniczy GOBIVAZ należy wyrzucić, jeśli nie zostanie wykorzystany w czasie 30 dni przechowywania w temperaturze pokojowej.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

GOBIVAZ 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Ampułko-strzykawka: 1 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szkło typu 1) z zamocowaną igłą (ze stali nierdzewnej) i osłoną. Produkt GOBIVAZ jest dostępny w opakowaniach zawierających jedną ampułko-strzykawkę oraz opakowaniach zbiorczych zawierających
3 (3 opakowania po 1) ampułko-strzykawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt GOBIVAZ jest dostarczany w jednorazowej ampułko-strzykawce. Do każdego opakowania jest dołączona instrukcja użycia, wyczerpująco opisująca sposób stosowania ampułko-strzykawki. Po wyjęciu
z lodówki, należy na 30 min przed wstrzyknięciem pozostawić ampułko-strzykawkę w temperaturze pokojowej. Nie wstrząsać ampułko-strzykawki.

Roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego, może zawierać niewielką ilość małych przezroczystych lub białych cząstek białka. Jest to często spotykane w przypadku roztworów zawierających białko. Produktu GOBIVAZ nie wolno stosować, jeśli roztwór jest przebarwiony, mętny lub zawiera widoczne cząstki obce.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania produktu GOBIVAZ w ampułko-strzykawce znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1988/007 1 ampułko-strzykawka
EU/1/25/1988/008 3 ampułko-strzykawki

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU i DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 listopada 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GOBIVAZ 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY i ILOŚCIOWY

Każdy wstrzykiwacz 1 ml zawiera 100 mg golimumabu*.

* Ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1κ, wytwarzane przez mysią linię komórkową hybridoma z użyciem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każdy wstrzykiwacz zawiera 41 mg sorbitolu (E420) na dawkę 100 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów (ang. RA, *Rheumatoid arthritis*)
Produkt GOBIVAZ w skojarzeniu z metotreksatem (ang. MTX, methotrexate) jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD, *disease-modifying anti-rheumatic drug*), w tym MTX.
- dorosłych pacjentów z czynnym ciężkim i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX.

Wykazano, że produkt golimumab w skojarzeniu z MTX zmniejsza tempo progresji uszkodzenia stawów mierzone w badaniu RTG oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej.

W celu uzyskania informacji dotyczących wskazania wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) GOBIVAZ 50 mg.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. PsA, *Psoriatic arthritis*)
Produkt GOBIVAZ, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie DMARD było niewystarczające. Wykazano, że leczenie produktem golimumabem powoduje spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w

badaniu RTG u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby (patrz punkt 5.1) oraz poprawia sprawność fizyczną.

Spondyloartropatia osiowa (ang. *Axial spondyloarthritis*)
*Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (*ang. AS, *Ankylosing spondylitis)*
Produkt GOBIVAZ jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

*Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych (*ang. nr-Axial SpA*, Non-radiographic axial spondyloarthritis)*
Produkt GOBIVAZ jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ciężką, czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, na co wskazuje podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (ang. CRP, C-reactive protein) i (lub) wyniki badań obrazowych rezonansu magnetycznego (ang. MRI, magnetic resonance imaging), u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź, albo które nie tolerują niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ang. NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. UC, *Ulcerative colitis*)
Produkt GOBIVAZ jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub którzy źle tolerowali leczenie, lub u których były przeciwwskazania do takiego leczenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pacjenci leczeni produktem leczniczym GOBIVAZ powinni otrzymać Kartę Pacjenta.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów
Produkt GOBIVAZ należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.
Produkt GOBIVAZ należy podawać równocześnie z metotreksatem.

Łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa lub osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych
Produkt GOBIVAZ należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.

Dla wszystkich wymienionych powyżej wskazań dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po 3-4 dawkach). U pacjentów, u których w tym okresie nie wystąpiła korzyść z leczenia, należy ponownie rozważyć kontynuację leczenia.

Pacjenci, których masa ciała jest większa niż 100 kg
Dla wszystkich wymienionych powyżej wskazań można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach. Należy jednak pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia niektórych ciężkich działań niepożądanych obserwowanych podczas przyjmowania dawki 100 mg, w porównaniu do dawki 50 mg (patrz punkt 4.8). Należy ponownie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej po otrzymaniu 3 do 4

dodatkowych dawek 100 mg.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Pacjenci o masie ciała mniejszej niż 80 kg
Produkt leczniczy GOBIVAZ podaje się w dawce początkowej wynoszącej 200 mg, w dawce 100 mg w 2. tygodniu. Pacjenci z zadowalającą odpowiedzią na leczenie powinni otrzymywać produkt leczniczy w dawce 50 mg w 6. tygodniu, a następnie co 4 tygodnie. Pacjenci z niezadowalającą odpowiedzią na leczenie mogą odnieść korzyści z dalszego przyjmowania produktu leczniczego w dawce 100 mg w 6. tygodniu, a następnie co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Pacjenci o masie ciała większej lub równej 80 kg
Produkt leczniczy GOBIVAZ podaje się w dawce początkowej wynoszącej 200 mg, następnie w dawce 100 mg w 2. tygodniu, potem w dawce wynoszącej 100 mg raz na 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Podczas leczenia podtrzymującego dawki kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać zgodnie z zaleceniami przyjętymi w praktyce klinicznej.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną zwykle uzyskuje się w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po podaniu 4 dawek). U pacjentów, u których w tym okresie nie stwierdza się żadnych korzyści terapeutycznych, należy rozważyć zasadność dalszego leczenia.

Pominięta dawka
Jeśli pacjent zapomni wstrzyknąć produkt GOBIVAZ w zaplanowanym dniu, pominięta dawka powinna zostać przyjęta, gdy tylko sobie o tym przypomni. Należy poinformować pacjenta, że nie należy wstrzykiwać podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Kolejną dawkę należy podać zgodnie z następującymi wytycznymi:
- jeśli dawka jest opóźniona o mniej niż 2 tygodnie, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, a następnie kontynuować leczenie zgodnie z pierwotnym schematem dawkowania.
- jeśli dawka jest opóźniona o więcej niż 2 tygodnie, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, a następnie ustalić nowy schemat dawkowania, zaczynając od daty tego wstrzyknięcia.

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek i wątroby
Nie badano stosowania golimumabu w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności stosowania produktu leczniczego GOBIVAZ u pacjentów w wieku poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż pJIA i pUC. Brak dostępnych danych. Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu GOBIVAZ u dzieci w wieku poniżej 2 lata z pJIA lub pUC. Produkt GOBIVAZ 100 mg we wstrzykiwaczu nie był badany w populacji dziecięcej i nie jest zalecany do stosowania w tej populacji dzieci. Informacje dotyczące dawkowania i sposobu podawania u pacjentów z pUC (w wieku powyżej 2 lat i o masie ciała powyżej 15 kg) znajdują się w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego dla ampułko-strzykawki 50 mg lub 100 mg. Dawkowanie i sposób podawania dla pacjentów z pJIA znajdują się w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego dla ampułko-strzykawki 50 mg lub wstrzykiwacza 50 mg.

Sposób podawania
Produkt GOBIVAZ należy podawać podskórnie. Jeżeli lekarz zadecyduje, że jest to właściwe i będzie to powiązane z obserwacją medyczną pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania. Pacjenci powinni zostać pouczeni, że należy wstrzykiwać całą ilość produktu GOBIVAZ zgodnie z obszerną instrukcją

dotyczącą stosowania przedstawioną w ulotce dla pacjenta. Jeśli konieczne jest podanie kilku wstrzyknięć, należy je wykonać w różnych miejscach ciała. Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz półautomatyczny jest przeznaczony do jednorazowego użycia u jednego pacjenta i należy go wyrzucić natychmiast po użyciu.

Instrukcje podawania leku, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica, i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę oraz numer serii podawanego produktu.

Zakażenia
Pacjenci muszą być uważnie kontrolowani ze względu na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed leczeniem, podczas, jak i po zakończeniu leczenia golimumabem. Eliminacja golimumabu może trwać do 5 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Nie wolno kontynuować leczenia golimumabem, należy przerwać jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy (patrz punkt 4.3).

Golimumabu nie należy stosować u pacjentów z istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem.
U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie golimumabu. Pacjentom należy doradzić, aby jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.

Pacjenci przyjmujący antagonistę TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia.
U pacjentów leczonych golimumabem obserwowano występowanie zakażeń bakteryjnych (w tym posocznicy i zapalenia płuc), mykobakteryjnych (w tym gruźlicy), inwazyjnych zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, łącznie ze zgonami. Niektóre z tych ciężkich zakażeń wystąpiły u pacjentów otrzymujących równocześnie leczenie immunosupresyjne, co dodatkowo do choroby podstawowej mogło predysponować ich do zakażeń. Pacjentów leczonych golimumabem, u których wystąpiło nowe zakażenie należy poddać ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie golimumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.

Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem u pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania golimumabu. Jeśli u pacjentów z grupy ryzyka leczonych golimumabem wystąpi ciężka choroba ogólnoustrojowa, należy podejrzewać u nich inwazyjne zakażenie grzybicze. O ile to możliwe, w przypadku tych pacjentów diagnostykę i empiryczne leczenie przeciwgrzybicze należy prowadzić w porozumieniu z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu pacjentów z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym.

Gruźlica
U pacjentów przyjmujących golimumab obserwowano przypadki czynnej gruźlicy. Należy zauważyć,

że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną i objawiała się jako choroba miejscowa lub rozsiana.

Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebycia gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, np. próbę tuberkulinową lub badania krwi oraz badanie radiologiczne (zdjęcie) klatki piersiowej (można zastosować lokalne zalecenia). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Pacjenta. Lekarz przepisujący lek powinien pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z zaburzoną odpornością.

Nie wolno rozpoczynać leczenia golimumabem w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy (patrz punkt 4.3).

Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia golimumabem.
W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia golimumabem musi być podjęte leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem u pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze. Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia golimumabem należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie.
U pacjentów leczonych golimumabem obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia i po leczeniu gruźlicy utajonej. Pacjentów leczonych golimumabem należy uważnie kontrolować czy występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy. Dotyczy to pacjentów z ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, pacjentów leczonych z powodu gruźlicy utajonej i pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni z powodu gruźlicy.

Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia lub po leczeniu golimumabem.

<u>Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)</u>
Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF, włączając golimumab, którzy są przewlekłymi nosicielami tego wirusa (tj. nosicielami antygenu powierzchniowego). W niektórych przypadkach doszło do zgonów.

Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem pacjentów należy zbadać czy występuje u nich zakażenie wirusem HBV. W przypadku pacjentów, u których wynik testu jest pozytywny, zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Nosicieli wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia golimumabem, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem GOBIVAZ oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania wznowy HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie golimumabem
i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne
Potencjalny wpływ antagonistów TNF na rozwój nowotworów złośliwych jest nieznany. Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka, białaczki lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych antagonistami TNF. U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie antagonistami TNF.

Nowotwory złośliwe w populacji dzieci i młodzieży
W okresie porejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat) opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Chłoniaki i białaczki
W badaniach klinicznych wszystkich czynników hamujących aktywność TNF, włączając golimumab, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków chłoniaków u pacjentów otrzymujących leczenie hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych fazy IIb i III dotyczących stosowania golimumabu w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) (ang. RA*, rheumatoid arthritis*), łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS) (ang. PsA*, psoriatic arthritis*) i zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) (ang. AS, *ankylosing spondyloarthritis*), częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych golimumabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej. U pacjentów leczonych golimumabem zgłaszano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wieloletnią wysoką aktywnością zapalną choroby stwierdza się podwyższone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko obserwowano przypadki wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego (ang. HSTCL, *hepatosplenic T-cell lymphoma*) u pacjentów leczonych innymi antagonistami TNF (patrz punkt 4.8). Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Większość przypadków stwierdzono u młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn, przy czym niemal wszyscy z nich przyjmowali jednocześnie azatioprynę (AZA) lub 6-merkaptopurynę (6–MP) z powodu nieswoistego zapalenia jelit. Należy starannie rozważyć możliwe ryzyko związane ze stosowaniem AZA lub 6-MP w skojarzeniu z golimumabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Nowotwory złośliwe inne niż chłoniak
W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy IIb i III dotyczących stosowania golimumabu w RZS, ŁZS, ZZSK oraz wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG) (ang. UC, *ulcerative colitis*), częstość występowania nowotworów złośliwych, które nie były chłoniakami (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna w grupie otrzymującej golimumab
i grupie kontrolnej.

Dysplazja/rak jelita grubego
Nie wiadomo, czy leczenie golimumabem ma wpływ na ryzyko rozwoju dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, u których w przeszłości rozpoznano dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i w czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsję zgodnie z lokalnymi zaleceniami. U pacjentów ze świeżo rozpoznaną dysplazją leczonych golimumabem, należy starannie przeanalizować indywidualne ryzyko i korzyści i zastanowić się, czy należy kontynuować leczenie. W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie golimumabu u pacjentów z ciężką utrzymującą się astmą, stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych

u pacjentów leczonych golimumabem niż u pacjentów grupy kontrolnej (patrz punkt 4.8). Znaczenie tych danych nie jest znane.

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu - innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Nowotwory skóry
U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym golimumab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka oraz raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8). Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry.

Zastoinowa niewydolność serca
Podczas stosowania czynników hamujących TNF, w tym golimumabu, zgłaszano przypadki wystąpienia lub nasilenia zastoinowej niewydolności serca. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Nie badano golimumabu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Należy zachować ostrożność stosując golimumab u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Pacjentów tych należy ściśle kontrolować. Należy przerwać leczenie golimumabem u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło nasilenie istniejących objawów (patrz punkt 4.3).

Przypadki neurologiczne
Stosowanie czynników hamujących TNF, w tym golimumabu, wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego. Należy dokładne rozważyć korzyści i ryzyko podawania antagonistów TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia golimumabem. W przypadku wystąpienia tych zaburzeń należy rozważyć przerwanie leczenia golimumabem (patrz punkt 4.8).

Operacje chirurgiczne
Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania golimumabu u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, włączając plastykę stawu jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania. Pacjent wymagający przeprowadzenia operacji podczas leczenia golimumabem, musi być bardzo uważnie kontrolowany czy występują u niego zakażenia, oraz należy zastosować u niego odpowiednie działania.

Immunosupresja
Ponieważ TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje możliwość, że leczenie antagonistami TNF, w tym golimumabem może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym.

Procesy autoimmunizacyjne
Względny niedobór TNFα wywołany leczeniem antagonistą TNF może spowodować uruchomienie procesów autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego golimumabem wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie golimumabem (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne
Zgłaszano przypadki pancytopenii, leukopenii, neutropenii, agranulocytozy, niedokrwistości

aplastycznej i trombocytopenii u pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym golimumab. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy lekarskiej w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zmianę składu krwi obwodowej (dyskrazję) (np. utrzymująca się gorączka, zasinienie, krwawienia, bladość). U pacjentów z potwierdzonymi znacznymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia golimumabem.

Jednoczesne podawanie antagonistów TNF z anakinrą
W przypadku jednoczesnego stosowania anakinry i innego antagonisty TNF, etanerceptu, stwierdzano w badaniach klinicznych ciężkie zakażenia i neutropenię, przy czym nie obserwowano dodatkowych korzyści klinicznych. Z uwagi na charakter zdarzeń niepożądanych stwierdzanych w przypadku takiego leczenia skojarzonego, podobna toksyczność może wystąpić także przy skojarzeniu anakinry i innych antagonistów TNF. Skojarzone podawanie golimumabu i anakinry jest niezalecane.

Jednoczesne podawanie antagonistów TNF z abataceptem
W badaniach klinicznych jednoczesne podawanie antagonistów TNF z abataceptem łączono ze zwiększonym ryzykiem zakażeń, w tym ciężkich zakażeń w porównaniu ze stosowaniem antagonistów TNF w monoterapii, przy czym nie obserwowano dodatkowych korzyści klinicznych. Skojarzone podawanie golimumabu i abataceptu jest niezalecane.

Jednoczesne podawanie innych leków biologicznych
Ilość informacji dotyczących podawania golimumabu jednocześnie z innymi biologicznymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń, jakie leczy się golimumabem, jest niewystarczająca. Nie zaleca się jednoczesnego podawania golimumabu z takimi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Zamiana jednego biologicznego produktu leczniczego z grupy DMARDs na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDs
Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny, biologiczny produkt leczniczy należy zachować ostrożność, a pacjentów należy nadal monitorować, gdyż nakładanie się na siebie działań biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenie.

Szczepienia/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym
Pacjenci leczeni golimumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkty 4.5 i 4.6). Ilość danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF jest ograniczona. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych.

Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak żywe atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej), może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z golimumabem.

Reakcje alergiczne
W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości (w tym reakcji anafilaktycznych) po podaniu golimumabu. Niektóre z tych reakcji wystąpiły po pierwszym podaniu golimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie golimumabu i rozpocząć właściwe leczenie.

Nadwrażliwość na lateks
Osłonka igły wstrzykiwacza lub ampułko-strzykawki jest wyprodukowana z suchej gumy naturalnej

zawierającej lateks, i może wywołać reakcje nadwrażliwości, u osób z nadwrażliwością na lateks.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
W badaniach III fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zakażeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy otrzymywali golimumab w porównaniu do młodszych pacjentów. W leczeniu pacjentów w podeszłym wieku należy jednak zachować ostrożność, szczególnie w odniesieniu do występowania zakażeń. W badaniu u pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (ang. nr-Axial SpA, *non-radiographic axial spondyloarthritis*) nie wzięli udziału pacjenci w wieku 45 lat i starsi.

Niewydolność nerek i wątroby
Nie prowadzono specjalnych badań golimumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Golimumab należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Sorbitol
Produkt leczniczy GOBIVAZ zawiera sorbitol (E420). U pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, należy wziąć pod uwagę addytywne działanie jednocześnie podawanych produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę) (patrz punkt 2).

Możliwość błędnego podania produktu leczniczego
Zarejestrowano dwie moce produktu leczniczego GOBIVAZ przeznaczonego do podawania drogą podskórną – 50 mg i 100 mg. Istotne jest, aby w celu podania właściwej dawki zgodnie ze wskazaniami dotyczącymi dawkowania leku zastosować produkt o odpowiedniej mocy (patrz punkt 4.2). Należy dopilnować podania produktu o właściwej mocy, aby upewnić się, że pacjentowi nie grozi przedawkowanie ani podanie za małej dawki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami biologicznymi
Nie zaleca się kojarzenia golimumabu z innymi biologicznymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu tych samych chorób, w których podaje się golimumab, w tym z anakinrą i abataceptem (patrz punkt 4.4).

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym Nie należy stosować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje jednocześnie z golimumabem (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Nie należy podawać czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z golimumabem (patrz punkt 4.4).

Metotreksat
Chociaż jednoczesne stosowanie metotreksatu powoduje większe stężenie golimumabu w stanie stacjonarnym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów oraz zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, dane nie wskazują na konieczność dostosowania dawki ani golimumabu ani metotreksatu (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby zapobiec zajściu w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia golimumabem.

Ciąża
Istnieje umiarkowana liczba (około 400) prospektywnie zebranych danych dotyczących ciąż ze znanymi wynikami, narażonych na działanie golimumabu skutkujących żywymi urodzeniami, w tym 220 ciąż narażonych na działanie golimumabu w pierwszym trymestrze ciąży. W badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Europie Północnej obejmującym 131 ciąż (oraz 134 niemowląt), wystąpiło 6/134 (4,5%) przypadków poważnych wad wrodzonych po narażeniu *in utero* na golimumab w porównaniu z 599/10823 (5,5%) przypadków niebiologicznego leczenia układowego w porównaniu z 4,6% w ogólnej populacji badania. Ilorazy szans skorygowane o czynnik zakłócający wyniosły odpowiednio OR 0,79 (95% CI 0,35-1,81) dla golimumabu w porównaniu z niebiologicznym leczeniem układowym oraz OR 0,95 (95% CI 0,42-2,16) dla golimumabu w porównaniu z ogólną populacją badania.

Ze względu na hamujące działanie na TNF, golimumab podawany w okresie ciąży może zaburzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój embrionalny, płodowy, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Dostępne doświadczenie kliniczne jest ograniczone. Golimumab należy stosować w okresie ciąży tylko wówczas jeżeli jest to bezwzględnie konieczne.

Golimumab przenika przez łożysko. Po zakończeniu leczenia przeciwciałem monoklonalnym antagonistą TNF podczas ciąży, przeciwciało w surowicy niemowlęcia urodzonego przez kobietę przyjmującą produkt leczniczy było wykrywalne przez okres do 6 miesięcy. W konsekwencji u tych niemowląt może być większe ryzyko infekcji. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonym w okresie życia płodowego na golimumab, jeśli od ostatniego wstrzyknięcia golimumabu matce będącej w ciąży upłynęło mniej niż 6 miesięcy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy golimumab przenika do mleka ludzkiego lub czy jest wchłaniany po podaniu doustnym. Wykazano, że golimumab przenika do mleka małp, biorąc pod uwagę, że ludzkie immunoglobuliny przenikają do mleka, kobietom nie wolno karmić piersią w trakcie leczenia golimumabem i co najmniej przez 6 miesięcy po leczeniu golimumabem.

Płodność
Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu golimumabu na płodność u zwierząt. Badanie płodności u myszy, w którym użyto analogicznego przeciwciała selektywnie hamującego aktywność funkcjonalną mysiego TNF-α nie wykazało wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy GOBIVAZ wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże po podaniu produktu leczniczego GOBIVAZ mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było zakażenie górnych dróg oddechowych. Wystąpiło ono u 12,6% pacjentów leczonych golimumabem i u 11,0% pacjentów z grupy kontrolnej. Do najcięższych

działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania golimumabu należą ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zapalenie płuc, gruźlica, inwazyjne zakażenia grzybicze i zakażenia oportunistyczne), choroby demielinizacyjne, wznowa HBV, zastoinowa niewydolność serca, choroby autoimmunologiczne (zespół toczniopodobny), reakcje hematologiczne, ciężka ogólnoustrojowa nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna), zapalenie naczyń, chłoniak i białaczka (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszane w okresie po wprowadzeniu golimumabu do obrotu na całym świecie zebrano w Tabeli 1. Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów uporządkowano według następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1
Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosogardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa)
Często:	Zakażenia bakteryjne (takie jak zapalenie tkanki łącznej), zakażenie dolnych dróg oddechowych (takie jak zapalenie płuc), zakażenia wirusowe (takie jak grypa i opryszczka), zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, powierzchniowe zakażenia grzybicze, ropień
Niezbyt często:	Posocznica, w tym wstrząs septyczny, odmiedniczkowe zapalenie nerek
Rzadko:	Gruźlica, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [histoplazmoza, kokcydioidomikoza, pneumocystoza], bakteryjne, atypowa mykobakterioza i pierwotniakowe), wznowa zapalenia wątroby typu B, bakteryjne zapalenie stawów, infekcyjne zapalenie kaletki maziowej
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Niezbyt często:	Nowotwory (takie jak rak skóry, rak kolczystokomórkowy skóry oraz znamię melanocytowe)
Rzadko:	Chłoniak, białaczka, czerniak, rak z komórek Merkla
Nieznana:	Wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy*, mięsak Kaposiego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Leukopenia (w tym neutropenia), niedokrwistość
Niezbyt często:	Trombocytopenia, pancytopenia
Rzadko:	Niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często:	Reakcje alergiczne (skurcz oskrzeli, nadwrażliwość, pokrzywka), obecność autoprzeciwciał
Rzadko:	Ciężkie ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna), zapalenie naczyń (uogólnione), sarkoidoza
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często:	Zaburzenia tarczycy (takie jak niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i wole)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	

Niezbyt często:	Podwyższone stężenie glukozy we krwi, podwyższone stężenie tłuszczów
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Depresja, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Zawroty głowy, ból głowy, parestezja
Niezbyt często:	Zaburzenia równowagi
Rzadko:	Choroby demielinizacyjne (ośrodkowe i obwodowe), zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	
Niezbyt często:	Zaburzenia widzenia (takie jak niewyraźne widzenie i zmniejszenie ostrości widzenia), zapalenie spojówek, objawy alergiczne dotyczące oczu (takie jak świąd i podrażnienie)
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Arytmia, choroba niedokrwienna serca spowodowana miażdżycą tętnic wieńcowych
Rzadko:	Zastoinowa niewydolność serca (świeża lub nasilenie istniejącej)
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często:	Zatorowość (np. żył głębokich i aorty), uderzenia gorąca
Rzadko:	Objaw Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Astma i powiązane objawy (takie jak świszczący oddech i nadreaktywność oskrzeli)
Niezbyt często:	Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Niestrawność, bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha, nudności, choroby zapalne przewodu pokarmowego (takie jak zapalenie błony śluzowej żołądka i zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Niezbyt często:	Zaparcia, refluks żołądkowo-przełykowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
Niezbyt często	Kamica żółciowa, zaburzenia wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Świąd, wysypka, łysienie, zapalenie skóry
Niezbyt często:	Skórne zmiany pęcherzowe, łuszczyca (pierwsze wystąpienie lub zaostrzenie uprzednio rozpoznanej łuszczycy, łuszczyca dłoniowo-podeszwowa i łuszczyca krostkowa), pokrzywka
Rzadko:	Reakcje liszajowate, złuszczanie skóry, zapalenie naczyń (skórne)
Nieznana	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Rzadko:	Zespół toczniopodobny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Rzadko:	Zaburzenia pęcherza moczowego, zaburzenia nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często:	Zaburzenia piersi, zaburzenia menstruacji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
	Często:	Gorączka, astenia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia (taka jak rumień w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka, stwardnienie, ból, siniaczenie, świąd, podrażnienie i parestezja), uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej
	Rzadko:	Utrudnione gojenie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
	Często:	Złamania kości

* Stwierdzane w przypadku innych antagonistów TNF.

W niniejszym punkcie, mediana okresu obserwacji (około 4 lata) jest zasadniczo przedstawiona dla wszystkich zastosowań golimumabu. W przypadkach, w których stosowanie golimumabu jest opisywane na podstawie dawki, mediana okresu obserwacji jest różna (około 2 lata dla dawki 50 mg, około 3 lata dla dawki 100 mg), ze względu na przechodzenie pacjentów pomiędzy grupami przyjmującymi różne dawki.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia
W kontrolowanej fazie głównych badań najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych występujące u 12,6% pacjentów leczonych golimumabem (częstość występowania 60,8 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 55,0; 67,1) w porównaniu z 11,0% u pacjentów grupy kontrolnej (częstość występowania 54,5 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 46,1; 64,0). W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach badań z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą około 4 lata, częstość występowania zakażeń górnych dróg oddechowych na 100 osobo-lat wyniosła 34,9 zdarzeń; 95% przedział ufności: 33,8; 36,0 w grupie pacjentów leczonych golimumabem.

W kontrolowanej fazie głównych badań zakażenia obserwowano u 23,0% pacjentów leczonych golimumabem (częstość występowania 132,0 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 123,3; 141,1) w porównaniu z 20,2% u pacjentów grupy kontrolnej (częstość występowania 122,3 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 109,5; 136,2). W kontrolowanych i niekontrolowanych częściach badań z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą około 4 lata, częstość występowania zakażeń na 100 osobo-lat wyniosła 81,1 zdarzeń; 95% przedział ufności: 79,5, 82,8 w grupie pacjentów leczonych golimumabem.
W kontrolowanej fazie badań dotyczących leczenia RZS, ŁZS, ZZSK i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych poważne zakażenia obserwowano u 1,2% pacjentów leczonych golimumabem i u 1,2% pacjentów z grupy kontrolnej. Częstość występowania poważnych zakażeń przypadających na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu w kontrolowanej fazie badań dotyczących leczenia RZS, ŁZS, ZZSK i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych wyniosła 7,3; 95% przedział ufności: 4,6; 11,1 w grupie leczonej golimumabem w dawce 100 mg, 2,9; 95% przedział ufności: 1,2; 6,0 w grupie leczonej golimumabem w dawce 50 mg oraz 3,6; 95% przedział ufności: 1,5; 7,0 w grupie placebo. W kontrolowanej fazie badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z zastosowaniem golimumabu w leczeniu indukującym, poważne zakażenia obserwowano u 0,8% pacjentów leczonych golimumabem w porównaniu z 1,5% pacjentów z grupy kontrolnej. Poważne zakażenia obserwowane u pacjentów leczonych golimumabem to: gruźlica, zakażenia bakteryjne, w tym posocznica i zapalenie płuc, inwazyjne zakażenia grzybicze i inne zakażenia oportunistyczne. Niektóre zakażenia doprowadziły do zgonu. W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach głównych badań z medianą okresu obserwacji wynoszącą do 3 lat, obserwowano większą częstość występowania poważnych zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych i gruźlicy, u pacjentów przyjmujących 100 mg golimumabu niż u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg. Częstość występowania wszystkich poważnych zakażeń na 100 osobo-lat wyniosła 4,1; 95% przedział ufności: 3,6; 4,5 u pacjentów otrzymujących golimumab w dawce 100 mg i 2,5; 95% przedział ufności: 2,0; 3,1 w grupie pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg.

Nowotwory złośliwe
Chłoniaki
Częstość występowania chłoniaka u pacjentów leczonych golimumabem w czasie badań głównych była wyższa niż oczekiwana dla ogólnej populacji. W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach tych badań, z medianą okresu obserwacji wynoszącą do 3 lat, w grupie pacjentów przyjmujących 100 mg golimumabu obserwowano większą częstość występowania chłoniaka w porównaniu z pacjentami otrzymującymi 50 mg golimumabu. Chłoniaka rozpoznano u 11 osób (1 z grup leczenia golimumabem w dawce 50 mg i 10 z grup leczenia golimumabem w dawce 100 mg) z częstością występowania (95% przedział ufności) na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu wynoszącą 0,03 (0,00; 0,15) i 0,13 (0,06; 0,24) zdarzeń, odpowiednio w grupie golimumabu 50 mg i 100 mg oraz 0,00 (0,00; 0,57) zdarzeń w grupie placebo. Większość przypadków chłoniaka wystąpiła w badaniu GO-AFTER, w którym wzięli udział pacjenci wcześniej leczeni czynnikami hamującymi TNF, u których choroba trwała dłużej i była bardziej oporna na leczenie (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe inne niż chłoniak
W kontrolowanej fazie badań głównych oraz w około 4-letnim okresie obserwacji po leczeniu, częstość występowania nowotworów złośliwych niebędących chłoniakiem (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna w grupie pacjentów leczonych golimumabem oraz w grupach kontrolnych. W trwającym około 4 lata okresie obserwacji kontrolnej po leczeniu częstość występowania nowotworów złośliwych innych niż chłoniaki (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna, jak w populacji ogólnej.

W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą do 3 lat rak skóry niebędący czerniakiem został wykryty u 5 pacjentów przyjmujących placebo, 10 leczonych golimumabem w dawce 50 mg oraz 31 leczonych golimumabem w dawce 100 mg z częstością występowania (95% przedział ufności) wynoszącą 0,36 (0,26; 0,49) zdarzeń na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu dla grup golimumabu łącznie oraz 0,87 (0,28; 2,04) zdarzeń w grupie placebo.

W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą do 3 lat nowotwory złośliwe, oprócz czerniaka, raka skóry niebędącego czerniakiem oraz chłoniaka, wykryto u 5 pacjentów przyjmujących placebo, 21 leczonych golimumabem w dawce 50 mg, oraz 34 leczonych golimumabem w dawce 100 mg z częstością występowania (95% przedział ufności) wynoszącą 0,48 (0,36; 0,62) zdarzeń na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu dla grup golimumabu łącznie oraz 0,87 (0,28; 2,04) zdarzeń w grupie placebo (patrz punkt 4.4).

Przypadki zgłoszone w badaniach klinicznych w astmie
W eksploracyjnym badaniu klinicznym, pacjenci z ciężką, utrzymującą się astmą otrzymali dawkę nasycającą golimumabu (150% zaleconej dawki leczniczej) podskórnie w tygodniu 0, a następnie golimumab w dawce 200 mg, golimumab w dawce 100 mg, lub golimumab w dawce 50 mg co cztery tygodnie podskórnie do 52. tygodnia. W łącznej grupie leczonej golimumabem (n = 230) zgłoszono osiem nowotworów złośliwych, a w grupie placebo (n = 79) nie zgłoszono żadnego. U jednego pacjenta wykryto chłoniaka, u dwóch wykryto raka skóry niebędącego czerniakiem, a u pięciu wykryto inne nowotwory złośliwe. Nie stwierdzono specyficznego grupowania się żadnego typu nowotworów złośliwych.

W badaniach kontrolowanych placebo, częstość występowania (95% przedział ufności) wszystkich nowotworów złośliwych na 100 pacjento-lat obserwacji po zakończeniu leczenia wynosiła 3,19 (1,38; 6,28) w grupie pacjentów leczonych golimumabem. W badaniu tym częstość występowania (95% przedział ufności) na 100 pacjento-lat obserwacji po leczeniu u pacjentów leczonych wcześniej golimumabem wynosiła 0,40 (0,01; 2,20) w przypadku chłoniaka, 0,79 (0,10; 2,86) w przypadku raka skóry niebędącego czerniakiem, oraz 1,99 (0,64; 4,63) w przypadku innych nowotworów złośliwych. W grupie placebo częstość występowania (95% przedział ufności) tych nowotworów złośliwych na 100 pacjento-lat obserwacji po leczeniu wynosiła 0,00 (0,00; 2,94). Znaczenie tych danych nie jest znane.

Przypadki neurologiczne
W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach badań głównych z medianą okresu obserwacji wynoszącą do 3 lat, choroby demielinizacyjne obserwowano częściej u pacjentów przyjmujących golimumab w dawce 100 mg w porównaniu z pacjentami przyjmującymi golimumab w dawce 50 mg (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
W kontrolowanych fazach głównych badań dotyczących leczenia RZS i ŁZS występowało łagodne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (> 1 i < 3 x górna granica normy) w podobnych proporcjach w grupie pacjentów leczonych golimumabem oraz w grupie placebo (22,1% do 27,4% pacjentów) w badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycowego zapalenia stawów. W badaniach zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łagodne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) występowało częściej u pacjentów leczonych golimumabem (26,9%) niż w grupie kontrolnej (10,6%). W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących leczenia RZS i ŁZS z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą około 5 lat częstość występowania łagodnego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) była podobna w grupie pacjentów leczonych golimumabem i w grupie kontrolnej.
W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z zastosowaniem golimumabu w leczeniu indukującym, łagodne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (> 1 i < 3 x górna granica normy) wystąpiło u podobnego odsetka pacjentów leczonych golimumabem i pacjentów z grupy kontrolnej (odpowiednio 8,0% do 6,9%). W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą około 2 lata, odsetek pacjentów z łagodnym zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) wyniósł 24,7% u pacjentów przyjmujących golimumab w fazie leczenia podtrzymującego badania dotyczącego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy występowało niezbyt często, częściej u pacjentów leczonych golimumabem (0,4% do 0,9%) niż w grupie kontrolnej (0,0%). Tendencja ta nie występowała w populacji z łuszczycowym zapaleniem stawów. W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących RZS, ŁZS i ZZSK z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą 5 lat częstość występowania zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy była porównywalna w grupie pacjentów leczonych golimumabem oraz w grupie kontrolnej. Z reguły zwiększenie aktywności było bezobjawowe i nieprawidłowości zmniejszały się lub ustępowały wraz z kontynuacją lub przerwaniem leczenia golimumabem lub zmianą równocześnie stosowanych produktów leczniczych. Nie odnotowano przypadków zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) w kontrolowanej i niekontrolowanej fazie badania dotyczącego osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (do 1 roku).W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z zastosowaniem golimumabu w leczeniu indukującym, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy wystąpiło u podobnego odsetka pacjentów leczonych golimumabem i pacjentów przyjmujących placebo (odpowiednio 0,3% do 1,0%). W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą około 2 lata, odsetek pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy wyniósł 0,8% u pacjentów przyjmujących golimumab w fazie leczenia podtrzymującego badania dotyczącego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W głównych badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, u jednego z pacjentów w badaniu dotyczącym reumatoidalnego zapalenia stawów z wcześniejszymi zaburzeniami wątroby oraz stosującego produkty lecznicze zaburzające czynność wątroby, w trakcie leczenia golimumabem wystąpiło niezakaźne zapalenie wątroby z żółtaczką prowadzące do zgonu. Udziału golimumabu jako czynnika sprawczego lub nasilającego nie można

wykluczyć.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
W kontrolowanych fazach badań głównych u 5,4% pacjentów leczonych golimumabem występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z 2,0% u pacjentów z grupy kontrolnej. Obecność przeciwciał przeciwko golimumabowi może zwiększać ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Większość tych reakcji przebiegała łagodnie lub umiarkowanie i najczęstszym objawem był rumień w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo nie wymagały przerwania leczenia produktem leczniczym.

W kontrolowanych badaniach fazy IIb i (lub) III w reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów, zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, ciężkiej, utrzymującej się astmie oraz w badaniach fazy II/III dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u pacjentów leczonych golimumabem nie występowały reakcje anafilaktyczne.

Autoprzeciwciała
W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach badań głównych, w pierwszym roku obserwacji po zakończeniu leczenia, u 3,5% pacjentów leczonych golimumabem i u 2,3% pacjentów z grupy kontrolnej pojawiły się przeciwciała ANA (o mianach 1:160 lub większych). Częstość występowania przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA) w ciągu pierwszego roku obserwacji po zakończeniu leczenia u pacjentów anty-dsDNA negatywnych na początku leczenia wynosiła 1,1%.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.*

4.9 Przedawkowanie

W czasie badania klinicznego podano pojedyncze dożylne dawki do 10 mg/kg. Nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. W przypadku przedawkowania zaleca się kontrolowanie pacjenta, czy występują u niego przedmiotowe i podmiotowe objawy działań niepożądanych oraz natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha (TNF-α), kod ATC: L04AB06

GOBIVAZ jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania
Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przezbłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-α), zapobiegając wiązaniu się TNF-α z jego receptorami.

Działanie farmakodynamiczne
Wykazano, że wiązanie ludzkiego TNF przez golimumab neutralizuje indukowaną przez TNF-α ekspresję na powierzchni komórek cząsteczki adhezyjnej E-selektyny, cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń (VCAM-1) i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej

(ICAM)-1 komórek śródbłonka. W badaniach *in vitro*, wydzielanie interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 8 (IL-8) oraz czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (GM-CSF) indukowane przez TNF było hamowane przez golimumab.

Obserwowano poprawę w stężeniu białka C reaktywnego (ang. CRP, C-reactive protein) relatywnie do grupy placebo i grupy leczonejgolimumabem, powodującą znaczące zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowych stężeń interleukiny 6 (IL-6), cząsteczek ICAM-1, metaloproteinazy macierzy (MMP)-3 oraz czynnika wzrostu komórek śródbłonka naczyniowego (VEGF) w porównaniu z leczeniem kontrolnym. Dodatkowo u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa zmniejszyło się stężenie TNF-α, oraz u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów zmniejszyło się stężenie interleukiny 8 (IL-8). Zmiany te obserwowano przy pierwszej ocenie (4. tydzień) po podaniu początkowej dawki golimumabu i utrzymywały się do 24. tygodnia włącznie.

Skuteczność kliniczna

Reumatoidalne zapalenie stawów
Skuteczność golimumabu potwierdzono w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo badaniach u ponad 1500 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów rozpoznanym na podstawie kryteriów American College of Rheumatology (ACR) przynajmniej na 3 miesiące przed rozpoczęciem badań przesiewowych. U pacjentów stwierdzano obrzęk przynajmniej w czterech stawach oraz bolesność w przynajmniej czterech stawach. Golimumab lub placebo były podawane podskórnie co cztery tygodnie.

W badaniu GO-FORWARD zbadano 444 pacjentów, u których stwierdzono czynne reumatoidalne zapalenie stawów pomimo stosowania stałej dawki przynajmniej 15 mg/tydzień metotreksatu (MTX) i którzy wcześniej nie byli leczeni antagonistami TNF. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup otrzymujących odpowiednio: placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX, oraz golimumab 100 mg + placebo. Pacjenci otrzymujący placebo + MTX po 24. tygodniu przeszli na leczenie produktem GOBIVAZ 50 mg + MTX. W 52. tygodniu pacjenci rozpoczęli otwarte, długoterminowe badanie, będące kontynuacją leczenia.

W badaniu GO-AFTER zbadano 445 pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma antagonistami TNF: adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup otrzymujących odpowiednio: placebo, golimumab 50 mg lub golimumab 100 mg. Pacjentom pozwolono kontynuować równoczesne leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD), takimi jak metotreksat, sulfasalazyna i/lub hydroksychlorochina, w czasie trwania badania. Podawane przez pacjentów powody przerwania wcześniejszej terapii antagonistami TNF to: brak skuteczności (58%), zła tolerancja (13%) i/lub powody inne niż bezpieczeństwo i skuteczność (29%, głównie względy finansowe).

W badaniu GO-BEFORE zbadano 637 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX ani czynnikiem hamującym TNF. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup otrzymujących odpowiednio placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX lub golimumab 100 mg + placebo. W 52. tygodniu pacjenci rozpoczęli otwarte, długoterminowe badanie kontynuacyjne, podczas którego pacjenci przyjmujący placebo + MTX, którzy mieli przynajmniej 1 bolesny lub spuchnięty staw, przerwali dotychczasową terapię i rozpoczęli przyjmowanie golimumabu 50 mg + MTX.

Skojarzonym pierwotnym punktem końcowym w badaniu GO-FORWARD był odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 20 w 14. tygodniu oraz poprawa w stosunku do stanu przed leczeniem wykazana w Kwestionariuszu Oceny Zdrowia (ang. HAQ) w 24. tygodniu. W badaniu GO-AFTER pierwotnym punktem końcowym był odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR 20 w 14. tygodniu.
W badaniu GO-BEFORE skojarzonym pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR 50 w 24. tygodniu oraz zmiana wyniku w skali Sharpa w modyfikacji van der Heijde (vdH-S) w 52. tygodniu w stosunku do stanu przed leczeniem. W uzupełnieniu

pierwotnych punktów końcowych, wykonano dodatkowe oceny wpływu leczenia golimumabem na przedmiotowe i podmiotowe objawy zapalenia stawów, odpowiedź radiologiczną, sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze zdrowiem.

Ogólnie, nie stwierdzono żadnych znamiennych klinicznie różnic dotyczących oceny skuteczności pomiędzy schematami dawkowania golimumabu 50 mg i 100 mg w skojarzeniu z metotreksatem do 104. tygodnia w badaniach GO-FORWARD i GO-BEFORE i do 24. tygodnia w badaniu GO-AFTER. Zgodnie z planem każdego z badań w reumatoidalnym zapaleniu stawów pacjenci uczestniczący w długoterminowym przedłużonym badaniu mogli mieć zmienianą dawkę golimumabu między 50 mg a 100 mg, wedle uznania lekarza prowadzącego badanie.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe
Najważniejsze wyniki w skali ACR w 14., 24. i 52. tygodniu dla golimumabu w dawce 50 mg uzyskane w badaniach GO-FORWARD, GO-AFTER i GO-BEFORE przedstawiono w tabeli 2 i opisano poniżej. Odpowiedzi obserwowano w czasie pierwszej oceny (4. tydzień) po pierwszym podaniu golimumabu.

W badaniu GO-FORWARD wśród 89 zrandomizowanych pacjentów otrzymujących golimumab 50 mg + MTX, w 104. tygodniu 48 pacjentów było nadal leczonych. Wśród nich u 40, 33 i 24 pacjentów wystąpiła w 104 tygodniu odpowiedź na leczenie odpowiednio ACR 20/50/70. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, obserwowano podobne wskaźniki odpowiedzi ACR 20/50/70 od 104. tygodnia do 256. tygodnia.
W badaniu GO-AFTER odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR był większy u pacjentów otrzymujących golimumab niż u pacjentów otrzymujących placebo, niezależnie od powodów przerwania wcześniejszej terapii antagonistami TNF.

Tabela 2
Najważniejsze wyniki skuteczności z kontrolowanych części badań GO-FORWARD, GO-AFTER i GO-BEFORE.

	Badanie GO-FORWARD Aktywne RZS mimo leczenia metotreksatem		Badanie GO-AFTER Aktywne RZS, wcześniej leczonejednym lub wieloma antagonistami TNF		Badanie GO-BEFORE Czynne reumatoidalne zapalenie stawów, brak wcześniejszego leczenia MTX	
	Placebo + MTX	GOLIMUMAB 50 mg + MTX	Placebo	GOLIMUMAB 50 mg	Placebo + MTX	GOLIMUMAB 50 mg + MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów						
ACR 20						
Tydzień 14	**33%**	**55%***	**18%**	**35%***	NA	NA
Tydzień 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Tydzień 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Tydzień 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Tydzień 24	14%	37%*	4%	16%*	**29%**	**40%**
Tydzień 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Tydzień 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Tydzień 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Tydzień 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

[a] n liczba zrandomizowanych pacjentów, faktyczna liczba pacjentów ważna dla każdego punktu końcowego może być

różna dla różnych punktów czasowych
* $p \leq 0,001$
NA: Nie dotyczy

W badaniu GO-BEFORE analiza pierwotna pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów (ACR50, połączone grupy otrzymujące golimumab 50 i 100 mg + MTX względem monoterapii MTX) w 24. tygodniu nie była statystycznie znamienna ($p = 0,053$). W 52. tygodniu w populacji całkowitej odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR w grupie przyjmującej golimumab 50 mg + MTX był na ogół wyższy, lecz nie znamiennie różny w porównaniu do grupy przyjmującej MTX w monoterapii (patrz Tabela 2). Dodatkowe analizy przeprowadzono w podgrupach reprezentatywnych dla wskazanej docelowej populacji pacjentów z ciężkim czynnym i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. We wskazanej populacji docelowej wykazano lepsze rezultaty leczenia golimumabem 50 mg + MTX względem MTX w monoterapii w porównaniu do populacji całkowitej.

W badaniach GO-FORWARD i GO-AFTER odpowiedzi znaczące klinicznie i istotne statystycznie w skali aktywności choroby (DAS)28 stwierdzono w każdym określonym wcześniej punkcie czasowym – w 14. i 24. tygodniu ($p \leq 0,001$). Wśród zrandomizowanych pacjentów, otrzymujących golimumab od początku badania, odpowiedź w skali DAS28 utrzymywała się do 104. tygodnia. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, odpowiedzi w skali DAS28 były podobne od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

W badaniu GO-BEFORE zmierzono dużą odpowiedź kliniczną zdefiniowaną jako utrzymywanie się odpowiedzi ACR 70 przez 6 miesięcy. W 52. tygodniu dużą odpowiedź kliniczną uzyskało 15% pacjentów z grupy przyjmującej GOBIVAZ 50 mg + MTX w porównaniu z 7% pacjentów z grupy placebo + MTX ($p = 0,018$). Spośród 159 pacjentów przydzielonych do grupy przyjmującej golimumab 50 mg + MTX, w 104. tygodniu 96 pacjentów było wciąż leczonych. Spośród tych pacjentów, odpowiednio 85, 66 i 53 pacjentów uzyskało ACR 20/50/70 w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, obserwowano podobne wskaźniki odpowiedzi ACR 20/50/70 od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Odpowiedź radiologiczna
W badaniu GO-BEFORE oceniono uszkodzenia strukturalne na podstawie zmiany wyniku vdH-S w stosunku do stanu przed leczeniem. Jest to złożony wskaźnik zniszczeń strukturalnych, który radiologicznie ocenia liczbę i wielkość nadżerek w stawach oraz zwężenie szpary stawowej w dłoniach/nadgarstkach i stopach. Najważniejsze wyniki dla golimumabu w dawce 50 mg w 52. tygodniu są przedstawione w Tabeli 3.

Liczba pacjentów, u których nie wystąpiły nowe nadżerki lub u których zmiana całkowitego wyniku vdH-S ≤ 0 w stosunku do stanu przed leczeniem, była znamiennie wyższa w grupie przyjmującej golimumab niż w grupie kontrolnej ($p = 0,003$). Zmiany radiologiczne obserwowane w 52. tygodniu utrzymały się do 104. tygodnia. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, zmiany radiologiczne były podobne od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Tabela 3
Średnie zmiany radiologiczne (SD) w całkowitym wyniku vdH-S w 52. tygodniu w stosunku do stanu przed leczeniem w całej populacji badania GO-BEFORE

	Placebo + MTX	**Golimumab 50 mg + MTX**
n [a]	**160**	**159**
Wynik całkowity		
Stan przed leczeniem	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Wskaźnik nadżerek		
Stan przed leczeniem	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)

Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Wskaźnik zwężenia szpary stawowej		
Stan przed leczeniem	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

a n liczba zrandomizowanych pacjentów
* p = 0,015
** p = 0,044

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze zdrowiem
Sprawność fizyczna i niepełnosprawność zostały ocenione jako osobny punkt końcowy w badaniach GO-FORWARD i GO-AFTER za pomocą indeksu niepełnosprawności HAQ DI. W badaniach tych, golimumab wykazał klinicznie znamienną i istotną statystycznie poprawę indeksu HAQ DI od stanu z rozpoczęcia badania w porównaniu z grupą kontrolną w 24. tygodniu. Wśród zrandomizowanych pacjentów otrzymujących golimumab od początku badania, poprawa indeksu HAQ DI utrzymywała się w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, poprawa indeksu HAQ DI była podobna od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

W badaniu GO-FORWARD wykazano klinicznie znamienną i statystycznie istotną poprawę w jakości życia związanej ze zdrowiem wyrażoną w punktacji składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 u pacjentów leczonych golimumabem względem grupy kontrolnej w 24. tygodniu. Wśród zrandomizowanych pacjentów otrzymujących golimumab od początku badania, poprawa w punktacji składowej fizycznej SF-36 utrzymywała się w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, poprawa w punktacji składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 była podobna od 104. tygodnia do 256. tygodnia. W badaniach GO-FORWARD i GO-AFTER, zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w przypadku zmęczenia, wyrażoną w skali zmęczenia oceny czynnościowej choroby przewlekłej (FACIT-F).

Łuszczycowe zapalenie stawów
Bezpieczeństwo i skuteczność golimumabu zostało ocenione w wieloośrodkowym, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu (GO-REVEAL) u 405 dorosłych pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów (≥ 3 opuchnięte stawy i ≥ 3 bolesne stawy) pomimo leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID) i lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD). Pacjenci w tym badaniu mieli trwające od przynajmniej 6 miesięcy łuszczycowe zapalenie stawów oraz przynajmniej łagodną łuszczycę. Do badania zakwalifikowano pacjentów z każdym z podtypów łuszczycowego zapalenia stawów, włączając zapalenie wielostawowe bez guzków reumatoidalnych (43%), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych (30%), zapalenie stawów międzypaliczkowych dalszych (15%), zesztywniające zapalnie stawów kręgosłupa z zapaleniem stawów obwodowych (11%), oraz okaleczające zapalenie stawów (1%). Wykluczono pacjentów wcześniej leczonych antagonistami TNF. Golimumab lub placebo były podawane podskórnie co 4 tygodnie. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących placebo, golimumab w dawce 50 mg, lub golimumab w dawce 100 mg. Po 24. tygodniu pacjenci przyjmujący placebo przeszli na leczenie golimumabem w dawce 50 mg. W 52. tygodniu pacjenci rozpoczęli otwarte, długoterminowe badanie, będące kontynuacją leczenia. Około 48% pacjentów kontynuowało leczenie stałymi dawkami metotreksatu (≤ 25 mg/tydzień). Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi były odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR w 14. tygodniu oraz zmiana wyniku łuszczycowego zapalenia stawów w skali vdH-S w 24. tygodniu w stosunku do stanu przed leczeniem.

Ogółem nie obserwowano klinicznie znamiennych różnic pod względem skuteczności pomiędzy schematem dawkowania golimumabu 50 mg i 100 mg do 104. tygodnia. Zgodnie z planem badania, pacjenci uczestniczący w długoterminowym przedłużonym badaniu mogli mieć zmienianą dawkę golimumabu między 50 mg a 100 mg, wedle uznania lekarza prowadzącego badanie.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe
Najważniejsze wyniki dla dawki 50 mg po 14. i 24. tygodniu zebrano w Tabeli 4 i opisano poniżej.

Tabela 4
Najważniejsze wyniki skuteczności w badaniu GO-REVEAL

	Placebo	golimumab 50 mg*
n[a]	113	146
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów		
ACR 20		
Tydzień 14	**9%**	**51%**
Tydzień 24	12%	52%
ACR 50		
Tydzień 14	2%	30%
Tydzień 24	4%	32%
ACR 70		
Tydzień 14	1%	12%
Tydzień 24	1%	19%
PASI[b] 75[c]		
Tydzień 14	3%	40%
Tydzień 24	1%	56%

* $p < 0,05$ dla wszystkich porównań;

[a] n liczba zrandomizowanych pacjentów, faktyczna liczba pacjentów ważna dla każdego punktu końcowego może być różna dla różnych punktów czasowych

[b] *Wskaźnik nasilenia Zmian Łuszczycowych*

[c] Na podstawie wyników grupy pacjentów z ≥ 3% zmienionej chorobowo powierzchni ciała na początku badania, 79 pacjentów (69,9%) w grupie placebo i 109 pacjentów (74,3%) w grupie otrzymującej golimumab 50 mg.

Odpowiedzi zaobserwowano w czasie pierwszej oceny (4. tydzień) po pierwszym podaniu golimumabu. Podobne odpowiedzi ACR 20 w 14. tygodniu zaobserwowano u pacjentów z podtypami łuszczycowego zapalenia stawów obejmującymi zapalenie wielostawowe bez guzków reumatoidalnych oraz asymetryczne zapalenie stawów obwodowych. Liczba pacjentów z innymi podtypami łuszczycowego zapalenia stawów była za mała, aby umożliwić znaczącą ocenę. Odpowiedzi zaobserwowane w grupach leczonych golimumabem były podobne u pacjentów otrzymujących lub nieotrzymujących równocześnie metotreksat. Spośród 146 zrandomizowanych pacjentów przyjmujących golimumab 50 mg, 70 pacjentów kontynuowało leczenie w 104. tygodniu. Spośród tych 70 pacjentów, odpowiednio u 64, 46 i 31 występowała odpowiednio odpowiedź ACR 20/50/70. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, obserwowano podobne wskaźniki odpowiedzi ACR 20/50/70 od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Statystycznie istotne odpowiedzi w skali DAS28 zaobserwowano również w 14. i 24. tygodniu ($p < 0,05$).

W 24. tygodniu u pacjentów leczonych golimumabem zaobserwowano poprawę parametrów czynności obwodowej związanej z łuszczycowym zapaleniem stawów (np. liczba opuchniętych stawów, liczba bolesnych/tkliwych stawów, zapalenie palców i zapalenie przyczepów ścięgnistych). Leczenie golimumabem dawało znaczącą poprawę w sprawności fizycznej ocenianej indeksem HAQ DI, jak również znaczącą poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem wyrażoną w sumarycznych wynikach fizycznej i umysłowej składowej kwestionariusza SF-36. Wśród pacjentów, którzy kontynuowali leczenie golimumabem, do którego zostali zrandomizowani na początku badania, odpowiedzi w skali DAS28 i HAQ DI utrzymywały się w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, odpowiedzi w skali DAS28 i HAQ DI były podobne od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Odpowiedź radiologiczna
Uszkodzenia strukturalne zarówno w dłoniach jak i stopach oceniano radiologicznie jako zmianę w skali vdH-S w porównaniu do stanu wyjściowego, zmodyfikowanej dla łuszczycowego zapalenia stawów poprzez dodanie stawów międzypaliczkowych dalszych (DIP).

Leczenie golimumabem 50 mg spowalniało postęp uszkodzenia stawów obwodowych w porównaniu do leczenia placebo w 24. tygodniu, mierzone jako zmiana zmodyfikowanej całkowitej oceny vdH-S w porównaniu ze stanem wyjściowym (średnia ± SD wynosiła 0,27 ± 1,3 w grupie placebo w porównaniu do -0,16 ± 1,3 w grupie golimumabu; p = 0,011). Spośród 146 pacjentów, których zrandomizowano do grupy otrzymującej golimumab 50 mg, w 52. tygodniu dane RTG były dostępne dla 126 pacjentów, spośród których u 77% nie stwierdzono żadnego postępu w porównaniu do stanu wyjściowego. W 104. tygodniu dane RTG były dostępne dla 114 pacjentów, z których u 77% nie stwierdzono żadnego postępu w porównaniu ze stanem wyjściowym. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, u podobnego odsetka pacjentów nie stwierdzono postępu choroby w porównaniu ze stanem wyjściowym a 104. tygodniem i 256. tygodniem.

Spondyloartropatia osiowa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność golimumabu było oceniane w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą z grupą kontrolną otrzymującą placebo (GO-RAISE) z udziałem 356 dorosłych pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (zdefiniowanym jako wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath (BASDAI) ≥ 4, oraz punktację wg wizualnej skali analogowej (VAS) dla ogólnego bólu pleców ≥ 4, na skali 0 do 10 cm. Pacjenci zakwalifikowani do tego badania mieli czynną postać choroby pomimo obecnego lub wcześniejszego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID) lub lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) i nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNF. Golimumab lub placebo były podawane podskórnie co 4 tygodnie. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących placebo, golimumab w dawce 50 mg lub golimumab w dawce 100 mg. Pacjentom zezwolono na kontynuowanie równoczesnego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (metotreksat, sulfasalazyna, hydroksychlorochina). Pierwotny punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) 20 w 14. tygodniu. Dane dotyczące skuteczności w grupie kontrolnej otrzymującej placebo były zbierane i analizowane do 24. tygodnia włącznie.

Najważniejsze wyniki dla dawki 50 mg zebrano w Tabeli 5 i opisano poniżej. Ogólnie nie zaobserwowano żadnych klinicznie znamiennych różnic w wartościach skuteczności między schematem dawkowania golimumabu 50 mg i 100 mg do 24. tygodnia. Zgodnie z planem badania, pacjenci uczestniczący w długoterminowym przedłużonym badaniu mogli mieć zmienianą dawkę golimumabu między 50 mg a 100 mg, wedle uznania lekarza prowadzącego badanie.

Tabela 5
Najważniejsze wyniki skuteczności w badaniu GO-RAISE.

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n[a]	78	138
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów		
ASAS 20		
Tydzień 14	**22%**	**59%**
Tydzień 24	23%	56%
ASAS 40		
Tydzień 14	15%	45%
Tydzień 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Tydzień 14	8%	50%
Tydzień 24	13%	49%

* p ≤ 0,001 dla wszystkich porównań

[a] n liczba zrandomizowanych pacjentów, faktyczna liczba pacjentów ważna dla każdego punktu końcowego może być różna dla różnych punktów czasowych

Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS 20 i ASAS 40 był podobny od 24. tygodnia do 256. tygodnia.

Statystycznie istotne odpowiedzi w BASDAI 50, 70, i 90 ($p \leq 0,017$) odnotowano również w 14. i 24. tygodniu. Poprawę w podstawowych objawach choroby zaobserwowano w czasie pierwszej oceny (4. tydzień) po pierwszym podaniu golimumabu. Utrzymała się ona do 24. tygodnia włącznie. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, podobne wskaźniki zmiany BASDAI w porównaniu ze stanem wyjściowym obserwowano od 24. tygodnia do 256. tygodnia. U pacjentów odnotowano trwałą skuteczność niezależnie od leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) (metotreksat, sulfasalazyna i(lub) hydroksychlorochina), statusu antygenu HLA-B27, lub wyjściowych stężeń CRP, ocenionych na podstawie odpowiedzi ASAS 20 w 14. tygodniu.

Podawanie golimumabu doprowadziło do znacznej poprawy sprawności fizycznej ocenianej na podstawie zmian wartości wyjściowych w BASFI w 14. i 24. tygodniu. Jakość życia związana ze zdrowiem wyrażona wynikiem fizycznej składowej kwestionariusza SF-36 również uległa znaczącej poprawie w 14. i 24. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni golimumabem, poprawa sprawności fizycznej i jakości życia związanej ze zdrowiem była podobna od 24. tygodnia do 256. tygodnia.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Badanie GO-AHEAD

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność golimumabu oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i z grupą kontrolną otrzymującą placebo (GO-AHEAD) z udziałem 197 dorosłych pacjentów z ciężką, czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (definiowanych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS osiowej spondyloartropatii, ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa). U pacjentów włączonych do tego badania występowała czynna postać choroby (definiowana jako BASDAI ≥ 4 oraz punktacja według wizualnej skali analogowej (VAS) dla ogólnego bólu pleców ≥ 4, każdy z nich na skali 0–10 cm) pomimo obecnego lub wcześniejszego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID) i którzy wcześniej nie byli leczeni lekami biologicznymi, w tym antagonistami TNF. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej placebo lub golimumab w dawce 50 mg podawany podskórnie co 4 tygodnie. W 16. tygodniu pacjenci przeszli do otwartego okresu badania, w którym wszyscy pacjenci otrzymali golimumab w dawce 50 mg podawany podskórnie co 4 tygodnie do 48. tygodnia, ocenę skuteczności leczenia przeprowadzono w 52. tygodniu, a okres obserwacji bezpieczeństwa stosowania trwał do 60. tygodnia. Około 93% pacjentów, którzy otrzymali golimumab na początku przedłużenia badania metodą otwartej próby (16. tydzień) pozostało w grupie leczonej do końca trwania badania (52. tydzień). Analizy przeprowadzono w populacjach wszystkich pacjentów poddanych leczeniu (ang. AT, *All Treated*, N = 197) oraz takich, w których wystąpiły obiektywne objawy stanu zapalnego (ang. OSI, *Objective signs of inflammation*, N = 158, zdefiniowane poprzez podwyższone stężenie CRP i (lub) objawy zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI w punkcie początkowym). Dane dotyczące skuteczności w grupie kontrolnej otrzymującej placebo były zbierane i analizowane do 16. tygodnia. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których osiągnięto ASAS 20 w 16. tygodniu. Najważniejsze wyniki przedstawiono w Tabeli 6 i opisano poniżej.

Tabela 6
Najważniejsze wyniki skuteczności w badaniu GO-AHEAD w 16. tygodniu

Poprawa w zakresie objawów przedmiotowych i podmiotowych				
	ja wszystkich pacjentów leczonych (AT)		Populacja, w której występują obiektywne objawy stanu zapalnego (OSI)	
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n[a]	100	97	80	78
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**

ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS częściowa remisja	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C [b] < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Hamowanie stanu zapalnego w stawach krzyżowo-biodrowych mierzone za pomocą MRI				
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n [c]	87	74	69	61
Średnia zmiana SPARCC [d] MRI Punktacja dla stawów krzyżowo-biodrowych	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

[a] n liczba pacjentów randomizowanych i leczonych

[b] Indeks aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, białko C-reaktywne (ang. ASDAS-C, *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 liczba pacjentów w punkcie początkowym i w 16. tygodniu, dane z badania MRI

[d] SPARCC (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)

** p < 0,0001 dla porównania golimumabu i placebo

* p < 0,05 dla porównania golimumabu i placebo

Statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej, czynnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych wykazano u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg w porównaniu z placebo w 16. tygodniu (tabela 6). Poprawę obserwowano przy pierwszej ocenie (4. tydzień) po podaniu początkowej dawki golimumabu. Punktacja według kryteriów SPARCC, mierzona na podstawie wyników badania MRI, wykazała statystycznie istotne zmniejszenie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg w porównaniu z placebo w 16. tygodniu (tabela 6). Ból oceniany w skali ogólnego bólu pleców i nocnego bólu pleców (ang. *Total Back Pain and Nocturnal Back Pain*) oraz aktywność choroby mierzona w skali ASDAC-C również wykazały statystycznie istotną poprawę między punktem początkowym a 16. tygodniem u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg w porównaniu z placebo (p < 0,0001).

Statystycznie istotną poprawę ruchomości kręgosłupa ocenianą według skali BASMI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) oraz sprawności fizycznej ocenianej według skali BASFI wykazano u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg w porównaniu z placebo (p < 0,0001). U pacjentów leczonych golimumabem wystąpiła bardziej istotna poprawa jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej według skali ASQoL, EQ-5D oraz fizycznych i psychicznych składników skali SF-36 oraz istotnie większa poprawa wydajności pracy oceniana na podstawie znacznego zmniejszenia upośledzenia zdolności do pracy i aktywności według kwestionariusza WPAI, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo.

Dla wszystkich punktów końcowych opisanych powyżej statystycznie istotne wyniki uzyskano również w populacji OSI w 16. tygodniu.

Zarówno w populacji AT, jak i w populacji OSI, poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych, ruchomości kręgosłupa, sprawności fizycznej, jakości życia oraz produktywności zaobserwowana w 16. tygodniu u pacjentów leczonych golimumabem 50 mg utrzymywała się u pacjentów kontynuujących udział w badaniu w 52. tygodniu.

Badanie GO-BACK

Skuteczność i bezpieczeństwo kontynuacji leczenia golimumabem (pełna lub zredukowana częstość dawkowania) w porównaniu z przerwaniem leczenia oceniono u dorosłych pacjentów (w wieku 18 - 45 lat) z czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (ang. nr-axSpA), u których wykazano trwałą remisję trwającego 10 miesięcy comiesięcznego leczenia golimumabem metodą otwartej próby (GO-BACK). Kwalifikujący się pacjenci (którzy uzyskali odpowiedź kliniczną do 4. miesiąca i status choroby nieaktywnej (ASDAS < 1,3) zarówno w 7. jak i 10. miesiącu) rozpoczynający fazę przerwania w badaniu z podwójnie ślepą próbą zostali losowo przydzieleni do

kontynuowania comiesięcznego leczenia golimumabem (pełny schemat leczenia, N = 63), leczenia golimumabem podawanego co 2 miesiące (zredukowany schemat leczenia, N = 63) lub comiesięcznego leczenia placebo (przerwanie leczenia, N = 62) do około 12 miesięcy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów bez zaostrzenia aktywności choroby. Pacjentci, u których wystąpiło zaostrzenie, tj. mieli ASDAS zebrany w 2 kolejnych ocenach, z których obie wykazały albo wynik bezwzględny ≥ 2,1 albo wzrost o ≥ 1,1 po przerwaniu w stosunku do 10. miesiąca (koniec okresu metody otwartej próby), ponownie rozpoczynali comiesięczne podawanie golimumabu w fazie ponownego leczenia prowadzonego metodą otwartej próby w celu scharakteryzowania odpowiedzi klinicznej.

Odpowiedź kliniczna po przerwaniu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby
Wśród 188 pacjentów z chorobą nieaktywną, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, znamiennie (p < 0,001) większy odsetek pacjentów nie miał zaostrzenia choroby przy kontynuacji leczenia golimumabem ze schematem obejmującym pełne leczenie (84,1%), lub zredukowane leczenie (68,3%) w porównaniu z przerwaniem leczenia (33,9%) (Tabela 7).

Tabela 7
Analiza odsetka uczestników bez zaostrzenia[a]
Pełny zestaw analiz populacji (Okres 2 – metoda podwójnie ślepej próby)

Leczenie	n/N	%	Różnica w % w porównaniu z placebo	
			Szacowana wartość (95% CI)[b]	Wartość p[b]
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

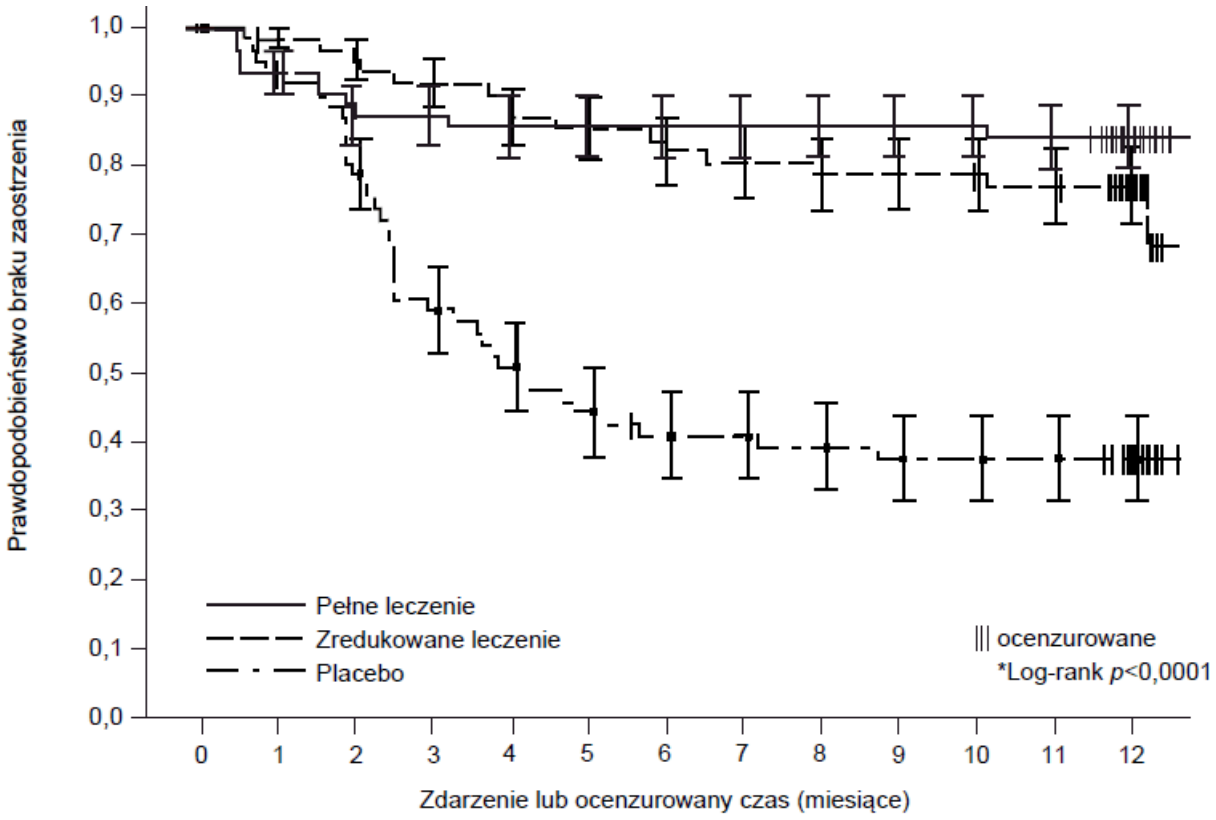
Pełny zestaw analiz obejmuje wszystkich przydzielonych losowo uczestników, którzy osiągnęli status choroby nieaktywnej w okresie 1 i otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu prowadzonym metodą ślepej próby.

[a] Zdefiniowany jako ASDAS podczas 2 kolejnych wizyt, w których obie wykazują wynik bezwzględny wynoszący ≥ 2,1 lub wzrost o ≥ 1,1 po odstawieniu w stosunku do 10. miesiąca (wizyta 23.).

[b] Odsetek błędu typu I w wielokrotnych porównaniach leczenia (GLM SC QMT w porównaniu z placebo oraz GLM SC Q2MT w porównaniu z placebo) był kontrolowany przy użyciu sekwecyjnej (stopniowej) procedury testowania.
Wyprowadzone na podstawie stratyfikowanej metody Miettinena i Nurminena ze stężeniem CRP (> 6 mg/l lub ≤ 6 mg/l) jako czynnik stratyfikacji.
Uczestnicy, którzy przerwali okres 2 przedwcześnie i przed „zaostrzeniem", będą liczeni jako posiadający „zaostrzenie". N = całkowita liczba uczestników; n = liczba uczestników bez zaostrzenia; GLM = golimumab; SC = podanie podskórne, QMT = dawkowanie co miesiąc; Q2MT = dawkowanie co drugi miesiąc.

Różnicę w czasie do pierwszego zaostrzenia pomiędzy grupą przerywającą leczenie a którąkolwiek z grup leczonych produktem leczniczym golimumabem przedstawiono na Wykresie 1 (log-rank p < 0,0001 dla każdego porównania). W grupie placebo, zaostrzenia rozpoczęły się około 2 miesiące po odstawieniu golimumabu, przy czym większość zaostrzeń wystąpiła w ciągu 4 miesięcy od przerwania leczenia (Wykres 1).

Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera analizy czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia



Uczestnicy z ryzykiem

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

*Punkt końcowy nie został skorygowany o wielokrotność. Stratyfikowany według poziomu CRP (> 6 mg/l lub ≤ 6 mg/l). Zaostrzenie zdefiniowano jako ASDAS podczas 2 kolejnych wizyt, w których obie wykazywały wynik bezwzględny wynoszący ≥ 2,1 lub wzrost o ≥ 1,1 po odstawieniu w stosunku do 10. miesiąca (wizyta 23.). Uczestnicy, u których nie doszło do zaostrzenia, zostali ocenzurowani w czasie przerwania lub w 13. miesiącu leczenia metodą podwójnie ślepej próby w okresie 2. Początek okresu 2. reprezentuje dzień 1 analizy Kaplana-Meiera dla pełnego zestawu analiz.

Odpowiedź kliniczna na ponowne leczenie zaostrzenia choroby
Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako poprawę BASDAI o ≥ 2 lub ≥ 50% w stosunku do średniej z 2 kolejnych wyników BASDAI przypisanych do zaostrzenia choroby. Spośród 53 uczestników stosujących schematy zredukowanego dawkowania lub przerwania leczenia, u których potwierdzono zaostrzenie choroby, 51 (96,2%) uzyskało odpowiedź kliniczną na golimumab w ciągu pierwszych 3 miesięcy ponownego leczenia, chociaż mniej pacjentów (71,7%) było w stanie utrzymać ją przez całe 3 miesiące.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Skuteczność działania golimumab oceniano u dorosłych pacjentów w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo.

W badaniu dotyczącym leczenia indukującego (PURSUIT-Induction) oceniano pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wskaźnik Mayo od 6 do 12; ocena endoskopowa ≥ 2), którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe lub nietolerują takiego leczenia, albo z chorobą kortykosteroido-zależną. W części badania dotyczącej potwierdzenia dawki, 761 pacjentów randomizowano do grup otrzymujących golimumab podawany podskórnie w dawce 400 mg w tygodniu 0 i w dawce 200 mg w tygodniu 2, golimumab podawany podskórnie w dawce 200 mg w tygodniu 0 i 100 mg w tygodniu 2 albo grupy otrzymującej placebo podawane podskórnie w tygodniu 0 i 2. Dozwolone było przyjmowanie jednocześnie doustnie aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących w stałych dawkach. W tym

badaniu skuteczność golimumab oceniano do 6. tygodnia.

Wyniki badania dotyczącego leczenia podtrzymującego (PURSUIT-Maintenance) opierały się na ocenie 456 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na wcześniejsze leczenie indukujące golimumabem. Pacjentów randomizowano do grup otrzymujących golimumab w dawce 50 mg, golimumab w dawce 100 mg lub placebo. We wszystkich grupach produkty podawane były podskórnie raz na 4 tygodnie. Dozwolone było przyjmowanie jednocześnie doustnie aminosalicylanów i (lub) leków immunomodulujących w stałych dawkach. Na początku badania dotyczącego leczenia podtrzymującego dawki kortykosteroidów miały być stopniowo zmniejszane. W tym badaniu skuteczność golimumabu oceniano do 54. tygodnia.

U pacjentów, którzy ukończyli badanie dotyczące leczenia podtrzymującego do 54. tygodnia kontynuujących leczenie w przedłużonej fazie badania, skuteczność leczenia oceniano do 216. tygodnia. Ocena skuteczności w przedłużonej fazie badania była oparta na zmianie stosowania kortykosteroidów, całkowitej ocenie aktywności choroby wg lekarza (ang. PGA, *Physician's Global Assessment*), poprawie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza oceny choroby zapalnej jelit (ang. IBDQ, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Tabela 8
Najważniejsze wyniki oceny skuteczności w badaniach PURSUIT - Induction i PURSUIT - Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	**Golimumab 200/100 mg** N = 253	
Procent pacjentów			
Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź kliniczną w 6. tygodniu[a]	30%	51%**	
Pacjenci, u których stwierdzono remisję kliniczną w 6. tygodniu[b]	6%	18%**	
Pacjenci, u których stwierdzono wygojenie zmian śluzówkowych w 6. tygodniu[c]	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo[d] N = 154	**Golimumab 50 mg** N = 151	**Golimumab 100 mg** N = 151
Procent pacjentów			
Utrzymywanie się odpowiedzi (Pacjenci, u których odpowiedź kliniczna utrzymywała się do 54. tygodnia)[e]	31%	47%*	50%**
Trwała remisja (Pacjenci, u których remisję kliniczną stwierdzono zarówno w 30., jak i w 54. tygodniu)[f]	16%	23%[g]	28%*

N = Liczba pacjentów
** $p \leq 0,001$
* $p \leq 0,01$
[a] Zdefiniowaną jako zmniejszenie punktacji w skali Mayo o ≥ 30% i ≥ 3 punkty w stosunku do wyniku wyjściowego, z jednoczesnym zmniejszeniem wyniku w podskali dotyczącej oceny krwawienia z odbytu o ≥ 1 albo z wynikiem w podskali oceny krwawienia z odbytu wynoszącym 0 lub 1 punkt.
[b] Zdefiniowaną jako wynik w skali Mayo wynoszący ≤ 2 punkty, przy czym żaden wynik w poszczególnych podskalach nie mógł wynieść > 1 punkt
[c] Zdefiniowaną jako 0 lub 1 punkt w podskali skali Mayo dotyczącej badań endoskopowych.
[d] Tylko leczenie indukujące golimumabem.
[e] Co 4 tygodnie u pacjentów oceniano aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego na podstawie częściowego wyniku w skali Mayo (brak odpowiedzi na leczenie potwierdzano w badaniach endoskopowych). Dlatego u pacjenta, u którego podczas każdej oceny aż do 54. tygodnia utrzymywała się odpowiedź na leczenie, stwierdzano ciągłość odpowiedzi klinicznej.

[f] Żeby stwierdzić trwałą remisję pacjent musiał być w stanie remisji zarówno w 30., jak i w 54. tygodniu (nie można było wykazać braku odpowiedzi w żadnym punkcie czasowym aż do 54. tygodnia).
[g] W przypadku pacjentów o masie ciała mniejszej niż 80 kg, u większego odsetka osób przyjmujących dawkę 50 mg w leczeniu podtrzymującym wykazano trwałą remisję kliniczną w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo.

U większej liczby pacjentów stosujących golimumab wykazano trwałe wygojenie się zmian śluzówkowych (zarówno w 30., jak i w 54. tygodniu) w grupie leczonej dawką 50 mg (42%, nominalna wartość $p < 0,05$) i w grupie leczonej dawką 100 mg (42%, $p < 0,005$) w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (27%).

W przypadku 54% pacjentów (247/456) przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy na początku badania PURSUIT-Maintenance, odsetek osób, u których odpowiedź kliniczna utrzymywała się do 54. tygodnia i którzy w 54. tygodniu nie przyjmowali kortykosteroidów, był większy w grupie leczonej dawką 50 mg (38%, 30/78) i w grupie leczonej dawką 100 mg (30%, 25/82) niż w grupie placebo (21%, 18/87). Odsetek osób, u których do 54. tygodnia wyeliminowano z leczenia kortykosteroidy, był większy w grupie leczonej dawką 50 mg (41%, 32/78) i w grupie leczonej dawką 100 mg (33%, 27/82) niż w grupie placebo (22%, 19/87). Wśród pacjentów, którzy zostali włączeni do przedłużonej fazy badania, odsetek pacjentów, którzy nie przyjmowali kortykosteroidów utrzymywał się na ogół do 216. tygodnia.

Pacjentom, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej w 6. tygodniu badań dotyczących leczenia indukującego (PURSUIT-Induction), podawano golimumab w dawce 100 mg co 4 tygodnie podczas badania dotyczącego leczenia podtrzymującego (PURSUIT-Maintenance).
W 14. tygodniu odpowiedź uzyskano u 28% pacjentów. Definiowano ją jako wynik w częściowej skali Mayo (spadek o ≥ 3 punkty w porównaniu z wynikiem uzyskanym na początku leczenia indukującego). W 54. tygodniu wyniki kliniczne obserwowane u tych pacjentów były porównywalne do tych zgłaszanych u pacjentów, u których odpowiedź kliniczną uzyskano w 6. tygodniu.

Leczenie golimumabem doprowadziło w 6. tygodniu do istotnej poprawy jakości życia ocenianej na podstawie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniku uzyskanego we właściwym dla choroby kwestionariuszu IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire – kwestionariusz oceny nieswoistego zapalenia jelit). W przypadku pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące golimumabem poprawa jakości życia oceniana na podstawie kwestionariusza IBDQ utrzymywała się do 54. tygodnia.

Około 63% pacjentów otrzymujących golimumab na początku przedłużonej fazy badania (56. tydzień), kontynuowało leczenie do zakończenia badania (przyjęcie ostatniej dawki golimumabu w 212. tygodniu).

Immunogenność
W trakcie leczenia golimumabem mogą wytwarzać się przeciwciała przeciwko golimumabowi. Tworzenie się przeciwciał może wiązać się ze zmniejszeniem ogólnoustrojowej ekspozycji na golimumab, jednak nie zaobserwowano wyraźnego związku pomiędzy rozwojem przeciwciał a skutecznością leczenia. Obecność przeciwciał przeciwko golimumabowi może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki golimumabu zdrowym ochotnikom lub pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów, średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (T_{max}) wynosił od 2 do 6 dni. Po podskórnym wstrzyknięciu dawki 50 mg golimumabu zdrowym ochotnikom, średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) ± odchylenie standardowe wyniosło 3,1 ± 1,4 µg/ml.

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg, wchłanianie golimumabu było podobne w rejonie kończyny górnej, brzucha i uda, przy czym średnia całkowita biodostępność wyniosła 51%. Ponieważ

golimumab wykazywał w przybliżeniu farmakokinetykę proporcjonalną do dawki po podaniu podskórnym, oczekuje się, że całkowita biodostępność golimumabu w dawce 50 mg lub 200 mg będzie podobna.

Dystrybucja
Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki średnia objętość dystrybucji wyniosła 115 ± 19 ml/kg.

Eliminacja
Klirens układowy golimumabu oceniono na 6,9 ± 2,0 ml/dzień/kg. Okres półtrwania w fazie końcowej oceniono na około 12 ± 3 dni u zdrowych ochotników i podobne wartości zanotowano u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Przy podawaniu podskórnym dawki 50 mg golimumabu co cztery tygodnie pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, lub zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, stężenie w surowicy osiągało stan stacjonarny do końca 12. tygodnia. Przy jednoczesnym podawaniu metotreksatu, leczenie podawanym podskórnie golimumabem w dawce 50 mg co 4 tygodnie powodowało średnie minimalne stężenie (± standardowe odchylenie) w surowicy w stanie stacjonarnym około 0,6 ± 0,4 µg/ml u pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów pomimo leczenia metotreksatem, około 0,5 ± 0,4 µg/ml u pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów, i około 0,8 ± 0,4 µg/ml u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Minimalne średnie stężenia golimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym u pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, były podobne do wartości zaobserwowanych u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa po podskórnym podaniu golimumabu w dawce 50 mg co 4 tygodnie.
U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie otrzymywali równocześnie metotreksatu, zanotowano minimalne stężenie w stanie stacjonarnym o 30% mniejsze niż u pacjentów, którzy otrzymywali golimumab z metotreksatem. W ograniczonej grupie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych golimumabem podawanym podskórnie przez ponad 6 miesięcy, równoczesne stosowanie metotreksatu prowadziło do zmniejszania się pozornego klirensu golimumabu o około 36%. Jednakże farmakokinetyczna analiza populacji wykazała, że równoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, doustnych kortykosteroidów oraz sulfasalazyny, nie wpływa na pozorny klirens golimumabu.
W przypadku leczenia indukującego golimumabem podawanym w dawce 200 mg i 100 mg odpowiednio w tygodniu 0 i tygodniu 2 oraz stosowanego później leczenia podtrzymującego golimumabem podawanym podskórnie raz na 4 tygodnie w dawce wynoszącej 50 mg lub 100 mg u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego stężenie golimumabu w surowicy krwi osiągnęło stan stacjonarny po upływie około 14 tygodni od rozpoczęcia leczenia. W wyniku leczenia podtrzymującego golimumabem podawanym podskórnie raz na 4 tygodnie w dawce 50 mg lub 100 mg osiągnięto średnie minimalne stężenie w przedziale dawkowania w stanie stacjonarnym wynoszące odpowiednio około 0,9 ± 0,5 µg /ml i 1,8 ± 1,1 µg /ml.
U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych golimumabem podawanym podskórnie raz na 4 tygodnie w dawce 50 mg lub 100 mg jednoczesne stosowanie leków immunomodulujących nie miało znaczącego wpływu na minimalne stężenie golimumabu w przedziale dawkowania w stanie stacjonarnym.
U pacjentów, u których wykształciły się przeciwciała przeciwko golimumabowi, z reguły wykazywano niskie stężenia golimumabu w stanie stacjonarnym (patrz punkt 5.1).

Liniowość
U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, po dożylnym podaniu pojedynczej dawki w zakresie od 0,1 do 10,0 mg/kg mc., golimumab wykazywał w przybliżeniu farmakokinetykę proporcjonalną do dawki. Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki w zakresie od 50 mg do 400 mg u zdrowych osób również obserwowano farmakokinetykę w przybliżeniu proporcjonalną do dawki.

Wpływ masy ciała na farmakokinetykę
Wykazano tendencję zwiększania się pozornego klirensu golimumabu wraz ze wzrostem masy ciała

(patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.
Nie prowadzono badań dotyczących wpływu golimumabu na mutagenność, płodności u zwierząt oraz długoterminowych badań dotyczących rakotwórczości.

W badaniu płodności i funkcji rozrodczych u myszy, zastosowanie analogicznego przeciwciała wybiórczo hamującego czynność mysiego TNF-α, spowodowało spadek liczby ciężarnych myszy. Nie wiadomo, czy fakt ten jest spowodowany wpływem na samce i (lub) samice. W badaniu toksyczności wieku rozwojowego przeprowadzonym na myszach po podaniu tego samego analogicznego przeciwciała, jak również u małp cynomolgus, którym podano golimumab, nie stwierdzono toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol (E 420)
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
Wstrzykiwacz należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Produkt leczniczy GOBIVAZ można przechowywać w temperaturze maksymalnie do 25°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 30 dni, ale nieprzekraczający pierwotnego terminu ważności podanego na pudełku. Nowy termin ważności należy zapisać na pudełku (do 30 dni od daty wyjęcia z lodówki).

Po przechowywaniu produktu leczniczego GOBIVAZ w temperaturze pokojowej, nie należy go ponownie umieszczać w lodówce. Produkt leczniczy GOBIVAZ należy wyrzucić, jeśli nie zostanie wykorzystany w czasie 30 dni przechowywania w temperaturze pokojowej.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

<u>GOBIVAZ 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu</u>
Wstrzykiwacz: 1 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szkło typu 1) z zamocowaną igłą (ze stali nierdzewnej) i osłoną. Produkt GOBIVAZ jest dostępny w opakowaniach zawierających jeden wstrzykiwacz oraz opakowaniach zbiorczych zawierających 3 (3 opakowania po 1) wstrzykiwacze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt GOBIVAZ jest dostarczany w jednorazowym wstrzykiwaczu . Do każdego opakowania jest dołączona instrukcja użycia, wyczerpująco opisująca sposób stosowania wstrzykiwacza. Po wyjęciu z lodówki, należy na 30 min przed wstrzyknięciem pozostawić wstrzykiwacz w temperaturze pokojowej. Nie wstrząsać wstrzykiwacza.

Roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego, może zawierać niewielką ilość małych przezroczystych lub białych cząstek białka. Jest to często spotykane w przypadku roztworów zawierających białko. Produktu GOBIVAZ nie wolno stosować, jeśli roztwór jest przebarwiony, mętny lub zawiera widoczne cząstki obce.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania produktu GOBIVAZ we wstrzykiwaczu znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1988/005 1 wstrzykiwacz
EU/1/25/1988/006 3 wstrzykiwacze

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU i DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 listopada 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA i STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO i SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA i STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
-
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Program edukacyjny obejmuje Kartę Pacjenta, którą pacjent powinien zachować. Celem Karty jest przypominanie o zapisywaniu dat i wyników określonych badań oraz ułatwianie pacjentowi przekazywanie szczególnych informacji o trwającym leczeniu przy użyciu produktu leczniczego osobom należącym do fachowego personelu medycznego, które leczą pacjenta.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ i ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GOBIVAZ 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
golimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden wstrzykiwacz 0,5 ml zawiera 50 mg golimumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sorbitol (E420), L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
1 wstrzykiwacz

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Wstrzykiwacz należy przed użyciem pozostawić na 30 minut w temperaturze pokojowej po wyjęciu z opakowania. Szczegółowe informacje podane są w ulotce dla pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
EXP, jeśli przechowuje się w temperaturze pokojowej_____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 30 dni, ale nieprzekraczający pierwotnego terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1988/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

GOBIVAZ 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 3 OPAKOWANIA BLISTROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GOBIVAZ 50 mg
roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
golimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden wstrzykiwacz 0,5 ml zawiera 50 mg golimumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sorbitol (E420), L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Opakowanie zbiorcze: 3 (3 opakowania po 1) wstrzykiwacze

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Wstrzykiwacz należy przed użyciem pozostawić na 30 minut w temperaturze pokojowej po wyjęciu z opakowania. Szczegółowe informacje podane są w ulotce dla pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1988/002 (3 opakowania, każde zawiera 1 wstrzykiwacz)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

GOBIVAZ 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

GOBIVAZ 50 mg roztwór do wstrzykiwań
golimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GOBIVAZ 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
golimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułko-strzykawka 0,5 ml zawiera 50 mg golimumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sorbitol (E420), L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Ampułko-strzykawkę należy przed użyciem pozostawić na 30 minut w temperaturze pokojowej po wyjęciu z opakowania. Szczegółowe informacje podane są w ulotce dla pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
EXP, jeśli przechowuje się w temperaturze pokojowej_____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 30 dni, ale nieprzekraczający pierwotnego terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1988/003

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

GOBIVAZ 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 3 OPAKOWANIA BLISTROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GOBIVAZ 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
golimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułko-strzykawka 0,5 ml zawiera 50 mg golimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sorbitol (E420), L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Opakowanie zbiorcze: 3 (3 opakowania po 1) ampułko-strzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Ampułko-strzykawkę należy przed użyciem pozostawić na 30 minut w temperaturze pokojowej po wyjęciu z opakowania. Szczegółowe informacje podane są w ulotce dla pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1988/004 (3 opakowania, każde zawiera 1 ampułko-strzykawkę)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

GOBIVAZ 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

GOBIVAZ 50 mg płyn do wstrzykiwań
golimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GOBIVAZ 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
golimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden wstrzykiwacz 1 ml zawiera 100 mg golimumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sorbitol (E420), L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
1 wstrzykiwacz

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Wstrzykiwacz należy przed użyciem pozostawić na 30 minut w temperaturze pokojowej po wyjęciu z opakowania. Szczegółowe informacje podane są w ulotce dla pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
EXP, jeśli przechowuje się w temperaturze pokojowej_____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 30 dni, ale nieprzekraczający pierwotnego terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1988/005

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

GOBIVAZ 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 3 OPAKOWANIA BLISTROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GOBIVAZ 100 mg
roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
golimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden wstrzykiwacz 1 ml zawiera 100 mg golimumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sorbitol (E420), L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Opakowanie zbiorcze: 3 (3 opakowania po 1) wstrzykiwacze

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Wstrzykiwacz należy przed użyciem pozostawić na 30 minut w temperaturze pokojowej po wyjęciu z opakowania. Szczegółowe informacje podane są w ulotce dla pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1988/006 (3 opakowania, każde zawiera 1 wstrzykiwacz)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

GOBIVAZ 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

GOBIVAZ 100 mg roztwór do wstrzykiwań
golimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GOBIVAZ 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
golimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułko-strzykawka 1 ml zawiera 100 mg golimumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sorbitol (420), L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Ampułko-strzykawkę należy przed użyciem pozostawić na 30 minut w temperaturze pokojowej po wyjęciu z opakowania. Szczegółowe informacje podane są w ulotce dla pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
EXP, jeśli przechowuje się w temperaturze pokojowej_____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 30 dni, ale nieprzekraczający pierwotnego terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1988/007

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

GOBIVAZ 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 3 OPAKOWANIA BLISTROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GOBIVAZ 100
roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce
golimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułko-strzykawka 1 ml zawiera 100 mg golimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sorbitol (E420), L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Opakowanie zbiorcze: 3 (3 opakowania po 1) ampułko-strzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Ampułko-strzykawkę należy przed użyciem pozostawić na 30 minut w temperaturze pokojowej po wyjęciu z opakowania. Szczegółowe informacje podane są w ulotce dla pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1988/008 (3 opakowania, każde zawiera 1 ampułko-strzykawkę)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

GOBIVAZ 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

GOBIVAZ 100 mg
płyn do wstrzykiwań
golimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 ml

6. INNE

Karta Pacjenta przyjmującego lek GOBIVAZGOBIVAZ

Niniejsza Karta Pacjenta zawiera ważne informacje, z których należy zdawać sobie sprawę przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem **GOBIVAZ**.

Niniejszą kartę należy okazywać każdemu lekarzowi prowadzącemu leczenie.

1. Zakażenia

W czasie leczenia lekiem GOBIVAZ, może zwiększyć się ryzyko wystąpienia zakażeń. Zakażenia mogą mieć szybszy i cięższy przebieg niż zwykle. Ponadto, mogą ponownie pojawić się zakażenia, które występowały w przeszłości.

1.1 Przed leczeniem lekiem GOBIVAZ:

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma zakażenie. Nie wolno stosować leku GOBIVAZ jeśli pacjent ma gruźlicę lub jakiekolwiek inne ciężkie zakażenie.
- Należy wykonać badania w kierunku gruźlicy. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskim kontakcie z osobą chorą na gruźlicę. Należy poprosić lekarza, aby poniżej wpisał rodzaj i datę ostatnich badań w kierunku gruźlicy:
  Badanie _____ Badanie _____
  Data _____ Data _____
  Wynik _____ Wynik _____
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent podejrzewa lub jest nosicielem wirusowego zapalenia wątroby typu B.

1.2 W czasie i po zakończeniu leczenia lekiem GOBIVAZ:

- Należy natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli pojawią się objawy zakażenia, takie jak: gorączka, uczucie zmęczenia, (utrzymujący się) kaszel, duszność lub objawy grypopodobne, utrata masy ciała, nocne poty, biegunka, rany, problemy dotyczące zębów, uczucie pieczenia
- w trakcie oddawania moczu.

2. Ciąża a szczepienia

Jeżeli pacjentka przyjmowała lek GOBIVAZ podczas ciąży, ważne jest, aby poinformowała o tym lekarza swojego dziecka, zanim dziecku zostanie podana jakakolwiek szczepionka. Dziecko pacjentki nie powinno przyjmować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje, takich jak szczepionka BCG (stosowana, by zapobiec wystąpieniu gruźlicy), przez 6 miesięcy od ostatniego wstrzyknięcia leku GOBIVAZ, który pacjentka otrzymała w okresie ciąży.

3. Daty przyjmowania leku GOBIVAZ

Pierwsze wstrzyknięcie: _____
Następne wstrzyknięcia: _____
_____

Ważne jest, aby pacjent wraz z lekarzem zanotował nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu leczniczego.

4. Pozostałe informacje

Imię i nazwisko pacjenta:_____
Imię i nazwisko lekarza: _____
Numer telefonu lekarza: _____

- Pacjent powinien się upewnić, że podczas każdej wizyty u lekarza ma listę wszystkich przyjmowanych leków.
- Kartę należy zachować przez 6 miesięcy od daty przyjęcia ostatniej dawki leku GOBIVAZ, gdyż działania niepożądane mogą wystąpić długo po przyjęciu ostatniej dawki leku GOBIVAZ.
- Przed rozpoczęciem stosowania leku GOBIVAZ należy dokładnie zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do tego leku.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

GOBIVAZ 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
golimumab

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Pacjent otrzyma od lekarza prowadzącego Kartę Pacjenta zawierającą ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania, o których należy wiedzieć przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek GOBIVAZ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GOBIVAZ
3. Jak stosować lek GOBIVAZ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GOBIVAZ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek GOBIVAZ i w jakim celu się go stosuje

GOBIVAZ zawiera substancję czynną o nazwie golimumab.

GOBIVAZ należy do grupy leków zwanych „lekami blokującymi TNF". Lek GOBIVAZ jest stosowany **u osób dorosłych** w następujących chorobach zapalnych:
- Reumatoidalnym zapaleniu stawów
- Łuszczycowym zapaleniu stawów
- Spondyloartropatii osiowej, w tym w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa oraz osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych
- Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego

U dzieci w wieku 2 lat i starszych lek GOBIVAZ jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Lek GOBIVAZ działa przez hamowanie czynności białka zwanego „czynnikiem martwicy nowotworu alfa" (TNF-α). Białko to bierze udział w procesach zapalnych organizmu, hamując je można zmniejszyć zapalenie występujące w organizmie.

Reumatoidalne zapalenie stawów
Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. W przypadku czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów najpierw podaje się inne leki. Jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki, zostanie mu podany lek GOBIVAZ, który pacjent otrzyma w skojarzeniu z

innym lekiem zwanym metotreksatem, w celu:
- złagodzenia objawów choroby,
- spowolnienia zniszczeń kości i stawów,
- poprawy sprawności fizycznej.

Łuszczycowe zapalenie stawów
Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapalną chorobą stawów, zwykle związaną z łuszczycą, która jest stanem zapalnym skóry. W przypadku aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów najpierw podaje się inne leki. Jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki, zostanie mu podany lek GOBIVAZ, w celu:
- złagodzenia objawów choroby,
- spowolnienia postępującego uszkodzenia kości i stawów,
- poprawy sprawności fizycznej.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych są zapalnymi chorobami kręgosłupa. W przypadku zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych najpierw podaje się inne leki. Jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki zostanie mu podany lek GOBIVAZ, w celu:
- złagodzenia objawów choroby,
- poprawy sprawności fizycznej.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zapalną chorobą jelit. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego najpierw podaje się inne leki. Jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki, w celu leczenia choroby zostanie mu podany lek GOBIVAZ.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest chorobą zapalną wywołującą bóle stawów i obrzęki u dzieci. U pacjenta chorego na wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów najpierw stosuje się inne leki. Jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki, w celu leczenia choroby zostanie mu podany lek GOBIVAZ w skojarzeniu z metotreksatem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GOBIVAZ

Kiedy nie stosować leku GOBIVAZ
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na golimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje gruźlica lub inne ciężkie zakażenie.
- jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca.

Przed przyjęciem leku należy przedyskutować z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli pacjent ma wątpliwości czy dotyczy go którykolwiek z wyżej wymienionych punktów.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku GOBIVAZ należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

<u>Zakażenia</u>
Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują lub wystąpią jakiekolwiek objawy zakażenia podczas leczenia lub po leczeniu lekiem GOBIVAZ. Objawy zakażenia to: gorączka, kaszel, duszność, objawy grypopodobne, biegunka, zranienia, problemy dotyczące zębów lub uczucie pieczenia podczas oddawania moczu.
- W czasie leczenia lekiem GOBIVAZ może się zwiększyć podatność na zakażenia.

- Zakażenia mogą się szybciej rozwijać i mogą być cięższe. Ponadto, mogą ponownie wystąpić zakażenia, które występowały już wcześniej u pacjenta.

Gruźlica
Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy gruźlicy podczas leczenia lub po leczeniu lekiem GOBIVAZ. Objawy gruźlicy to: uporczywy kaszel, zmniejszenie masy ciała, uczucie zmęczenia, gorączka lub nocne poty.
- U pacjentów leczonych lekiem GOBIVAZ informowano o występowaniu gruźlicy, w rzadkich przypadkach także u pacjentów otrzymujących leczenie z powodu gruźlicy. Lekarz prowadzący wykona badania, aby sprawdzić czy u pacjenta nie występuje gruźlica. Lekarz odnotuje wykonanie tych badań w Karcie Pacjenta.
- Jest bardzo ważne, żeby poinformować lekarza, jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na gruźlicę lub był w bliskim kontakcie z osobą wcześniej chorą lub obecnie chorującą na gruźlicę.
- Jeśli lekarz prowadzący stwierdzi zwiększone ryzyko wystąpienia gruźlicy, pacjent może otrzymać leki przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia lekiem GOBIVAZ.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV)
- Przed przyjęciem leku GOBIVAZ należy poinformować lekarza, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa HBV lub jeśli choruje lub w przeszłości chorował na wirusowe zapalenie wątroby typu B.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent sądzi, że istnieje ryzyko zakażenia wirusem HBV.
- Lekarz powinien zbadać pacjenta w kierunku zakażenia wirusem HBV.
- Leczenie lekami hamującymi czynność układu immunologicznego (lekami blokującymi TNF), takimi jak lek GOBIVAZ może powodować wznowę wirusowego zapalenia wątroby typu B, u pacjentów którzy są nosicielami tego wirusa, co może stanowić zagrożenie dla życia pacjenta w niektórych przypadkach.

Inwazyjne zakażenia grzybicze
Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent mieszkał lub podróżował do miejsc, w których często występują zakażenia wywołane przez określone rodzaje grzybów, które mogą wpływać na płuca lub inne części ciała (o nazwie histoplazmoza, kokcydioidomikoza lub blastomykoza). Jeśli pacjent nie wie, czy takie zakażenia często występują w miejscu, w którym pacjent mieszkał lub podróżował, powinien zapytać lekarza.

<u>Nowotwór i chłoniak</u>
Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta stwierdzono kiedykolwiek chłoniaka (rodzaj nowotworu krwi) lub jakiekolwiek inne nowotwory przed leczeniem lekiem GOBIVAZ.
- Przyjmowanie leku GOBIVAZ lub innych leków blokujących TNF, może zwiększać ryzyko rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu.
- Pacjenci z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów lub inną chorobą zapalną, u których choroba występuje od długiego czasu, mogą być bardziej narażeni na rozwój chłoniaka.
- U dzieci i młodzieży przyjmujących leki blokujące TNF notowano przypadki nowotworów złośliwych, w tym nietypowych nowotworów złośliwych, które w części przypadków prowadziły do śmierci.
- W rzadkich przypadkach u pacjentów stosujących inne leki należące do grupy antagonistów TNF obserwowano rozwój określonej postaci chłoniaka o ciężkim przebiegu zwanego wątrobowo-śledzionowym chłoniakiem T-komórkowym. W większości przypadków występował on u młodzieży lub młodych dorosłych mężczyzn. Ten rodzaj nowotworu zwykle prowadził do zgonu. Niemal wszyscy ci pacjenci przyjmowali również takie leki, jak azatiopryna lub 6-merkaptopuryna.
  Osoby przyjmujące azatioprynę lub 6-merkaptopurynę razem z lekiem GOBIVAZ powinny poinformować o tym lekarza.
- Jeśli u pacjenta występują bardzo nasilone objawy astmy, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) lub jeśli pacjent jest nałogowym palaczem, może zwiększyć się ryzyko rozwoju raka

podczas leczenia lekiem GOBIVAZ. W przypadku ciężkiej, uporczywej astmy, POChP lub nałogowego palenia tytoniu należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym, czy leczenie lekami blokującymi TNF jest odpowiednie dla pacjenta.
- U niektórych pacjentów leczonych golimumabem obserwowano rozwój pewnego rodzaju nowotworów skóry. Należy powiadomić lekarza w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu jakichkolwiek zmian w wyglądzie skóry lub narośli na skórze.

Niewydolność serca
Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli wystąpią nowe objawy lub ulegną pogorszeniu istniejące objawy niewydolności serca. Objawy niewydolności serca to: duszność lub obrzęk stóp.
- Obserwowano występowanie nowych objawów lub nasilenia istniejących objawów zastoinowej niewydolności serca podczas stosowania leków blokujących TNF, w tym leku GOBIVAZ. Niektórzy z tych pacjentów zmarli.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy łagodnej niewydolności serca podczas leczenia lekiem GOBIVAZ, pozostanie on pod ścisłym nadzorem lekarza prowadzącego.

Choroby układu nerwowego
Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta zostały rozpoznane lub rozwinęły się objawy choroby demielizacyjnej, takiej jak stwardnienie rozsiane. Objawami mogą być: zaburzenia widzenia, osłabienie rąk i nóg, drętwienie lub mrowienie jakiejkolwiek części ciała. Lekarz podejmie decyzję czy można zastosować lek GOBIVAZ.

Operacje lub zabiegi stomatologiczne
- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli planowana jest operacja lub zabieg stomatologiczny.
- Należy poinformować chirurga lub stomatologa wykonującego zabieg, że pacjent jest leczony lekiem GOBIVAZ, pokazując Kartę Pacjenta.

Choroby autoimmunologiczne
Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią objawy choroby zwanej toczniem. Objawy to: uporczywa wysypka, gorączka, ból stawów i zmęczenie.
- W rzadkich przypadkach, u pacjentów leczonych lekami blokującymi TNF wystąpił toczeń.

Choroby krwi
U niektórych pacjentów organizm może nie wytwarzać wystarczającej liczby komórek krwi, które pomagają organizmowi zwalczać zakażenia lub powodują zatrzymanie krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi gorączka, która nie ustępuje, zasinienie lub częste krwawienia bądź znaczna bladość, należy natychmiast poinformować lekarza, który może zdecydować o zaprzestaniu leczenia.
Przed przyjęciem leku należy przedyskutować z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą, jeśli pacjent ma wątpliwości czy dotyczy go którekolwiek z wyżej wymienionych.

Szczepienia
Należy przedyskutować z lekarzem, jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub ma być szczepiony.
- Nie należy stosować pewnych szczepionek (zawierających żywe drobnoustroje) u pacjenta w trakcie stosowania leku GOBIVAZ.
- Niektóre szczepienia mogą powodować zakażenia. Dzieci kobiet przyjmujących lek GOBIVAZ podczas ciąży mogą być w grupie zwiększonego ryzyka takiego zakażenia przez okres do około 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki przez kobietę podczas ciąży. Pacjentka powinna poinformować lekarza pediatrę oraz pozostałych pracowników służby zdrowia o przyjmowaniu leku GOBIVAZ, aby lekarz mógł zdecydować o terminie podania szczepionek dziecku.

Należy porozmawiać z lekarzem dziecka na temat szczepień dziecka. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku GOBIVAZ dziecko powinno mieć wykonane wszystkie szczepienia ochronne.

Czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym
Osoby, u których niedawno przeprowadzono leczenie z użyciem czynnika zakaźnego o zastosowaniu terapeutycznym (na przykład szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej) lub planuje się takie leczenie, powinny omówić tę kwestię z lekarzem.

Reakcje alergiczne
W razie wystąpienia objawów reakcji alergicznych po leczeniu lekiem GOBIVAZ należy natychmiast poinformować lekarza. Objawami reakcji alergicznych mogą być: obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, który może powodować trudności w przełykaniu lub oddychaniu; wysypka na skórze, pokrzywka, obrzęk dłoni, stóp lub wokół kostek.
- Niektóre z tych reakcji mogą być poważne lub, w rzadszych przypadkach, zagrażające życiu.
- Niektóre z tych reakcji wystąpiły po pierwszym podaniu leku GOBIVAZ.

Dzieci
Nie zaleca się podawania leku GOBIVAZ dzieciom w wieku poniżej 2 lat w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, ponieważ nie badano leku w tej grupie wiekowej.

GOBIVAZ a inne leki
- Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym o jakichkolwiek innych lekach stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, czy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
- Nie należy stosować leku GOBIVAZ jednocześnie z lekami zawierającymi jako substancje czynne anakinrę lub abatacept. Leki te stosowane są w leczeniu chorób reumatycznych.
- Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu wszystkich leków, które wpływają na układ immunologiczny.
- Nie należy przyjmować niektórych szczepionek zawierających żywe drobnoustroje podczas stosowania leku GOBIVAZ.

Przed przyjęciem leku należy przedyskutować z lekarzem, jeśli pacjent ma wątpliwości, czy dotyczy go którekolwiek z wyżej wymienionych ostrzeżeń.

Ciąża i karmienie piersią
Należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku GOBIVAZ, jeśli:
- Pacjentka jest w ciąży lub planuje ciążę podczas stosowania leku GOBIVAZ. Istnieją ograniczone informacje na temat wpływu leku na ciążę. Należy unikać zajścia w ciążę stosując odpowiednią antykoncepcję podczas leczenia lekiem GOBIVAZ i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatnim wstrzyknięciu leku GOBIVAZ. Lek GOBIVAZ należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.
- Nie należy karmić piersią przez co najmniej 6 miesięcy po ostatnim leczeniu lekiem GOBIVAZ. Należy przerwać karmienie piersią, jeśli pacjentka ma być leczona lekiem GOBIVAZ.
- Dzieci urodzone przez kobiety przyjmujące lek GOBIVAZ podczas ciąży mogą być w grupie zwiększonego ryzyka zakażenia. Pacjentka powinna poinformować lekarza pediatrę oraz pozostałych pracowników służby zdrowia o przyjmowaniu leku GOBIVAZ przed podaniem dziecku jakiejkolwiek szczepionki (dodatkowe informacje, patrz punkt dotyczący szczepień).

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
GOBIVAZ wywiera niewielki wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i posługiwanie się narzędziami oraz obsługę maszyn. Jednak po przyjęciu leku GOBIVAZ mogą wystąpić zawroty głowy. Jeśli wystąpią takie objawy nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek GOBIVAZ zawiera sorbitol

Nietolerancja sorbitolu
Lek ten zawiera 20,5 mg sorbitolu (E420) w każdym wstrzykiwaczu.

3. Jak stosować lek GOBIVAZ

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile leku GOBIVAZ jest podawane
Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa, w tym zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych:
- Zalecana dawka to 50 mg (zawartość 1 wstrzykiwacza) podawana raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.
- Pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem czwartej dawki. Lekarz zadecyduje o konieczności kontynuacji leczenia lekiem GOBIVAZ.
    - Jeśli pacjent waży więcej niż 100 kg dawka może zostać zwiększona do 100 mg (zawartość 2 wstrzykiwaczy) i podawana będzie raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów u dzieci w wieku 2 lat i starszych:
- U pacjentów o masie ciała co najmniej 40 kg zalecana dawka to 50 mg podawana raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.
- Należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem czwartej dawki leku. Lekarz zadecyduje o konieczności kontynuacji leczenia lekiem GOBIVAZ.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- W tabeli poniżej przedstawiono zwykły schemat stosowania tego leku.

Leczenie początkowe	Dawka początkowa wynosi 200 mg (zawartość 4 wstrzykiwaczy), a po 2 tygodniach podaje się dawkę 100 mg (zawartość 2 wstrzykiwaczy).
Leczenie podtrzymujące	• U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 80 kg podaje się 50 mg (zawartość 1 wstrzykiwacza) 4 tygodnie po ostatniej dawce, a później raz na 4 tygodnie. Lekarz może przepisać lek w dawce 100 mg (zawartość 2 wstrzykiwaczy) w zależności od skuteczności leczenia lekiem GOBIVAZ. • U pacjentów o masie ciała 80 kg i większej podaje się 100 mg (zawartość 2 wstrzykiwaczy) 4 tygodnie po ostatniej dawce, a później raz na 4 tygodnie.

Jak GOBIVAZ jest podawany
- Lek GOBIVAZ wstrzykuje się podskórnie.
- Na początku leczenia lekarz lub pielęgniarka może wstrzyknąć lek GOBIVAZ. Jednak pacjent oraz lekarz mogą zdecydować, że pacjent sam będzie podawał sobie lek. W takim przypadku pacjent zostanie przeszkolony jak ma prawidłowo wstrzykiwać lek.

Pacjent powinien poradzić się lekarza w przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących stosowania leku przez samego pacjenta. Szczegółowa „Instrukcja stosowania” znajduje się na końcu tej ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GOBIVAZ
W przypadku gdy pacjent sam zastosował lub otrzymał zbyt dużą dawkę leku (przez wstrzyknięcie zbyt dużej dawki jednorazowo lub przez zbyt częste podanie), powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy wziąć opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest puste oraz tę ulotkę ze sobą.

Pominięcie zastosowania leku GOBIVAZ
Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie w zaplanowanym terminie, powinien wstrzyknąć

pominiętą dawkę, gdy tylko sobie o tym przypomni.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Kiedy wstrzyknąć następną dawkę:
- Jeśli pacjent spóźnił się o mniej niż 2 tygodnie, należy natychmiast wstrzyknąć pominiętą dawkę i należy pozostać przy zaplanowanym schemacie podawania.
- Jeśli pacjent spóźnił się o więcej niż 2 tygodnie, należy natychmiast wstrzyknąć pominiętą dawkę, zaś pacjent powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, aby dowiedzieć się kiedy ma wziąć następną dawkę.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie stosowania leku GOBIVAZ
Jeśli pacjent rozważa przerwanie stosowania leku GOBIVAZ powinien najpierw skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. U niektórych pacjentów działania niepożądane mogą być poważne i wymagać leczenia. Ryzyko wystąpienia niektórych działań niepożądanych jest większe podczas przyjmowania dawki 100 mg, w porównaniu do dawki 50 mg. Działania niepożądane mogą również występować przez kilka miesięcy po ostatnim wstrzyknięciu leku.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych leku GOBIVAZ:
- **reakcje alergiczne, które mogą być poważne lub rzadko kiedy mogą zagrażać życiu (rzadko).** Objawami reakcji alergicznej mogą być: obrzęk twarzy, warg, obrzęk jamy ustnej lub gardła, który może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu, wysypka skórna, pokrzywka, obrzęk dłoni, stóp lub kostek. Niektóre z tych działań niepożądanych występują po pierwszym podaniu leku GOBIVAZ.
- **poważne zakażenia (w tym gruźlica, zakażenia bakteryjne, w tym poważne zakażenia krwi i zapalenie płuc, ciężkie zakażenia grzybicze i inne zakażenia oportunistyczne) (często).** Objawami zakażenia mogą być: gorączka, uczucie zmęczenia, (uporczywy) kaszel, duszność, objawy grypopodobne, zmniejszenie masy ciała, nocne poty, biegunka, zranienia, problemy dotyczące zębów lub pieczenie podczas oddawania moczu.
- **nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B, w przypadku obecnego leczenia lub leczenia w przeszłości (rzadko).** Objawami mogą być: zażółcenie skóry lub oczu, zabarwienie moczu na kolor ciemnobrązowy lub bóle po prawej stronie w górnej części nadbrzusza, gorączka, nudności, wymioty oraz uczucie dużego zmęczenia.
- **choroby układu nerwowego, takie jak stwardnienie rozsiane (rzadko).** Objawami chorób układu nerwowego mogą być: zmiany widzenia, osłabienie rąk i nóg, drętwienie lub mrowienie różnych części ciała.
- **nowotwór węzłów chłonnych (chłoniak) (rzadko).** Objawami chłoniaka mogą być: obrzęk węzłów chłonnych, zmniejszenie masy ciała lub gorączka.
- **niewydolność serca (rzadko).** Objawami niewydolności serca mogą być: duszności lub obrzęk stóp.
- **objawy chorób układu odpornościowego zwanych:**
  - **toczniem (rzadko).** Objawami mogą być: ból stawów albo wysypka na policzkach lub ramionach, która jest wrażliwa na słońce.
  - **sarkoidozą (rzadko).** Objawami mogą być: uporczywy kaszel, duszność, ból w klatce

piersiowej, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, zmniejszenie masy ciała, wysypki skórne i zaburzenia widzenia.

- **obrzęk małych naczyń krwionośnych (choroba naczyń) (rzadko).** Objawami mogą być: gorączka, ból głowy, zmniejszenie masy ciała, poty nocne, wysypka oraz problemy związane z układem nerwowym, takie jak uczucie drętwienia i mrowienia.
- **rak skóry (niezbyt często).** Objawami raka skóry mogą być: zmiany w wyglądzie skóry lub zmiany rozrostowe skóry.
- **choroby krwi (często).** Objawami chorób krwi mogą być: nieustępująca gorączka, bardzo łatwo występujące siniaki lub krwawienia oraz bladość.
- **rak krwi (białaczka) (rzadko)**. Objawami białaczki mogą być: gorączka, uczucie zmęczenia, częste zakażenia, łatwo występujące siniaki i poty nocne.

Jeżeli wystąpią jakiekolwiek z powyższych objawów należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Obserwowano następujące dodatkowe działania niepożądane po podaniu leku GOBIVAZ:
Bardzo częste działania niepożądane (występujące u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Zakażenie górnych dróg oddechowych, ból gardła lub chrypka, katar

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) widoczne w wynikach badań laboratoryjnych krwi
- Zawroty głowy
- Bóle głowy
- Uczucie zdrętwienia lub mrowienia
- Powierzchniowe zakażenia grzybicze
- Ropień
- Zakażenia bakteryjne (na przykład zapalenie tkanki łącznej)
- Mała liczba krwinek czerwonych
- Mała liczba krwinek białych
- Dodatni wynik badania krwi na toczeń
- Reakcje alergiczne
- Niestrawność
- Bóle brzucha
- Nudności
- Grypa
- Zapalenie oskrzeli
- Zapalenie zatok
- Opryszczka
- Wysokie ciśnienie krwi
- Gorączka
- Astma, duszność, świszczący oddech
- Zaburzenia żołądka i jelit, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka i jelita grubego, które może spowodować gorączkę
- Bolesność i owrzodzenie jamy ustnej
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym zaczerwienienie, stwardnienie, ból, siniaki, świąd, mrowienie i podrażnienie)
- Wypadanie włosów
- Wysypka i swędzenie skóry
- Trudności z zasypianiem
- Depresja
- Osłabienie
- Złamania kości
- Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- Zakażenie nerek
- Nowotwory, w tym rak skóry i nienowotworowe rozrosty lub guzy, w tym znamiona skórne
- Pęcherze skórne
- Ciężkie uogólnione zakażenie całego organizmu (posocznica), czasami z towarzyszącym obniżeniem ciśnienia krwi (wstrząs septyczny)
- Łuszczyca (w tym łuszczyca dłoni i (lub) podeszw i (lub) łuszczyca w postaci pęcherzy skórnych)
- Mała liczba płytek krwi
- Jednocześnie występująca mała liczba płytek krwi, krwinek czerwonych i białych
- Zaburzenia dotyczące tarczycy
- Zwiększenie stężenia cukru we krwi
- Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi
- Zaburzenia równowagi
- Zaburzenia widzenia
- Stan zapalny gałki ocznej (zapalenie spojówek)
- Alergia oka
- Uczucie nieregularnego rytmu serca
- Zwężenie naczyń krwionośnych serca
- Zakrzepy krwi
- Uderzenia gorąca
- Zaparcia
- Przewlekły stan zapalny płuc
- Kwaśne odbijanie się
- Kamienie żółciowe
- Zaburzenia dotyczące wątroby
- Zaburzenia piersi
- Zaburzenia menstruacji

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów):
- Niezdolność szpiku kostnego do wytwarzania komórek krwi
- Znacznie zmniejszona liczba krwinek białych
- Zakażenie stawów lub tkanek wokół nich
- Utrudnione gojenie ran
- Zapalenie naczyń krwionośnych narządów wewnętrznych
- Białaczka
- Czerniak (rodzaj nowotworu skóry)
- Rak z komórek Merkla (rodzaj nowotworu skóry)
- Reakcje liszajowate [swędząca, czerwonawo-fioletowa wysypka i (lub) nitkowate biało-szare linie na błonach śluzowych]
- Łuskowata, łuszcząca się skóra
- Zaburzenia immunologiczne, które mogą dotyczyć płuc, skóry i węzłów chłonnych (najczęściej występujące jako sarkoidoza)
- Ból i przebarwienia palców u nóg lub rąk
- Zaburzenia smaku
- Zaburzenia dotyczące pęcherza moczowego
- Zaburzenia dotyczące nerek
- Zapalenie naczyń krwionośnych skóry powodujące wysypkę

Działania niepożądane, których częstość jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- Rzadki nowotwór krwi występujący przeważnie u młodych osób (wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy)
- Mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych

- Nasilenie objawów choroby zwanej zapaleniem skórno-mięśniowym (objawiającej się wysypką skórną z jednoczesnym osłabieniem mięśni)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek GOBIVAZ

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku tekturowym po napisie „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
- Wstrzykiwacz przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Lek ten można także przechowywać poza lodówką w temperaturze maksymalnie do 25°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 30 dni, ale nieprzekraczający pierwotnego terminu ważności nadrukowanego na opakowaniu. Nowy termin ważności, w tym dzień/miesiąc/rok, należy zapisać na opakowaniu (nie dłużej niż 30 dni od wyjęcia leku z lodówki). Tego leku nie należy ponownie umieszczać w lodówce, jeśli osiągnął temperaturę pokojową. Lek ten należy wyrzucić, jeśli nie zostanie wykorzystany przed upływem nowego terminu ważności lub terminu ważności nadrukowanego na opakowaniu, zależnie od tego, co nastąpi wcześniej.
- Nie należy stosować wstrzykiwacza jeśli roztwór nie jest klarowny do lekko opalizującego, jest mętny lub zawiera obce cząstki.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza lub farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek GOBIVAZ
Substancją czynną leku jest golimumab. Jeden wstrzykiwacz 0,5 ml zawiera 50 mg golimumabu. Pozostałe składniki to sorbitol (E420), L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, poloksamer 188 i woda do wstrzykiwań. Więcej informacji na temat sorbitolu (E420), patrz punkt 2.

Jak wygląda lek GOBIVAZ i co zawiera opakowanie
Lek GOBIVAZ jest dostarczany w postaci roztworu do wstrzykiwań w jednorazowych wstrzykiwaczach. Lek GOBIVAZ jest dostępny w opakowaniach zawierających jeden wstrzykiwacz oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 3 (3 opakowania po 1) wstrzykiwacze. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Roztwór jest klarowny lub lekko opalizujący (z połyskiem perłowym), bezbarwny do jasnożółtego, może zawierać niewielką ilość małych przezroczystych lub białych cząstek białka. Nie należy stosować leku GOBIVAZ jeśli kolor roztworu jest zmieniony, roztwór jest mętny lub jeśli znajdują się w nim widoczne obce cząstki.

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

Irlandia

Wytwórca
Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

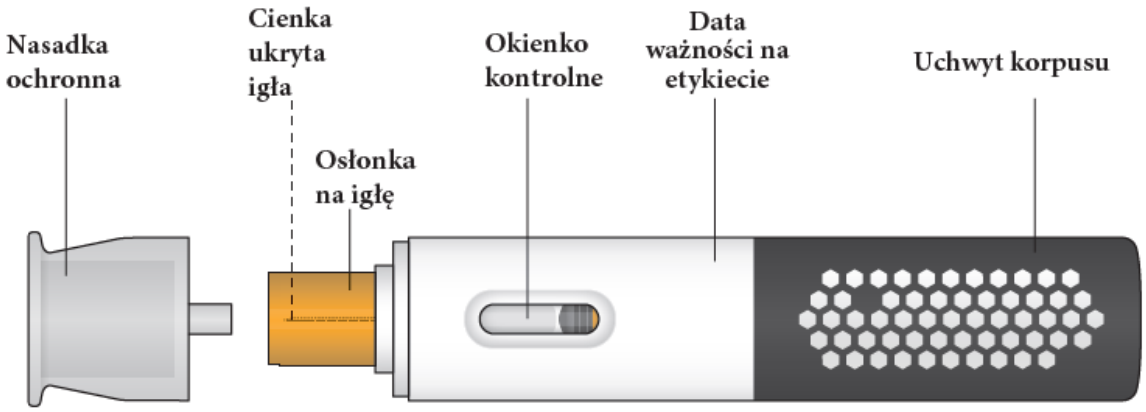
<---------->

INSTRUKCJA STOSOWANIA

Jeśli pacjent zamierza samodzielnie wstrzykiwać lek GOBIVAZ, musi zostać przeszkolony przez lekarza lub pielęgniarkę w zakresie samodzielnego przygotowania wstrzyknięcia oraz jego wykonania. Jeśli pacjent nie został przeszkolony, powinien skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, aby umówić się na szkolenie.

Spis treści instrukcji:
1. Przygotowanie do użycia wstrzykiwacza
2. Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia
3. Wstrzykiwanie leku
4. Po wstrzyknięciu

Na poniższym diagramie (patrz Rysunek 1) pokazany jest wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony.



Rysunek 1

1. Przygotowanie do użycia wstrzykiwacza

- Nigdy nie należy wstrząsać wstrzykiwaczem.
- Nasadkę ze wstrzykiwacza należy usunąć bezpośrednio przed wstrzyknięciem.
- Aby uniknąć wygięcia igły nie należy zakładać ponownie nasadki wstrzykiwacza, jeżeli została zdjęta.

Sprawdzić liczbę wstrzykiwaczy
Sprawdzić wstrzykiwacze, aby upewnić się, że:
- liczba wstrzykiwaczy, a także moc produktu jest właściwa
  - jeśli dawka wynosi 50 mg, należy przygotować jeden wstrzykiwacz zawierający dawkę 50 mg.
  - jeśli dawka wynosi 100 mg, należy przygotować dwa wstrzykiwacze zawierające dawkę 50 mg każdy i konieczne będzie wykonanie dwóch wstrzyknięć. Lek należy wstrzyknąć w dwóch różnych miejscach (np. w prawe udo i w lewe udo) wykonując wstrzyknięcia jedno po drugim.
  - Jeśli dawka wynosi 200 mg, należy przygotować cztery wstrzykiwacze zawierające dawkę 50 mg każdy i konieczne będzie wykonanie czterech wstrzyknięć. Lek należy wstrzyknąć w różnych miejscach wykonując wstrzyknięcia jedno po drugim.

Sprawdzić termin ważności
- Należy sprawdzić termin ważności nadrukowany lub zapisany na pudełku.
- Należy sprawdzić termin ważności (zamieszczony po „EXP") na wstrzykiwaczu.
- Wstrzykiwacza nie należy stosować po upływie terminu ważności. Nadrukowany termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. W celu uzyskania pomocy należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Sprawdzić blister

- Sprawdzić, czy blister jest zamknięty szczelnie.
- Nie wolno używać, jeśli blister jest uszkodzony. Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Poczekać 30 minut, aby wstrzykiwacz osiągnął temperaturę pokojową

- W celu zapewnienia właściwego wstrzyknięcia należy pozostawić wstrzykiwacz w temperaturze pokojowej poza pudełkiem tekturowym przez 30 minut, w miejscu niedostępnym dla dzieci.
- Nie należy ogrzewać wstrzykiwacza w żaden inny sposób (na przykład nie należy ogrzewać w mikrofalówce lub w ciepłej wodzie).
- Nie należy usuwać nasadki wstrzykiwacza w czasie, gdy jest pozostawiony aby osiągnąć temperaturę pokojową.

Przygotować pozostały sprzęt

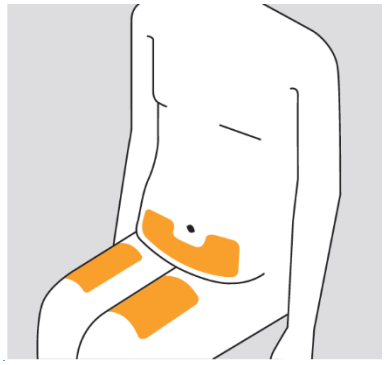
- W czasie czekania można przygotować pozostały sprzęt, w tym gaziki nasączone alkoholem, waciki lub gaziki i pojemnik na odpadki.

Sprawdzić płyn we wstrzykiwaczu

- Przez okienko wstrzykiwacza sprawdzić, czy płyn we wstrzykiwaczu jest przejrzysty lub lekko opalizujący (o perłowym połysku) i bezbarwny lub jasnożółty. Roztwór można zastosować również, jeżeli zawiera kilka półprzezroczystych lub białych cząstek białka.
- Może być także widoczny pęcherzyk powietrza, jest to prawidłowe zjawisko.
- Płynu nie należy stosować, jeśli ma niewłaściwy kolor, jest mętny lub zawiera większe cząstki. W takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

2. Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia (patrz Rysunek 2)

- Lek można wstrzyknąć w przednią, środkową część uda.
- Lek można podać w brzuch poniżej linii pępka, z pominięciem obszaru leżącego dokładnie pomiędzy pępkiem i około 5 cm poniżej niego.
- Nie wstrzykiwać w miejsca, gdzie skóra jest wrażliwa, zasiniona, zaczerwieniona, szorstka, twarda lub gdzie występują blizny lub zadrapania.
- Jeśli w czasie pojedynczego podania potrzebnych jest więcej wstrzyknięć, wstrzyknięcia należy podać w różne miejsca wstrzyknięcia.



Miejsca wstrzyknięcia

Rysunek 2

NIE wstrzykiwać w ramię, aby uniknąć uszkodzenia wstrzykiwacza i (lub) niezamierzonego zranienia.

Umyć ręce i oczyścić miejsce wstrzyknięcia

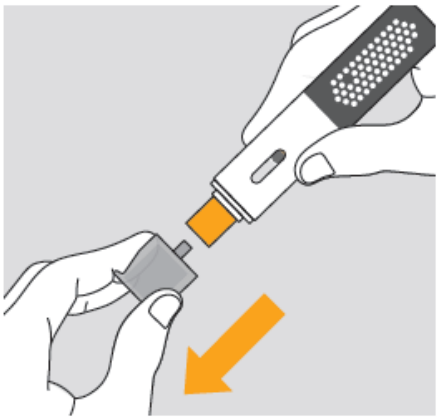
- Umyć dokładnie ręce mydłem i ciepłą wodą.

- Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.
- Przed wstrzyknięciem należy poczekać aż skóra sama wyschnie. Nie należy wachlować lub dmuchać na oczyszczone miejsce.
- Nie należy dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

3. Wstrzykiwanie leku

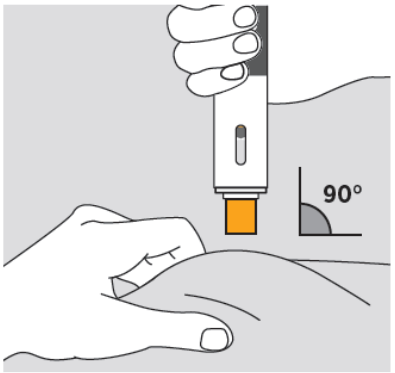
- Nie należy zdejmować nasadki zanim pacjent nie przygotuje się do wstrzyknięcia.
- Lek powinien zostać wstrzyknięty w ciągu 5 minut od zdjęcia nasadki.

Usunąć nasadkę (Rysunek 3)
- Kiedy pacjent jest gotowy do wstrzyknięcia, ściągnąć nasadkę i wyrzucić po wykonaniu wstrzyknięcia.
- Nie należy ponownie zakładać nasadki, gdyż mogłoby dojść do zniszczenia igły wewnątrz wstrzykiwacza.
- Nie należy używać wstrzykiwacza jeśli został upuszczony bez założonej nasadki. W takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.



Rysunek 3

Przygotować się do przyłożenia wstrzykiwacza do skóry (patrz Rysunek 4)



Rysunek 4

- Chwycić skórę drugą ręką. Przygotować się do umieszczenia wstrzykiwacza nad miejscem wstrzyknięcia tak, aby pomarańczowa osłona igły była skierowana w stronę miejsca wstrzyknięcia.
- Trzymać wstrzykiwacz tak, aby widzieć okienko kontrolne.

Nacisnąć, aby wykonać wstrzyknięcie (patrz Rysunek 5).

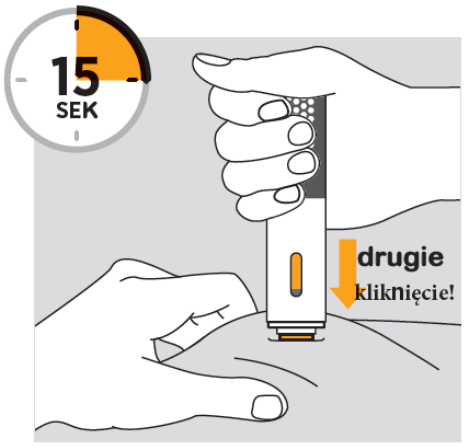


Rysunek 5

- Należy przycisnąć wstrzykiwacz do skóry jego otwartym końcem pod kątem 90 stopni (patrz **Rysunek 5)**
- Poczekać na pierwsze „kliknięcie", które sygnalizuje rozpoczęcie wstrzykiwania. Można odczuwać (lub nie odczuwać) nakłucie skóry igłą w miejscu wstrzyknięcia.
- Należy zacząć liczyć do 15, aby upewnić się, że cały lek został wstrzyknięty.

Nie należy odsuwać wstrzykiwacza od skóry. Jeżeli nastąpi odsunięcie wstrzykiwacza od skóry może zostać przyjęta niepełna dawka leku.

Naciskać nadal na przycisk, aż pomarańczowy wskaźnik przestanie się poruszać lub rozlegnie się drugie 'kliknięcie' (patrz Rysunek 6). Może minąć do 15 sekund, aż usłyszy się drugie 'kliknięcie' (wskazujące, że wstrzykiwanie zostało zakończone, a igła przesunęła się z powrotem do wstrzykiwacza).



Rysunek 6

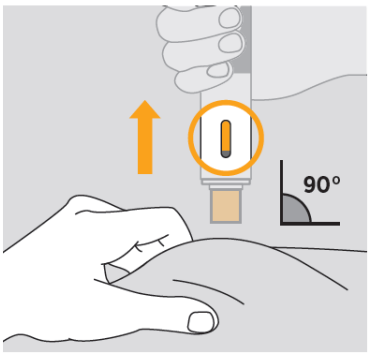
Uwaga: Jeśli nie słychać drugiego 'kliknięcia', należy poczekać 15 sekund od momentu pierwszego przyłożenia wstrzykiwacza do skóry, a następnie zdjąć wstrzykiwacz z miejsca wstrzyknięcia.

Sprawdzić okienko kontrolne – pomarańczowy wskaźnik potwierdza prawidłowe podanie leku (patrz Rysunek 7)

- Pomarańczowy wskaźnik całkowicie wypełni okienko kontrolne.

Należy unieść wstrzykiwacz z miejsca wstrzyknięcia.

- Jeśli pomarańczowy wskaźnik nie jest widoczny w okienku lub w razie podejrzenia, że nie została podana pełna dawka, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Nie należy podawać drugiej dawki bez konsultacji z lekarzem.



Rysunek 7

4. Po wstrzyknięciu

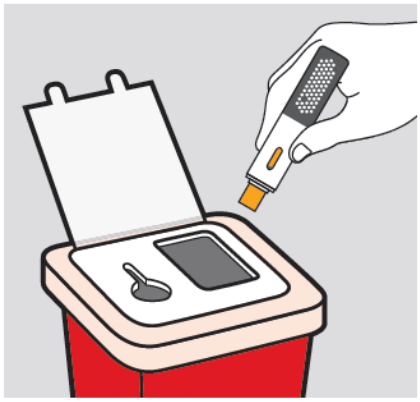
Użyć wacika lub gazika

- Może pojawić się niewielka ilość krwi lub płynu w miejscu wstrzyknięcia. To jest normalne.
- Przez 10 sekund można przyciskać wacik lub gazik w miejscu wstrzyknięcia.
- Jeśli jest to konieczne, można przylepić plaster w miejscu wstrzyknięcia.
- Nie należy pocierać skóry.

Wyrzucić wstrzykiwacz (patrz Rysunek 8)

- Wstrzykiwacz należy wyrzucić do pojemnika na odpadki. Należy upewnić się, że usuwając pełny pojemnik z odpadkami postępuje się zgodnie z instrukcją lekarza lub pielęgniarki.

Jeśli pacjent uważa, że coś zostało źle zrobione w czasie wstrzyknięcia lub jeśli ma wątpliwości, powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.


Rysunek 8

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

GOBIVAZ 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
golimumab

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Pacjent otrzyma od lekarza prowadzącego Kartę Pacjenta zawierającą ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania, o których należy wiedzieć przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek GOBIVAZ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GOBIVAZ
3. Jak stosować lek GOBIVAZ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GOBIVAZ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek GOBIVAZ i w jakim celu się go stosuje

GOBIVAZ zawiera substancję czynną o nazwie golimumab.

GOBIVAZ należy do grupy leków zwanych „lekami blokującymi TNF". Lek GOBIVAZ jest stosowany
u osób dorosłych w następujących chorobach zapalnych:
- Reumatoidalnym zapaleniu stawów
- Łuszczycowym zapaleniu stawów
- Spondyloartropatii osiowej, w tym w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa oraz osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych
- Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego

U dzieci w wieku co najmniej 2 lata lek GOBIVAZ jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i u dzieci w wieku powyżej 2 lata o masie ciała powyżej 15 kg w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Lek GOBIVAZ działa przez hamowanie czynności białka zwanego „czynnikiem martwicy nowotworu alfa" (TNF-α). Białko to bierze udział w procesach zapalnych organizmu, hamując je można zmniejszyć zapalenie występujące w organizmie.

Reumatoidalne zapalenie stawów
Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. W przypadku czynnego

reumatoidalnego zapalenia stawów najpierw podaje się inne leki. Jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki, zostanie mu podany lek GOBIVAZ, który pacjent otrzyma w skojarzeniu z innym lekiem zwanym metotreksatem, w celu:
- złagodzenia objawów choroby,
- spowolnienia zniszczeń kości i stawów,
- poprawy sprawności fizycznej.

Łuszczycowe zapalenie stawów
Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapalną chorobą stawów, zwykle związaną z łuszczycą, która jest stanem zapalnym skóry. W przypadku aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów najpierw podaje się inne leki. Jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki, zostanie mu podany lek GOBIVAZ, w celu:
- złagodzenia objawów choroby,
- spowolnienia postępującego uszkodzenia kości i stawów,
- poprawy sprawności fizycznej.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych są zapalnymi chorobami kręgosłupa. W przypadku zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych najpierw podaje się inne leki. Jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki zostanie mu podany lek GOBIVAZ, w celu:
- złagodzenia objawów choroby,
- poprawy sprawności fizycznej.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży)
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zapalną chorobą jelit. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego najpierw podaje się inne leki. Jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki, w celu leczenia choroby zostanie mu podany lek GOBIVAZ.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest chorobą zapalną wywołującą bóle stawów i obrzęki u dzieci. U pacjenta chorego na wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów najpierw stosuje się inne leki. Jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki, w celu leczenia choroby zostanie mu podany lek GOBIVAZ w skojarzeniu z metotreksatem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GOBIVAZ

Kiedy nie stosować leku GOBIVAZ
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na golimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje gruźlica lub inne ciężkie zakażenie.
- jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca.

Przed przyjęciem leku należy przedyskutować z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli pacjent ma wątpliwości czy dotyczy go którykolwiek z wyżej wymienionych punktów.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku GOBIVAZ należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

<u>Zakażenia</u>
Należy natychmiast poinformować lekarza jeśli u pacjenta występują lub wystąpią jakiekolwiek objawy zakażenia podczas leczenia lub po leczeniu lekiem GOBIVAZ. Objawy zakażenia to: gorączka, kaszel, duszność, objawy grypopodobne, biegunka, zranienie, problemy dotyczące zębów

lub uczucie pieczenia podczas oddawania moczu.
- W czasie leczenia lekiem GOBIVAZ może się zwiększyć podatność na zakażenia.
- Zakażenia mogą się szybciej rozwijać i mogą być cięższe. Ponadto, mogą ponownie wystąpić zakażenia, które występowały już wcześniej u pacjenta.

Gruźlica
Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy gruźlicy podczas leczenia lub po leczeniu lekiem GOBIVAZ. Objawy gruźlicy to: uporczywy kaszel, zmniejszenie masy ciała, uczucie zmęczenia, gorączka lub nocne poty.
- U pacjentów leczonych lekiem GOBIVAZ informowano o występowaniu gruźlicy, w rzadkich przypadkach także u pacjentów otrzymujących leczenie z powodu gruźlicy. Lekarz prowadzący wykona badania, aby sprawdzić czy u pacjenta nie występuje gruźlica. Lekarz odnotuje wykonanie tych badań w Karcie Pacjenta.
- Jest bardzo ważne, żeby poinformować lekarza, jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na gruźlicę lub był w bliskim kontakcie z osobą wcześniej chorą lub obecnie chorującą na gruźlicę.
- Jeśli lekarz prowadzący stwierdzi zwiększone ryzyko wystąpienia gruźlicy, pacjent może otrzymać leki przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia lekiem GOBIVAZ.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV)
- Przed przyjęciem leku GOBIVAZ należy poinformować lekarza, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa HBV lub jeśli choruje lub w przeszłości chorował na wirusowe zapalenie wątroby typu B.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent sądzi, że istnieje ryzyko zakażenia wirusem HBV.
- Lekarz powinien zbadać pacjenta w kierunku zakażenia wirusem HBV.
- Leczenie lekami hamującymi czynność układu immunologicznego (lekami blokującymi TNF) takimi jak lek GOBIVAZ może powodować wznowę wirusowego zapalenia wątroby typu B, u pacjentów którzy są nosicielami tego wirusa, co może stanowić zagrożenie dla życia pacjenta w niektórych przypadkach.

Inwazyjne zakażenia grzybicze
Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent mieszkał lub podróżował do miejsc, w których często występują zakażenia wywołane przez określone rodzaje grzybów, które mogą wpływać na płuca lub inne części ciała (o nazwie histoplazmoza, kokcydioidomikoza lub blastomykoza). Jeśli pacjent nie wie, czy takie zakażenia często występują w miejscu, w którym pacjent mieszkał lub podróżował, powinien zapytać lekarza.

<u>Nowotwór i chłoniak</u>
Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta stwierdzono kiedykolwiek chłoniaka (rodzaj nowotworu krwi) lub jakiekolwiek inne nowotwory przed leczeniem lekiem GOBIVAZ.
- Przyjmowanie leku GOBIVAZ lub innych leków blokujących TNF, może zwiększać ryzyko rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu.
- Pacjenci z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów lub inną chorobą zapalną, u których choroba występuje od długiego czasu, mogą być bardziej narażeni na rozwój chłoniaka.
- U dzieci i młodzieży przyjmujących leki blokujące TNF notowano przypadki nowotworów złośliwych, w tym nietypowych nowotworów złośliwych, które w części przypadków prowadziły do śmierci.
- W rzadkich przypadkach u pacjentów stosujących inne leki należące do grupy antagonistów TNF obserwowano rozwój określonej postaci chłoniaka o ciężkim przebiegu zwanego wątrobowo-śledzionowym chłoniakiem T-komórkowym. W większości przypadków występował on u młodzieży lub młodych dorosłych mężczyzn. Ten rodzaj nowotworu zwykle prowadził do zgonu. Niemal wszyscy ci pacjenci przyjmowali również takie leki, jak azatiopryna lub 6-merkaptopuryna. Osoby przyjmujące azatioprynę lub 6-merkaptopurynę razem z lekiem GOBIVAZ powinny poinformować o tym lekarza.
- Jeśli u pacjenta występują bardzo nasilone objawy astmy, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) lub jeśli pacjent jest nałogowym palaczem, może zwiększyć się ryzyko rozwoju raka podczas leczenia lekiem GOBIVAZ. W przypadku ciężkiej, uporczywej astmy, POChP

lub nałogowego palenia tytoniu należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym, czy leczenie lekami blokującymi TNF jest odpowiednie dla pacjenta.
- U niektórych pacjentów leczonych golimumabem obserwowano rozwój pewnego rodzaju nowotworów skóry. Należy powiadomić lekarza w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu jakichkolwiek zmian w wyglądzie skóry lub narośli na skórze.

Niewydolność serca
Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli wystąpią nowe objawy lub ulegną pogorszeniu istniejące objawy niewydolności serca. Objawy niewydolności serca to: duszność lub obrzęk stóp.
- Obserwowano występowanie nowych objawów lub nasilenia istniejących objawów zastoinowej niewydolności serca podczas stosowania leków blokujących TNF, w tym leku GOBIVAZ. Niektórzy z tych pacjentów zmarli.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy łagodnej niewydolności serca podczas leczenia lekiem GOBIVAZ, pozostanie on pod ścisłym nadzorem lekarza prowadzącego.

Choroby układu nerwowego
Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta zostały rozpoznane lub rozwinęły się objawy choroby demielizacyjnej takiej jak stwardnienie rozsiane. Objawami mogą być: zaburzenia widzenia, osłabienie rąk i nóg, drętwienie lub mrowienie jakiejkolwiek części ciała. Lekarz podejmie decyzję czy można zastosować lek GOBIVAZ.

Operacje lub zabiegi stomatologiczne
- Należy poinformować lekarza, jeśli planowana jest operacja lub zabieg stomatologiczny.
- Należy poinformować prowadzącego chirurga lub stomatologa wykonującego zabieg, że pacjent jest leczony lekiem GOBIVAZ, pokazując Kartę Pacjenta.

Choroby autoimmunologiczne
Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią objawy choroby zwanej toczniem. Objawy to: uporczywa wysypka, gorączka, ból stawów i zmęczenie.
- W rzadkich przypadkach, u pacjentów leczonych lekami blokującymi TNF wystąpił toczeń.

Choroby krwi
U niektórych pacjentów organizm może nie wytwarzać wystarczającej liczby komórek krwi, które pomagają organizmowi zwalczać zakażenia lub powodują zatrzymanie krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi gorączka, która nie ustępuje, zasinienie lub częste krwawienia bądź znaczna bladość, należy natychmiast poinformować lekarza, który może zdecydować o zaprzestaniu leczenia.

Przed przyjęciem leku należy przedyskutować z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą, jeśli pacjent ma wątpliwości czy dotyczy go którekolwiek z wyżej wymienionych.

Szczepienia
Należy przedyskutować z lekarzem, jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub ma być szczepiony.
- Nie należy stosować pewnych szczepionek (zawierających żywe drobnoustroje) u pacjenta w trakcie stosowania leku GOBIVAZ.
- Niektóre szczepienia mogą powodować zakażenia. Dzieci kobiet przyjmujących lek GOBIVAZ podczas ciąży mogą być w grupie zwiększonego ryzyka takiego zakażenia przez okres do około 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki przez kobietę podczas ciąży. Pacjentka powinna poinformować lekarza pediatrę oraz pozostałych pracowników służby zdrowia o przyjmowaniu leku GOBIVAZ, aby lekarz mógł zdecydować o terminie podania szczepionek dziecku.

Należy porozmawiać z lekarzem dziecka na temat szczepień dziecka. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku GOBIVAZ dziecko powinno mieć wykonane wszystkie szczepienia ochronne.

Czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym
Osoby, u których niedawno przeprowadzono leczenie z użyciem czynnika zakaźnego o zastosowaniu

terapeutycznym (na przykład szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej) lub planuje się takie leczenie, powinny omówić tę kwestię z lekarzem.

Reakcje alergiczne
W razie wystąpienia objawów reakcji alergicznych po leczeniu lekiem GOBIVAZ należy natychmiast poinformować lekarza. Objawami reakcji alergicznych mogą być: obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, który może powodować trudności w przełykaniu lub oddychaniu; wysypka na skórze, pokrzywka, obrzęk dłoni, stóp lub wokół kostek.
- Niektóre z tych reakcji mogą być poważne lub, w rzadszych przypadkach, zagrażające życiu.
- Niektóre z tych reakcji wystąpiły po pierwszym podaniu leku GOBIVAZ.

Dzieci
Nie zaleca się podawania leku GOBIVAZ dzieciom w wieku poniżej 2 lat w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, ponieważ nie badano leku w tych grupach wiekowych.

GOBIVAZ a inne leki
- Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym o jakichkolwiek innych lekach stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, czy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
- Nie należy stosować leku GOBIVAZ jednocześnie z lekami zawierającymi jako substancje czynne anakinrę lub abatacept. Leki te stosowane są w leczeniu chorób reumatycznych.
- Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu wszystkich leków, które wpływają na układ immunologiczny.
- Nie należy przyjmować niektórych szczepionek zawierających żywe drobnoustroje podczas stosowania leku GOBIVAZ.

Przed przyjęciem leku należy przedyskutować z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjent ma wątpliwości, czy dotyczy go którekolwiek z wyżej wymienionych ostrzeżeń.

Ciąża i karmienie piersią
Należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku GOBIVAZ, jeśli:
- Pacjentka jest w ciąży lub planuje ciążę podczas stosowania leku GOBIVAZ. Istnieją ograniczone informacje na temat wpływu leku na ciążę. Należy unikać zajścia w ciążę stosując odpowiednią antykoncepcję podczas leczenia lekiem GOBIVAZ i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatnim wstrzyknięciu leku GOBIVAZ. Lek GOBIVAZ należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.
- Nie należy karmić piersią przez co najmniej 6 miesięcy po ostatnim leczeniu lekiem GOBIVAZ. Należy przerwać karmienie piersią, jeśli pacjentka ma być leczona lekiem GOBIVAZ.
- Dzieci urodzone przez kobiety przyjmujące lek GOBIVAZ podczas ciąży mogą być w grupie zwiększonego ryzyka zakażenia. Pacjentka powinna poinformować lekarza pediatrę oraz pozostałych pracowników służby zdrowia o przyjmowaniu leku GOBIVAZ przed podaniem dziecku jakiejkolwiek szczepionki (dodatkowe informacje, patrz punkt dotyczący szczepień).

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
GOBIVAZ wywiera niewielki wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i posługiwanie się narzędziami oraz obsługę maszyn. Jednak po przyjęciu leku GOBIVAZ mogą wystąpić zawroty głowy. Jeśli wystąpią takie objawy nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek GOBIVAZ zawiera sorbitol
Nietolerancja sorbitolu

Lek ten zawiera 20,5 mg sorbitolu (E420) w każdej ampułko-strzykawce.

3. Jak stosować lek GOBIVAZ

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile leku GOBIVAZ jest podawane
Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa, w tym zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych:
- Zalecana dawka to 50 mg (zawartość 1 ampułko-strzykawki) podawana raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.
- Pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem czwartej dawki. Lekarz zadecyduje o konieczności kontynuacji leczenia lekiem GOBIVAZ.
    - Jeśli pacjent waży więcej niż 100 kg dawka może zostać zwiększona do 100 mg (zawartość 2 ampułko-strzykawek) i podawana będzie raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów:
- U pacjentów o masie ciała co najmniej 40 kg zalecana dawka to 50 mg podawana raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.
- Należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem czwartej dawki leku. Lekarz zadecyduje o konieczności kontynuacji leczenia lekiem GOBIVAZ.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych
- W tabeli poniżej przedstawiono zwykły schemat stosowania tego leku.

Leczenie początkowe	Dawka początkowa wynosi 200 mg (zawartość 4 ampułko-strzykawek), a po 2 tygodniach podaje się dawkę 100 mg (zawartość 2 ampułko-strzykawek).
Leczenie podtrzymujące	• U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 80 kg podaje się 50 mg (zawartość 1 ampułko-strzykawki) 4 tygodnie po ostatniej dawce, a później raz na 4 tygodnie. Lekarz może przepisać lek w dawce 100 mg (zawartość 2 ampułko-strzykawek) w zależności od skuteczności leczenia lekiem GOBIVAZ. • U pacjentów o masie ciała 80 kg i większej podaje się 100 mg (zawartość 2 ampułko-strzykawek) 4 tygodnie po ostatniej dawce, a później raz na 4 tygodnie.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci w wieku co najmniej 2 lata i o masie ciała co najmniej 15 kg:
- Poniższa tabela przedstawia typowe sposoby stosowania tego leku.

Leczenie początkowe	• U pacjentów o masie ciała co najmniej 15 kg, ale poniżej 40 kg, dawka początkowa wynosi 100 mg (zawartość 2 ampułko-strzykawek), a po 2 tygodniach należy podać dawkę 50 mg (zawartość 1 ampułko-strzykawki). • U pacjentów o masie ciała powyżej 40 kg dawka początkowa wynosi 200 mg (zawartość 4 ampułko-strzykawek), a po 2 tygodniach należy podać dawkę 100 mg (zawartość 2 ampułko-strzykawek).
Leczenie podtrzymujące	• U pacjentów o masie ciała co najmniej 15 kg, ale poniżej 40 kg, 50 mg (zawartość 1 ampułko-strzykawki) 4 tygodnie po ostatnim podaniu leku, a następnie co 4 tygodnie.

	• U pacjentów o masie ciała co najmniej 40 kg, ale poniżej 80 kg, 100 mg (zawartość 2 ampułko-strzykawek) 4 tygodnie po ostatnim podaniu leku, a następnie co 4 tygodnie. • U pacjentów o masie ciała 80 kg lub większej, 100 mg (zawartość 2 ampułko-strzykawek) 4 tygodnie po ostatnim podaniu leku, a następnie co 4 tygodnie.

Lekarz poinformuje o prawidłowej dawce leku.

Jak GOBIVAZ jest podawany
- Lek GOBIVAZ wstrzykuje się podskórnie.
- Na początku leczenia lekarz lub pielęgniarka może wstrzyknąć lek GOBIVAZ. Jednak pacjent oraz lekarz mogą zdecydować, że pacjent sam będzie podawał sobie lek. W takim przypadku pacjent zostanie przeszkolony jak ma prawidłowo wstrzykiwać lek.

Pacjent powinien poradzić się lekarza w przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących stosowania leku przez samego pacjenta. Szczegółowa „Instrukcja stosowania" znajduje się na końcu tej ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GOBIVAZ
W przypadku gdy pacjent sam zastosował lub otrzymał zbyt dużą dawkę leku (przez wstrzyknięcie zbyt dużej dawki jednorazowo lub przez zbyt częste podanie), powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy wziąć opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest puste oraz tę ulotkę ze sobą.

Pominięcie zastosowania leku GOBIVAZ
Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie w zaplanowanym terminie, powinien wstrzyknąć pominiętą dawkę, gdy tylko sobie przypomni.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Kiedy wstrzyknąć następną dawkę:
- Jeśli pacjent spóźnił się o mniej niż 2 tygodnie, należy natychmiast wstrzyknąć pominiętą dawkę i należy pozostać przy zaplanowanym schemacie podawania.
- Jeśli pacjent spóźnił się o więcej niż 2 tygodnie, należy natychmiast wstrzyknąć pominiętą dawkę, zaś pacjent powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, aby dowiedzieć się kiedy ma wziąć następną dawkę.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie stosowania leku GOBIVAZ
Jeśli pacjent rozważa przerwanie stosowania leku GOBIVAZ powinien najpierw skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. U niektórych pacjentów działania niepożądane mogą być poważne i wymagać leczenia. Ryzyko wystąpienia niektórych działań niepożądanych jest większe podczas przyjmowania dawki 100 mg, w porównaniu do dawki 50 mg. Działania niepożądane mogą również występować przez kilka miesięcy po ostatnim wstrzyknięciu leku.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych leku GOBIVAZ:

- **reakcje alergiczne, które mogą być poważne lub rzadko kiedy mogą zagrażać życiu (rzadko).** Objawami reakcji alergicznej mogą być: obrzęk twarzy, warg, obrzęk jamy ustnej lub gardła, który może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu, wysypka skórna, pokrzywka, obrzęk dłoni, stóp lub kostek. Niektóre z tych działań niepożądanych występują po pierwszym podaniu leku GOBIVAZ.
- **poważne zakażenia (w tym gruźlica, zakażenia bakteryjne, w tym poważne zakażenia krwi i zapalenie płuc, ciężkie zakażenia grzybicze i inne zakażenia oportunistyczne) (często).** Objawami zakażenia mogą być: gorączka, uczucie zmęczenia, (uporczywy) kaszel, duszność, objawy grypopodobne, zmniejszenie masy ciała, nocne poty, biegunka, zranienia, problemy dotyczące zębów lub pieczenie podczas oddawania moczu.
- **nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B, w przypadku obecnego leczenia lub leczenia w przeszłości (rzadko).** Objawami mogą być: zażółcenie skóry lub oczu, zabarwienie moczu na kolor ciemnobrązowy lub bóle po prawej stronie w górnej części nadbrzusza, gorączka, nudności, wymioty oraz uczucie dużego zmęczenia.
- **choroby układu nerwowego, takie jak stwardnienie rozsiane (rzadko).** Objawami chorób układu nerwowego mogą być: zmiany widzenia, osłabienie rąk i nóg, drętwienie lub mrowienie różnych części ciała.
- **nowotwór węzłów chłonnych (chłoniak) (rzadko).** Objawami chłoniaka mogą być: obrzęk węzłów chłonnych, zmniejszenie masy ciała lub gorączka.
- **niewydolność serca (rzadko).** Objawami niewydolności serca mogą być: duszności lub obrzęk stóp.
- **objawy chorób układu odpornościowego zwanych:**
  - **toczniem (rzadko).** Objawami mogą być: ból stawów albo wysypka na policzkach lub ramionach, która jest wrażliwa na słońce.
  - **sarkoidozą (rzadko).** Objawami mogą być: uporczywy kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, zmniejszenie masy ciała, wysypki skórne i zaburzenia widzenia.
- **obrzęk małych naczyń krwionośnych (choroba naczyń) (rzadko).** Objawami mogą być: gorączka, ból głowy, zmniejszenie masy ciała, poty nocne, wysypka oraz problemy związane z układem nerwowym, takie jak uczucie drętwienia i mrowienia.
- **rak skóry (niezbyt często).** Objawami raka skóry mogą być: zmiany w wyglądzie skóry lub zmiany rozrostowe skóry.
- **choroby krwi (często).** Objawami chorób krwi mogą być: nieustępująca gorączka, bardzo łatwo występujące siniaki lub krwawienia oraz bladość.
- **rak krwi (białaczka) (rzadko)**. Objawami białaczki mogą być: gorączka, uczucie zmęczenia, częste zakażenia, łatwo występujące siniaki i poty nocne.

Jeżeli wystąpią jakiekolwiek z powyższych objawów należy niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

Obserwowano następujące dodatkowe działania niepożądane po podaniu leku GOBIVAZ:
Bardzo częste działania niepożądane (występujące u więcej niż 1 na 10 pacjentów):
- Zakażenie górnych dróg oddechowych, ból gardła lub chrypka, katar

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):
- Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) widoczne w wynikach badań laboratoryjnych krwi
- Zawroty głowy
- Bóle głowy
- Uczucie zdrętwienia lub mrowienia
- Powierzchniowe zakażenia grzybicze
- Ropień
- Zakażenia bakteryjne (na przykład zapalenie tkanki łącznej)
- Mała liczba krwinek czerwonych
- Mała liczba krwinek białych

- Dodatni wynik badania krwi na toczeń
- Reakcje alergiczne
- Niestrawność
- Bóle brzucha
- Nudności
- Grypa
- Zapalenie oskrzeli
- Zapalenie zatok
- Opryszczka
- Wysokie ciśnienie krwi
- Gorączka
- Astma, duszność, świszczący oddech
- Zaburzenia żołądka i jelit, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka i jelita grubego, które może spowodować gorączkę
- Bolesność i owrzodzenie jamy ustnej
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym zaczerwienienie, stwardnienie, ból, siniaki, świąd, mrowienie i podrażnienie)
- Wypadanie włosów
- Wysypka i swędzenie skóry
- Trudności z zasypianiem
- Depresja
- Osłabienie
- Złamania kości
- Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):
- Zakażenie nerek
- Nowotwory, w tym rak skóry i nienowotworowe rozrosty lub guzy, w tym znamiona skórne
- Pęcherze skórne
- Ciężkie uogólnione zakażenie całego organizmu (posocznica), czasami z towarzyszącym obniżeniem ciśnienia krwi (wstrząs septyczny)
- Łuszczyca (w tym łuszczyca dłoni i (lub) podeszw i (lub) łuszczyca w postaci pęcherzy skórnych)
- Mała liczba płytek krwi
- Jednocześnie występująca mała liczba płytek krwi, krwinek czerwonych i białych
- Zaburzenia dotyczące tarczycy
- Zwiększenie stężenia cukru we krwi
- Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi
- Zaburzenia równowagi
- Zaburzenia widzenia
- Stan zapalny gałki ocznej (zapalenie spojówek)
- Alergia oka
- Uczucie nieregularnego rytmu serca
- Zwężenie naczyń krwionośnych serca
- Zakrzepy krwi
- Uderzenia gorąca
- Zaparcia
- Przewlekły stan zapalny płuc
- Kwaśne odbijanie się
- Kamienie żółciowe
- Zaburzenia dotyczące wątroby
- Zaburzenia piersi
- Zaburzenia menstruacji

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów):
- Niezdolność szpiku kostnego do wytwarzania komórek krwi
- Znacznie zmniejszona liczba krwinek białych
- Zakażenie stawów lub tkanek wokół nich
- Utrudnione gojenie ran
- Zapalenie naczyń krwionośnych narządów wewnętrznych
- Białaczka
- Czerniak (rodzaj nowotworu skóry)
- Rak z komórek Merkla (rodzaj nowotworu skóry)
- Reakcje liszajowate [swędząca, czerwonawo-fioletowa wysypka i (lub) nitkowate biało-szare linie na błonach śluzowych]
- Łuskowata, łuszcząca się skóra
- Zaburzenia immunologiczne, które mogą dotyczyć płuc, skóry i węzłów chłonnych (najczęściej występujące jako sarkoidoza)
- Ból i przebarwienia palców u nóg lub rąk
- Zaburzenia smaku
- Zaburzenia dotyczące pęcherza moczowego
- Zaburzenia dotyczące nerek
- Zapalenie naczyń krwionośnych skóry powodujące wysypkę

Działania niepożądane, których częstość jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- Rzadki nowotwór krwi występujący przeważnie u młodych osób (wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy)
- Mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych
- Nasilenie objawów choroby zwanej zapaleniem skórno-mięśniowym (objawiającej się wysypką skórną z jednoczesnym osłabieniem mięśni)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek GOBIVAZ

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku tekturowym po napisie „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
- Ampułko-strzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Lek ten można także przechowywać poza lodówką w temperaturze maksymalnie do 25°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 30 dni, ale nieprzekraczający pierwotnego terminu ważności nadrukowanego na opakowaniu. Nowy termin ważności, w tym dzień/miesiąc/rok, należy zapisać na opakowaniu (nie dłużej niż 30 dni od wyjęcia leku z lodówki). Tego leku nie należy ponownie umieszczać w lodówce, jeśli osiągnął temperaturę pokojową. Lek ten należy wyrzucić, jeśli nie zostanie wykorzystany przed upływem nowego terminu ważności lub terminu ważności nadrukowanego na opakowaniu, zależnie od tego, co nastąpi wcześniej.
- Nie należy stosować ampułko-strzykawki jeśli roztwór nie jest klarowny do lekko opalizującego, jest mętny lub zawiera obce cząstki.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy

zapytać lekarza lub farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek GOBIVAZ
Substancją czynną leku jest golimumab. Jedna ampułko-strzykawka 0,5 ml zawiera 50 mg golimumabu.
Pozostałe składniki to sorbitol (E420), L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, poloksamer 188 i woda do wstrzykiwań. Więcej informacji na temat sorbitolu (E420), patrz punkt 2.

Jak wygląda lek GOBIVAZ i co zawiera opakowanie
Lek GOBIVAZ jest dostarczany w postaci roztworu do wstrzykiwań w jednorazowych ampułko-strzykawkach. Lek GOBIVAZ jest dostępny w opakowaniach zawierających jedną ampułko-strzykawkę oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 3 (3 opakowania po 1) ampułko-strzykawki. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Roztwór jest klarowny lub lekko opalizujący (z połyskiem perłowym), bezbarwny do jasnożółtego, może zawierać niewielką ilość małych przezroczystych lub białych cząstek białka. Nie należy stosować leku GOBIVAZ jeśli kolor roztworu jest zmieniony, roztwór jest mętny lub jeśli znajdują się w nim widoczne obce cząstki.

Podmiot odpowiedzialny
Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Irlandia

Wytwórca
Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki

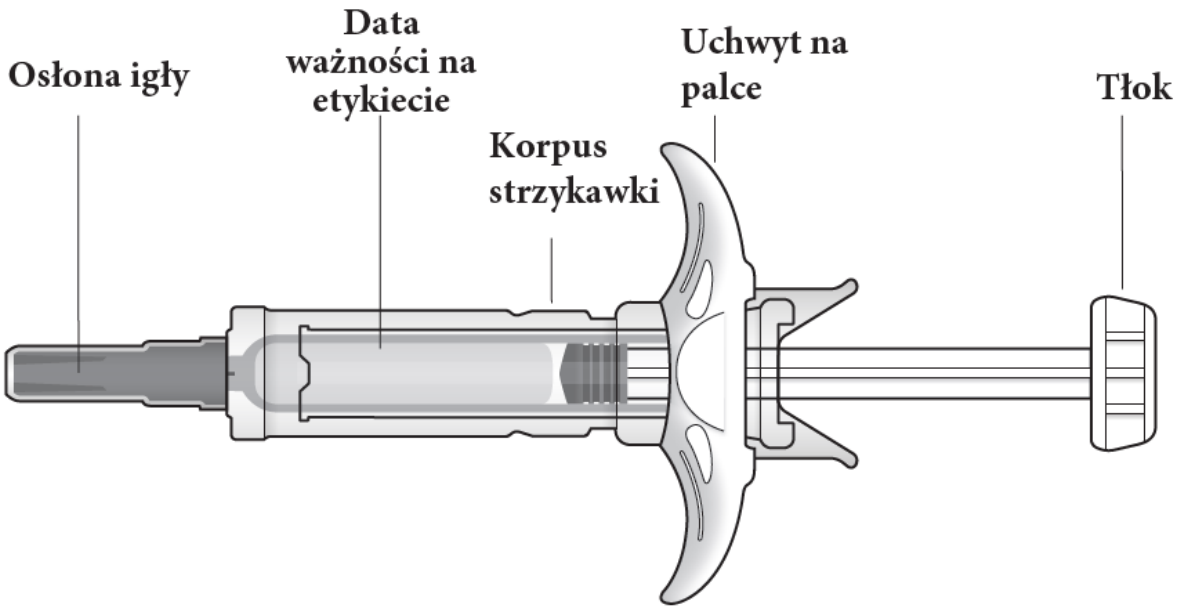
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

INSTRUKCJA STOSOWANIA

Jeśli pacjent zamierza samodzielnie wstrzykiwać lek GOBIVAZ, musi zostać przeszkolony przez lekarza lub pielęgniarkę w zakresie samodzielnego przygotowania wstrzyknięcia oraz jego wykonania. Jeśli pacjent nie został przeszkolony, powinien skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, aby umówić się na szkolenie.

Spis treści instrukcji:
1. Przygotowanie do użycia ampułko-strzykawki
2. Wybór i przygotowanie miejsca do wstrzyknięcia
3. Wstrzykiwanie leku
4. Po wstrzyknięciu

Na poniższym diagramie (patrz rysunek 1) pokazana jest ampułko-strzykawka.



Rysunek 1

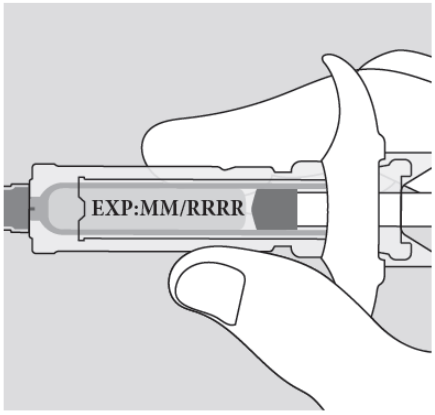
1. Przygotowanie do użycia ampułko-strzykawki

Należy trzymać trzon ampułko-strzykawki
- Nie należy trzymać za główkę tłoka, tłok, skrzydełka osłony igły lub osłonę na igłę.
- W żadnym wypadku nie należy odciągać tłoka.
- Nie wstrząsać ampułko-strzykawką.
- Nie należy usuwać osłony na igłę z ampułko-strzykawki zanim pacjent nie zostanie poinstruowany aby tak zrobić.

Sprawdzić liczbę ampułko-strzykawek
Sprawdzić ampułko-strzykawki, aby upewnić się, że:
- liczba ampułko-strzykawek, a także moc produktu jest właściwa
  - jeśli dawka wynosi 50 mg, należy przygotować jedną ampułko-strzykawkę zawierającą dawkę 50 mg.
  - jeśli dawka wynosi 100 mg, należy przygotować dwie ampułko-strzykawki zawierające dawkę 50 mg każda i konieczne będzie wykonanie dwóch wstrzyknięć. Lek należy wstrzyknąć w dwóch różnych miejscach (np. w prawe udo i w lewe udo) wykonując wstrzyknięcia jedno po drugim.
  - Jeśli dawka wynosi 200 mg, należy przygotować cztery ampułko-strzykawki zawierające dawkę 50 mg każda i konieczne będzie wykonanie czterech wstrzyknięć. Lek należy wstrzyknąć w różnych miejscach wykonując wstrzyknięcia jedno po drugim.

Sprawdzić termin ważności (patrz rysunek 2):

- Należy sprawdzić termin ważności nadrukowany lub zapisany na pudełku i blistrze.
- Należy sprawdzić termin ważności (zamieszczony po „EXP") na etykiecie na trzonie ampułko-strzykawki.
- Ampułko-strzykawki nie należy stosować po upływie terminu ważności. Nadrukowany termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca. W celu uzyskania pomocy należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.



Rysunek 2

Poczekać 30 minut, aby ampułko-strzykawka osiągnęła temperaturę pokojową

- W celu zapewnienia właściwego wstrzyknięcia należy pozostawić ampułko-strzykawkę bez pudełka tekturowego w temperaturze pokojowej przez 30 minut, w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Nie należy ogrzewać ampułko-strzykawki w żaden inny sposób (na przykład nie należy ogrzewać w mikrofalówce lub w ciepłej wodzie).
Nie należy usuwać osłonki igły ampułko-strzykawki w czasie, gdy jest pozostawiony aby osiągnąć temperaturę pokojową.

Przygotować pozostały sprzęt

W czasie oczekiwania można przygotować pozostały sprzęt, w tym gaziki nasączone alkoholem, waciki lub gaziki i pojemnik na odpadki.

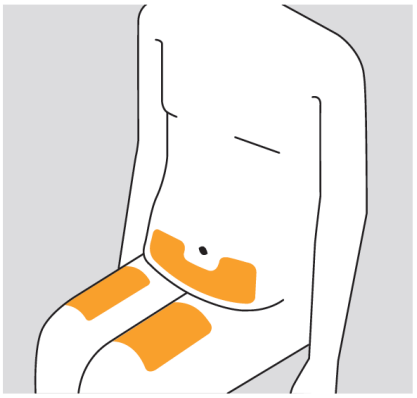
Sprawdzić płyn w ampułko-strzykawce

- Należy trzymać ampułko-strzykawkę za trzon z zakrytą igłą skierowaną w dół.
- Przez okienko do odczytu ampułko-strzykawki sprawdzić, czy płyn w ampułko-strzykawce jest przejrzysty lub lekko opalizujący (o perłowym połysku) i bezbarwny lub jasnożółty. Roztwór można zastosować również, jeżeli zawiera kilka półprzezroczystych lub białych cząstek białka.
- Jeśli nie można sprawdzić płynu przez okienko do odczytu, należy trzymać ampułko-strzykawkę za trzon i obrócić osłonę igły, aby płyn był widoczny przez okienko odczytu (patrz Rysunek 2).

Nie należy stosować ampułko-strzykawki, jeśli płyn ma niewłaściwy kolor, jest mętny lub zawiera większe cząstki. W takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

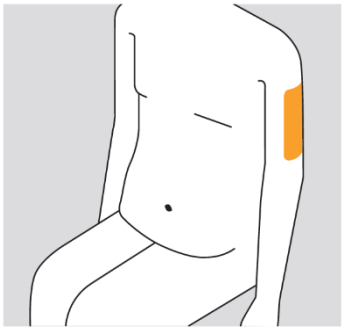
2. Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia (patrz Rysunek 3)

- Zazwyczaj lek wstrzykuje się w przednią, środkową część uda.
- Lek można również podać w brzuch poniżej linii pępka, z pominięciem obszaru leżącego dokładnie pomiędzy pępkiem i około 5 cm poniżej niego.
- Nie wstrzykiwać w miejscu, gdzie skóra jest wrażliwa, zasiniona, zaczerwieniona, szorstka, twarda lub gdzie występują blizny lub zadrapania.
- Jeśli potrzebnych jest więcej wstrzyknięć, należy podać je w różne części ciała.



Rysunek 3

Wybór miejsca wstrzyknięcia przez opiekuna (patrz Rysunek 4)
- Jeśli opiekun wstrzykuje lek, można również wybrać miejsce na zewnętrznej stronie ramienia.
- Lek może zostać wstrzyknięty w wymienione miejsca niezależnie od budowy i rozmiarów ciała.



Rysunek 4

Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia
- Umyć dokładnie ręce ciepłą wodą z mydłem.
- Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.
- Należy poczekać aż skóra sama wyschnie, nie należy wachlować lub dmuchać na oczyszczone miejsce wstrzyknięcia.

Nie należy dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

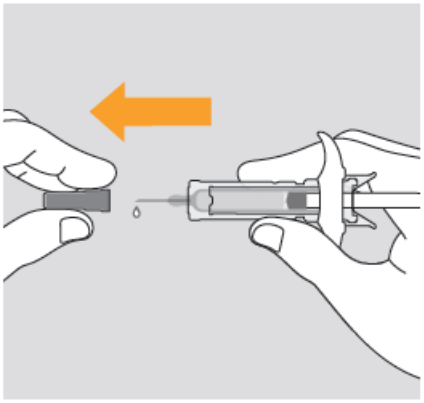
3. Wstrzykiwanie leku

Nie należy zdejmować osłony igły, zanim pacjent nie przygotuje się do wstrzyknięcia. Lek powinien zostać wstrzyknięty w ciągu 5 minut od zdjęcia osłony igły.

Nie należy dotykać tłoka podczas zdejmowania osłony igły.

Usunąć osłonę igły (patrz Rysunek 5)
- Kiedy pacjent jest przygotowany do wstrzyknięcia, przytrzymać trzon ampułko-strzykawki jedną ręką.
- Odciągnąć prosto osłonę igły i wyrzucić po wykonaniu wstrzyknięcia. Nie dotykać tłoka podczas wykonywania tej czynności.
- Może być widoczny pęcherzyk powietrza w strzykawce lub kropla na końcu. Są to prawidłowe zjawiska i nie ma konieczności ich usuwania.
- Szybko wstrzyknąć dawkę po usunięciu osłony igły.

Nie należy dotykać igły ani pozwalać, żeby igła dotykała jakiejkolwiek powierzchni.
Nie należy używać ampułko-strzykawki, jeśli została upuszczona bez osłony igły. W takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.



Rysunek 5

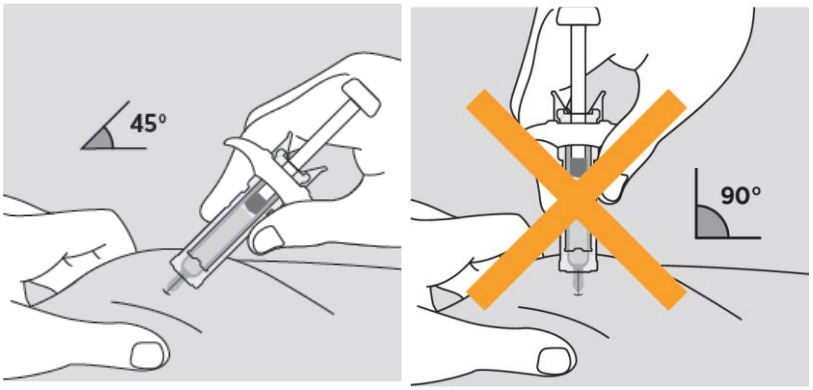
Pozycja ampułko-strzykawki podczas wstrzykiwania

- Należy chwycić ampułko-strzykawkę w dłoń palcem środkowym i wskazującym i położyć kciuk na główce tłoka, drugą ręką delikatnie uchwycić oczyszczony obszar skóry. Mocno przytrzymać.

Nigdy nie odciągać tłoka.

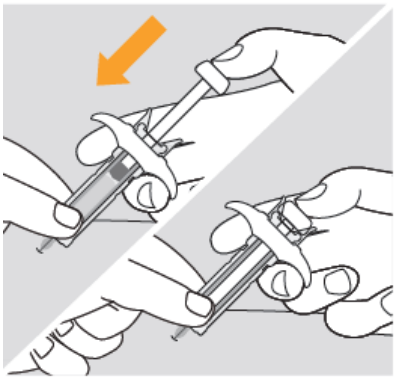
Wstrzyknięcie leku

- Umieścić igłę pod kątem około 45° w stosunku do uchwyconej skóry. Jednym szybkim ruchem wbić igłę w skórę, tyle ile można (patrz Rysunek 6).



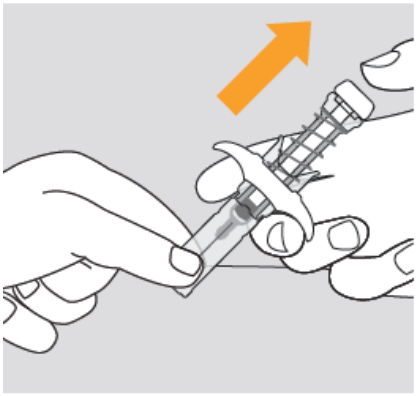
Rysunek 6

- Zwolnić fałd skóry i zmienić położenie dłoni. Wolną ręką chwycić za korpus ampułko-strzykawki. Umieść kciuk na tłoku i nacisnąć go do oporu (patrz Rysunek 7).



Rysunek 7

- Zmniejszyć nacisk na tłok, osłona zabezpieczająca zakryje igłę i zablokuje się w miejscu, usuwając igłę ze skóry (patrz Rysunek 8).



Rysunek 8

4. Po wstrzyknięciu

Użyć wacika lub gazika

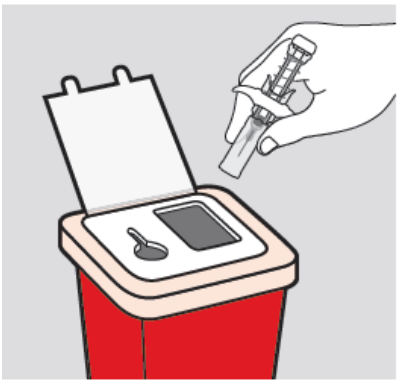
- Może pojawić się niewielka ilość krwi lub płynu w miejscu wstrzyknięcia. To jest normalne.
- Przez 10 sekund można przyciskać wacik lub gazik w miejscu wstrzyknięcia.
- Jeśli jest to konieczne, można przylepić plaster w miejscu wstrzyknięcia.
- Nie należy pocierać skóry.

Wyrzucić ampułko-strzykawkę (patrz Rysunek 9)

- Ampułko-strzykawkę należy wyrzucić do pojemnika na odpadki. Należy upewnić się, że usuwając te odpady postępuje się zgodnie z instrukcją lekarza lub pielęgniarki.

Nie należy próbować zakładać ponownie osłony na igłę.
Dla własnego bezpieczeństwa i bezpieczeństwa innych, nigdy nie należy używać ponownie ampułko-strzykawki.

Jeśli pacjent uważa, że coś zostało źle zrobione w czasie wstrzyknięcia lub jeśli ma wątpliwości powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.



Rysunek 9

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

GOBIVAZ 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
golimumab

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Pacjent otrzyma od lekarza prowadzącego Kartę Pacjenta zawierającą ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania, o których należy wiedzieć przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek GOBIVAZ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GOBIVAZ
3. Jak stosować lek GOBIVAZ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GOBIVAZ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek GOBIVAZ i w jakim celu się go stosuje

GOBIVAZ zawiera substancję czynną o nazwie golimumab.

GOBIVAZ należy do grupy leków zwanych „lekami blokującymi TNF". Lek GOBIVAZ jest stosowany **u osób dorosłych** w następujących chorobach zapalnych:
- Reumatoidalnym zapaleniu stawów
- Łuszczycowym zapaleniu stawów
- Spondyloartropatii osiowej, w tym w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa oraz osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych
- Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego

Lek GOBIVAZ działa przez hamowanie czynności białka zwanego „czynnikiem martwicy nowotworu alfa" (TNF-α). Białko to bierze udział w procesach zapalnych organizmu, hamując je można zmniejszyć zapalenie występujące w organizmie.

Reumatoidalne zapalenie stawów
Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. W przypadku czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów najpierw podaje się inne leki. Jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki, zostanie mu podany lek GOBIVAZ, który pacjent otrzyma w skojarzeniu z innym lekiem zwanym metotreksatem, w celu:
- złagodzenia objawów choroby,
- spowolnienia zniszczeń kości i stawów,

- poprawy sprawności fizycznej.

Łuszczycowe zapalenie stawów
Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapalną chorobą stawów, zwykle związaną z łuszczycą, która jest stanem zapalnym skóry. W przypadku aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów najpierw podaje się inne leki. Jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki, zostanie mu podany lek GOBIVAZ, w celu:
- złagodzenia objawów choroby,
- spowolnienia postępującego uszkodzenia kości i stawów,
- poprawy sprawności fizycznej.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych są zapalnymi chorobami kręgosłupa. W przypadku zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych najpierw podaje się inne leki. Jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki zostanie mu podany lek GOBIVAZ, w celu:
- złagodzenia objawów choroby,
- poprawy sprawności fizycznej.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zapalną chorobą jelit. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego najpierw podaje się inne leki. Jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki, w celu leczenia choroby zostanie mu podany lek GOBIVAZ.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GOBIVAZ

Kiedy nie stosować leku GOBIVAZ
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na golimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje gruźlica lub inne ciężkie zakażenie.
- jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca.

Przed przyjęciem leku należy przedyskutować z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli pacjent ma wątpliwości czy dotyczy go którykolwiek z wyżej wymienionych punktów.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku GOBIVAZ należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

<u>Zakażenia</u>
Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują lub wystąpią jakiekolwiek objawy zakażenia podczas leczenia lub po leczeniu lekiem GOBIVAZ. Objawy zakażenia to: gorączka, kaszel, duszność, objawy grypopodobne, biegunka, zranienie, problemy dotyczące zębów lub uczucie pieczenia podczas oddawania moczu.
- W czasie leczenia lekiem GOBIVAZ może się zwiększyć podatność na zakażenia.
- Zakażenia mogą się szybciej rozwijać i mogą być cięższe. Ponadto, mogą ponownie wystąpić zakażenia, które występowały już wcześniej u pacjenta.

Gruźlica
Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy gruźlicy podczas leczenia lub po leczeniu lekiem GOBIVAZ. Objawy gruźlicy to: uporczywy kaszel, zmniejszenie masy ciała, uczucie zmęczenia, gorączka lub nocne poty.
- U pacjentów leczonych lekiem GOBIVAZ informowano o występowaniu gruźlicy, w rzadkich przypadkach także u pacjentów otrzymujących leczenie z powodu gruźlicy. Lekarz prowadzący

wykona badania, aby sprawdzić czy u pacjenta nie występuje gruźlica. Lekarz prowadzący odnotuje wykonanie tych badań w Karcie Pacjenta.
- Jest bardzo ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na gruźlicę lub był w bliskim kontakcie z osobą wcześniej chorą lub obecnie chorującą na gruźlicę.
- Jeśli lekarz prowadzący stwierdzi zwiększone ryzyko wystąpienia gruźlicy, pacjent może otrzymać leki przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia lekiem GOBIVAZ.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV)
- Przed przyjęciem leku GOBIVAZ należy poinformować lekarza, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa HBV lub jeśli choruje lub w przeszłości chorował na wirusowe zapalenie wątroby typu B.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent sądzi, że istnieje ryzyko zakażenia wirusem HBV.
- Lekarz powinien zbadać pacjenta w kierunku zakażenia wirusem HBV.
- Leczenie lekami hamującymi czynność układu immunologicznego (lekami blokującymi TNF) takimi jak lek GOBIVAZ może powodować wznowę wirusowego zapalenia wątroby typu B, u pacjentów którzy są nosicielami tego wirusa, co może stanowić zagrożenie dla życia pacjenta w niektórych przypadkach.

Inwazyjne zakażenia grzybicze
Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent mieszkał lub podróżował do miejsc, w których często występują zakażenia wywołane przez określone rodzaje grzybów, które mogą wpływać na płuca lub inne części ciała (o nazwie histoplazmoza, kokcydioidomikoza lub blastomykoza). Jeśli pacjent nie wie, czy takie zakażenia często występują w miejscu, w którym pacjent mieszkał lub podróżował, powinien zapytać lekarza.

Nowotwór i chłoniak
Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta stwierdzono kiedykolwiek chłoniaka (rodzaj nowotworu krwi) lub jakiekolwiek inne nowotwory przed leczeniem lekiem GOBIVAZ.
- Przyjmowanie leku GOBIVAZ lub innych leków blokujących TNF, może zwiększać ryzyko rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu.
- Pacjenci z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów lub inną chorobą zapalną, u których choroba występuje od długiego czasu, mogą być bardziej narażeni na rozwój chłoniaka.
- U dzieci i młodzieży przyjmujących leki blokujące TNF notowano przypadki nowotworów złośliwych, w tym nietypowych nowotworów złośliwych, które w części przypadków prowadziły do śmierci.
- W rzadkich przypadkach u pacjentów stosujących inne leki należące do grupy antagonistów TNF obserwowano rozwój określonej postaci chłoniaka o ciężkim przebiegu zwanego wątrobowo-śledzionowym chłoniakiem T-komórkowym. W większości przypadków występował on u młodzieży lub młodych dorosłych mężczyzn. Ten rodzaj nowotworu zwykle prowadził do zgonu. Niemal wszyscy ci pacjenci przyjmowali również takie leki, jak azatiopryna lub 6-merkaptopuryna.

Osoby przyjmujące azatioprynę lub 6-merkaptopurynę razem z lekiem GOBIVAZ powinny poinformować o tym lekarza.
- Jeśli u pacjenta występują bardzo nasilone objawy astmy, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) lub jeśli pacjent jest nałogowym palaczem, może zwiększyć się ryzyko rozwoju raka podczas leczenia lekiem GOBIVAZ. W przypadku ciężkiej, uporczywej astmy, POChP lub nałogowego palenia tytoniu należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym, czy leczenie lekami blokującymi TNF jest odpowiednie dla pacjenta.
- U niektórych pacjentów leczonych golimumabem obserwowano rozwój pewnego rodzaju nowotworów skóry. Należy powiadomić lekarza w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu jakichkolwiek zmian w wyglądzie skóry lub narośli na skórze.

Niewydolność serca
Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli wystąpią nowe objawy lub ulegną pogorszeniu istniejące objawy niewydolności serca. Objawami niewydolności serca to: duszność lub

obrzęk stóp.
- Obserwowano występowanie nowych objawów lub nasilenia istniejących objawów zastoinowej niewydolności serca podczas stosowania leków blokujących TNF, w tym leku GOBIVAZ. Niektórzy z tych pacjentów zmarli.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy łagodnej niewydolności serca podczas leczenia lekiem GOBIVAZ, pozostanie on pod ścisłym nadzorem lekarza prowadzącego.

Choroby układu nerwowego
Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta zostały rozpoznane lub rozwinęły się objawy choroby demielizacyjnej takiej jak stwardnienie rozsiane. Objawami mogą być: zaburzenia widzenia, osłabienie rąk i nóg, drętwienie lub mrowienie jakiejkolwiek części ciała. Lekarz podejmie decyzję czy można zastosować lek GOBIVAZ.

Operacje lub zabiegi stomatologiczne
- Należy poinformować lekarza, jeśli planowana jest operacja lub zabieg stomatologiczny.
- Należy poinformować chirurga lub stomatologa wykonującego zabieg, że pacjent jest leczony lekiem GOBIVAZ, pokazując Kartę Pacjenta.

Choroby autoimmunologiczne
Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią objawy choroby zwanej toczniem. Objawy to: uporczywa wysypka, gorączka, ból stawów i zmęczenie.
- W rzadkich przypadkach, u pacjentów leczonych lekami blokującymi TNF wystąpił toczeń.

Choroby krwi
U niektórych pacjentów organizm może nie wytwarzać wystarczającej liczby komórek krwi, które pomagają organizmowi zwalczać zakażenia lub powodują zatrzymanie krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi gorączka, która nie ustępuje, zasinienie lub częste krwawienia bądź znaczna bladość, należy natychmiast poinformować lekarza, który może zdecydować o zaprzestaniu leczenia.

Przed przyjęciem leku należy przedyskutować z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent ma wątpliwości czy dotyczy go którekolwiek z wyżej wymienionych.

Szczepienia
Należy przedyskutować z lekarzem, jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub ma być szczepiony.
- Nie należy stosować pewnych szczepionek (zawierających żywe drobnoustroje) u pacjenta w trakcie stosowania leku GOBIVAZ.
- Niektóre szczepienia mogą powodować zakażenia. Dzieci kobiet przyjmujących lek GOBIVAZ podczas ciąży mogą być w grupie zwiększonego ryzyka takiego zakażenia przez okres do około 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki przez kobietę podczas ciąży. Pacjentka powinna poinformować lekarza pediatrę oraz pozostałych pracowników służby zdrowia o przyjmowaniu leku GOBIVAZ, aby lekarz mógł zdecydować o terminie podania szczepionek dziecku.

Czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym
Osoby, u których niedawno przeprowadzono leczenie z użyciem czynnika zakaźnego o zastosowaniu terapeutycznym (na przykład szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej) lub planuje się takie leczenie, powinny omówić tę kwestię z lekarzem.

Reakcje alergiczne
W razie wystąpienia objawów reakcji alergicznych po leczeniu lekiem GOBIVAZ należy natychmiast poinformować lekarza. Objawami reakcji alergicznych mogą być: obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, który może powodować trudności w przełykaniu lub oddychaniu; wysypka na skórze, pokrzywka, obrzęk dłoni, stóp lub wokół kostek.
- Niektóre z tych reakcji mogą być poważne lub, w rzadszych przypadkach, zagrażające życiu.
- Niektóre z tych reakcji wystąpiły po pierwszym podaniu leku GOBIVAZ.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania leku GOBIVAZ 100 mg we wstrzykiwaczu dzieciom i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

GOBIVAZ a inne leki
- Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym o jakichkolwiek innych lekach stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, czy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
- Nie należy stosować leku GOBIVAZ jednocześnie z lekami zawierającymi jako substancje czynne anakinrę lub abatacept. Leki te stosowane są w leczeniu chorób reumatycznych.
- Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu wszystkich leków, które wpływają na układ immunologiczny.
- Nie należy przyjmować niektórych szczepionek zawierających żywe drobnoustroje podczas stosowania leku GOBIVAZ.

Przed przyjęciem leku należy przedyskutować z lekarzem, jeśli pacjent ma wątpliwości, czy dotyczy go którekolwiek z wyżej wymienionych ostrzeżeń.

Ciąża i karmienie piersią
Należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku GOBIVAZ, jeśli:
- Pacjentka jest w ciąży lub planuje ciążę podczas stosowania leku GOBIVAZ. Istnieją ograniczone informacje na temat wpływu leku na ciążę. Należy unikać zajścia w ciążę stosując odpowiednią antykoncepcję podczas leczenia lekiem GOBIVAZ i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatnim wstrzyknięciu leku GOBIVAZ. Lek GOBIVAZ należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.
- Nie należy karmić piersią przez co najmniej 6 miesięcy po ostatnim leczeniu lekiem GOBIVAZ. Należy przerwać karmienie piersią, jeśli pacjentka ma być leczona lekiem GOBIVAZ.
- Dzieci urodzone przez kobiety przyjmujące lek GOBIVAZ podczas ciąży mogą być w grupie zwiększonego ryzyka zakażenia. Pacjentka powinna poinformować lekarza pediatrę oraz pozostałych pracowników służby zdrowia o przyjmowaniu leku GOBIVAZ przed podaniem dziecku jakiejkolwiek szczepionki (dodatkowe informacje, patrz punkt dotyczący szczepień).

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
GOBIVAZ wywiera niewielki wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i posługiwanie się narzędziami oraz obsługę maszyn. Jednak po przyjęciu leku GOBIVAZ mogą wystąpić zawroty głowy. Jeśli wystąpią takie objawy nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek GOBIVAZ zawiera sorbitol
Nietolerancja sorbitolu
Lek ten zawiera 41 mg sorbitolu (E420) w każdym wstrzykiwaczu.

3. Jak stosować lek GOBIVAZ

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile leku GOBIVAZ jest podawane
Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa, w tym zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych:
- Zalecana dawka to 50 mg podawana raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.
- Pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem czwartej dawki. Lekarz

zadecyduje o konieczności kontynuacji leczenia lekiem GOBIVAZ.
  - Jeśli pacjent waży więcej niż 100 kg dawka może zostać zwiększona do 100 mg (zawartość 1 wstrzykiwacza) i podawana będzie raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- W tabeli poniżej przedstawiono zwykły schemat stosowania tego leku.

Leczenie początkowe	Dawka początkowa wynosi 200 mg (zawartość 2 wstrzykiwaczy), a po 2 tygodniach podaje się dawkę 100 mg (zawartość 1 wstrzykiwacza).
Leczenie podtrzymujące	• U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 80 kg podaje się 50 mg (aby podać dawkę 50 mg należy zastosować wstrzykiwacz lub ampułko-strzykawkę) 4 tygodnie po ostatniej dawce, a później raz na 4 tygodnie. Lekarz może przepisać lek w dawce 100 mg (zawartość 1 wstrzykiwacza) w zależności od skuteczności leczenia lekiem GOBIVAZ. • U pacjentów o masie ciała 80 kg i większej podaje się 100 mg (zawartość 1 wstrzykiwacza) 4 tygodnie po ostatniej dawce, a później raz na 4 tygodnie.

Jak GOBIVAZ jest podawany
- Lek GOBIVAZ wstrzykuje się podskórnie.
- Na początku leczenia lekarz lub pielęgniarka może wstrzyknąć lek GOBIVAZ. Jednak pacjent oraz lekarz mogą zdecydować, że pacjent sam będzie podawał sobie lek. W takim przypadku pacjent zostanie przeszkolony jak ma prawidłowo wstrzykiwać lek.

Pacjent powinien poradzić się lekarza w przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących stosowania leku przez samego pacjenta. Szczegółowa „Instrukcja stosowania” znajduje się na końcu tej ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GOBIVAZ
W przypadku gdy pacjent sam zastosował lub otrzymał zbyt dużą dawkę leku (przez wstrzyknięcie zbyt dużej dawki jednorazowo lub przez zbyt częste podanie), powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy wziąć opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest puste oraz tę ulotkę ze sobą.

Pominięcie zastosowania leku GOBIVAZ
Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie w zaplanowanym terminie, powinien wstrzyknąć pominiętą dawkę, gdy tylko sobie o tym przypomni.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Kiedy wstrzyknąć następną dawkę:
- Jeśli pacjent spóźnił się o mniej niż 2 tygodnie, należy natychmiast wstrzyknąć pominiętą dawkę i należy pozostać przy zaplanowanym schemacie podawania.
- Jeśli pacjent spóźnił się o więcej niż 2 tygodnie, należy natychmiast wstrzyknąć pominiętą dawkę, zaś pacjent powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, aby dowiedzieć się kiedy ma wziąć następną dawkę.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie stosowania leku GOBIVAZ
Jeśli pacjent rozważa przerwanie stosowania leku GOBIVAZ powinien najpierw skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. U niektórych pacjentów działania niepożądane mogą być poważne i wymagać leczenia. Ryzyko wystąpienia niektórych działań niepożądanych jest większe podczas przyjmowania dawki 100 mg, w porównaniu do dawki 50 mg. Działania niepożądane mogą również występować przez kilka miesięcy po ostatnim wstrzyknięciu leku.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych leku GOBIVAZ:

- **reakcje alergiczne, które mogą być poważne lub rzadko kiedy mogą zagrażać życiu (rzadko).** Objawami reakcji alergicznej mogą być: obrzęk twarzy, warg, obrzęk jamy ustnej lub gardła, który może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu, wysypka skórna, pokrzywka, obrzęk dłoni, stóp lub kostek. Niektóre z tych działań niepożądanych występują po pierwszym podaniu leku GOBIVAZ.
- **poważne zakażenia (w tym gruźlica, zakażenia bakteryjne, w tym poważne zakażenia krwi i zapalenie płuc, ciężkie zakażenia grzybicze i inne zakażenia oportunistyczne) (często).** Objawami zakażenia mogą być: gorączka, uczucie zmęczenia, (uporczywy) kaszel, duszność, objawy grypopodobne, zmniejszenie masy ciała, nocne poty, biegunka, zranienia, problemy dotyczące zębów lub pieczenie podczas oddawania moczu.
- **nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B, w przypadku obecnego leczenia lub leczenia w przeszłości (rzadko).** Objawami mogą być: zażółcenie skóry lub oczu, zabarwienie moczu na kolor ciemnobrązowy lub bóle po prawej stronie w górnej części nadbrzusza, gorączka, nudności, wymioty oraz uczucie dużego zmęczenia.
- **choroby układu nerwowego, takie jak stwardnienie rozsiane (rzadko).** Objawami chorób układu nerwowego mogą być: zmiany widzenia, osłabienie rąk i nóg, drętwienie lub mrowienie różnych części ciała.
- **nowotwór węzłów chłonnych (chłoniak) (rzadko).** Objawami chłoniaka mogą być: obrzęk węzłów chłonnych, zmniejszenie masy ciała lub gorączka.
- **niewydolność serca (rzadko).** Objawami niewydolności serca mogą być: duszności lub obrzęk stóp.
- **objawy chorób układu odpornościowego zwanych:**
  - **toczniem (rzadko).** Objawami mogą być: ból stawów albo wysypka na policzkach lub ramionach, która jest wrażliwa na słońce.
  - **sarkoidozą (rzadko).** Objawami mogą być: uporczywy kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, zmniejszenie masy ciała, wysypki skórne i zaburzenia widzenia.
- **obrzęk małych naczyń krwionośnych (choroba naczyń) (rzadko).** Objawami mogą być: gorączka, ból głowy, zmniejszenie masy ciała, poty nocne, wysypkę oraz problemy związane z układem nerwowym, takie jak uczucie drętwienia i mrowienia.
- **rak skóry (niezbyt często).** Objawami raka skóry mogą być: zmiany w wyglądzie skóry lub zmiany rozrostowe skóry.
- **choroby krwi (często).** Objawami chorób krwi mogą być: nieustępująca gorączka, bardzo łatwo występujące siniaki lub krwawienia oraz bladość.
- **rak krwi (białaczka) (rzadko)**. Objawami białaczki mogą być: gorączka, uczucie zmęczenia, częste zakażenia, łatwo występujące siniaki i poty nocne.

Jeżeli wystąpią jakiekolwiek z powyższych objawów należy niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

Obserwowano następujące dodatkowe działania niepożądane po podaniu leku GOBIVAZ:
Bardzo częste działania niepożądane (występujące u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Zakażenie górnych dróg oddechowych, ból gardła lub chrypka, katar

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) widoczne w wynikach badań laboratoryjnych krwi
- Zawroty głowy
- Bóle głowy
- Uczucie zdrętwienia lub mrowienia
- Powierzchniowe zakażenia grzybicze
- Ropień
- Zakażenia bakteryjne (na przykład zapalenie tkanki łącznej)
- Mała liczba krwinek czerwonych
- Mała liczba krwinek białych
- Dodatni wynik badania krwi na toczeń
- Reakcje alergiczne
- Niestrawność
- Bóle brzucha
- Nudności
- Grypa
- Zapalenie oskrzeli
- Zapalenie zatok
- Opryszczka
- Wysokie ciśnienie krwi
- Gorączka
- Astma, duszność, świszczący oddech
- Zaburzenia żołądka i jelit, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka i jelita grubego, które może spowodować gorączkę
- Bolesność i owrzodzenie jamy ustnej
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym zaczerwienienie, stwardnienie, ból, siniaki, świąd, mrowienie i podrażnienie)
- Wypadanie włosów
- Wysypka i swędzenie skóry
- Trudności z zasypianiem
- Depresja
- Osłabienie
- Złamania kości
- Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):
- Zakażenie nerek
- Nowotwory, w tym rak skóry i nienowotworowe rozrosty lub guzy, w tym znamiona skórne
- Pęcherze skórne
- Ciężkie uogólnione zakażenie całego organizmu (posocznica), czasami z towarzyszącym obniżeniem ciśnienia krwi (wstrząs septyczny)
- Łuszczyca (w tym łuszczyca dłoni i (lub) podeszw i (lub) łuszczyca w postaci pęcherzy skórnych)
- Mała liczba płytek krwi
- Jednocześnie występująca mała liczba płytek krwi, krwinek czerwonych i białych
- Zaburzenia dotyczące tarczycy
- Zwiększenie stężenia cukru we krwi
- Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi
- Zaburzenia równowagi
- Zaburzenia widzenia
- Stan zapalny gałki ocznej (zapalenie spojówek)
- Alergia oka
- Uczucie nieregularnego rytmu serca
- Zwężenie naczyń krwionośnych serca

- Zakrzepy krwi
- Uderzenia gorąca
- Zaparcia
- Przewlekły stan zapalny płuc
- Kwaśne odbijanie się
- Kamienie żółciowe
- Zaburzenia dotyczące wątroby
- Zaburzenia piersi
- Zaburzenia menstruacji

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów):
- Niezdolność szpiku kostnego do wytwarzania komórek krwi
- Znacznie zmniejszona liczba krwinek białych
- Zakażenie stawów lub tkanek wokół nich
- Utrudnione gojenie ran
- Zapalenie naczyń krwionośnych narządów wewnętrznych
- Białaczka
- Czerniak (rodzaj nowotworu skóry)
- Rak z komórek Merkla (rodzaj nowotworu skóry)
- Reakcje liszajowate [swędząca, czerwonawo-fioletowa wysypka i (lub) nitkowate biało-szare linie na błonach śluzowych]
- Łuskowata, łuszcząca się skóra
- Zaburzenia immunologiczne, które mogą dotyczyć płuc, skóry i węzłów chłonnych (najczęściej występujące jako sarkoidoza)
- Ból i przebarwienia palców u nóg lub rąk
- Zaburzenia smaku
- Zaburzenia dotyczące pęcherza moczowego
- Zaburzenia dotyczące nerek
- Zapalenie naczyń krwionośnych skóry powodujące wysypkę

Działania niepożądane, których częstość jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- Rzadki nowotwór krwi występujący przeważnie u młodych osób (wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy)
- Mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych
- Nasilenie objawów choroby zwanej zapaleniem skórno-mięśniowym (objawiającej się wysypką skórną z jednoczesnym osłabieniem mięśni)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek GOBIVAZ

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku tekturowym po napisie „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
- Wstrzykiwacz przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Lek ten można także przechowywać poza lodówką w temperaturze maksymalnie do 25°C

jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 30 dni, ale nieprzekraczający pierwotnego terminu ważności nadrukowanego na opakowaniu. Nowy termin ważności, w tym dzień/miesiąc/rok, należy zapisać na opakowaniu (nie dłużej niż 30 dni od wyjęcia leku z lodówki). Tego leku nie należy ponownie umieszczać w lodówce, jeśli osiągnął temperaturę pokojową. Lek ten należy wyrzucić, jeśli nie zostanie wykorzystany przed upływem nowego terminu ważności lub terminu ważności nadrukowanego na opakowaniu, zależnie od tego, co nastąpi wcześniej.

- Nie należy stosować wstrzykiwacza jeśli roztwór nie jest klarowny do lekko opalizującego, jest mętny lub zawiera obce cząstki.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza lub farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek GOBIVAZ
Substancją czynną leku jest golimumab. Jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony 1 ml zawiera 100 mg golimumabu.
Pozostałe składniki to sorbitol (E420), L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, poloksamer 188 i woda do wstrzykiwań. Więcej informacji na temat sorbitolu (E420), patrz punkt 2.

Jak wygląda lek GOBIVAZ i co zawiera opakowanie
Lek GOBIVAZ jest dostarczany w postaci roztworu do wstrzykiwań w jednorazowych wstrzykiwaczach. Lek GOBIVAZ jest dostępny w opakowaniach zawierających jeden wstrzykiwacz oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 3 (3 opakowania po 1) wstrzykiwacze. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Roztwór jest klarowny lub lekko opalizujący (z połyskiem perłowym), bezbarwny do jasnożółtego, może zawierać niewielką ilość małych przezroczystych lub białych cząstek białka. Nie należy stosować leku GOBIVAZ jeśli kolor roztworu jest zmieniony, roztwór jest mętny lub jeśli znajdują się w nim widoczne obce cząstki.

Podmiot odpowiedzialny
Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Irlandia

Wytwórca
Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

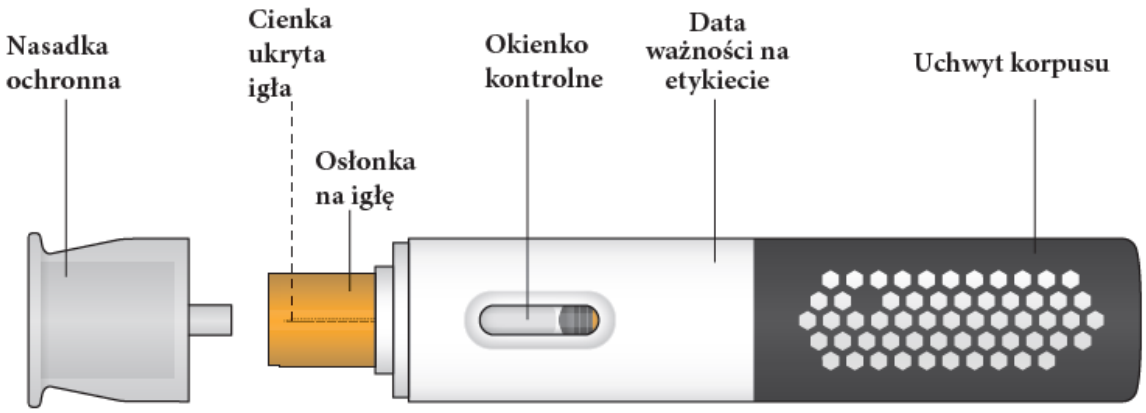
<--->

INSTRUKCJA STOSOWANIA

Jeśli pacjent zamierza samodzielnie wstrzykiwać lek GOBIVAZ, musi zostać przeszkolony przez lekarza lub pielęgniarkę w zakresie samodzielnego przygotowania wstrzyknięcia oraz jego wykonania. Jeśli pacjent nie został przeszkolony, powinien skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, aby umówić się na szkolenie.

Spis treści instrukcji:
1. Przygotowanie do użycia wstrzykiwacza
2. Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia
3. Wstrzykiwanie leku
4. Po wstrzyknięciu

Na poniższym diagramie (patrz Rysunek 1) pokazany jest wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony.



Rysunek 1

1. Przygotowanie do użycia wstrzykiwacza

- Nigdy nie należy wstrząsać wstrzykiwaczem.
- Nasadkę ze wstrzykiwacza należy usunąć bezpośrednio przed wstrzyknięciem.
- Aby uniknąć wygięcia igły nie należy zakładać ponownie nasadki wstrzykiwacza, jeżeli została zdjęta.

Sprawdzić liczbę wstrzykiwaczy
Sprawdzić wstrzykiwacze, aby upewnić się, że:
- liczba wstrzykiwaczy, a także moc produktu jest właściwa
  - jeśli dawka wynosi 50 mg, należy przygotować jeden wstrzykiwacz zawierający dawkę 50 mg.
  - jeśli dawka wynosi 100 mg, należy przygotować dwa wstrzykiwacze zawierające dawkę 50 mg każdy i konieczne będzie wykonanie dwóch wstrzyknięć. Lek należy wstrzyknąć w dwóch różnych miejscach (np. w prawe udo i w lewe udo) wykonując wstrzyknięcia jedno po drugim.
  - Jeśli dawka wynosi 200 mg, należy przygotować cztery wstrzykiwacze zawierające dawkę 50 mg każdy i konieczne będzie wykonanie czterech wstrzyknięć. Lek należy wstrzyknąć w różnych miejscach wykonując wstrzyknięcia jedno po drugim.

Sprawdzić termin ważności
- Należy sprawdzić termin ważności nadrukowany lub zapisany na pudełku.
- Należy sprawdzić termin ważności (zamieszczony po „EXP") na wstrzykiwaczu.
- Wstrzykiwacza nie należy stosować po upływie terminu ważności. Nadrukowany termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. W celu uzyskania pomocy należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Sprawdzić blister

- Sprawdzić, czy blister jest zamknięty szczelnie.
- Nie wolno używać, jeśli blister jest uszkodzony. Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

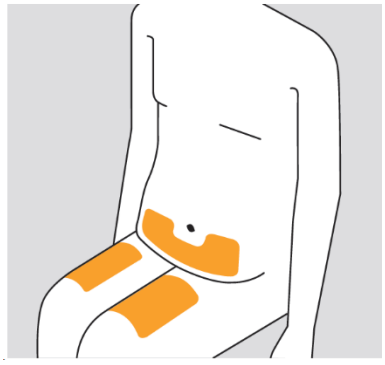
Poczekać 30 minut, aby wstrzykiwacz osiągnął temperaturę pokojową
- W celu zapewnienia właściwego wstrzyknięcia należy pozostawić wstrzykiwacz w temperaturze pokojowej poza pudełkiem tekturowym przez 30 minut, w miejscu niedostępnym dla dzieci.
- Nie należy ogrzewać wstrzykiwacza w żaden inny sposób (na przykład nie należy ogrzewać w mikrofalówce lub w ciepłej wodzie).
- Nie należy usuwać nasadki wstrzykiwacza w czasie gdy jest pozostawiony aby osiągnąć temperaturę pokojową.

Przygotować pozostały sprzęt
- W czasie czekania można przygotować pozostały sprzęt, w tym gaziki nasączone alkoholem, waciki lub gaziki i pojemnik na odpadki.

Sprawdzić płyn we wstrzykiwaczu
- Przez okienko wstrzykiwacza sprawdzić, czy płyn we wstrzykiwaczu jest przejrzysty lub lekko opalizujący (o perłowym połysku) i bezbarwny lub jasnożółty. Roztwór można zastosować również, jeżeli zawiera kilka półprzezroczystych lub białych cząstek białka.
- Może być także widoczny pęcherzyk powietrza, jest to prawidłowe zjawisko.
- Płynu nie należy stosować jeśli ma niewłaściwy kolor, jest mętny lub zawiera większe cząstki. W takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

2. Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia (patrz Rysunek 2)

- Lek można wstrzyknąć w przednią, środkową część uda.
- Lek można podać w brzuch poniżej linii pępka, z pominięciem obszaru leżącego dokładnie pomiędzy pępkiem i około 5 cm poniżej niego.
- Nie wstrzykiwać w miejsca gdzie skóra jest wrażliwa, zasiniona, zaczerwieniona, szorstka, twarda lub gdzie występują blizny lub zadrapania.
- Jeśli w czasie pojedynczego podania potrzebnych jest więcej wstrzyknięć, wstrzyknięcia należy podać w różne miejsca wstrzyknięcia.



Miejsca wstrzyknięcia

Rysunek 2

⚠ **NIE** wstrzykiwać w ramię, aby uniknąć uszkodzenia wstrzykiwacza i (lub) niezamierzonego zranienia.

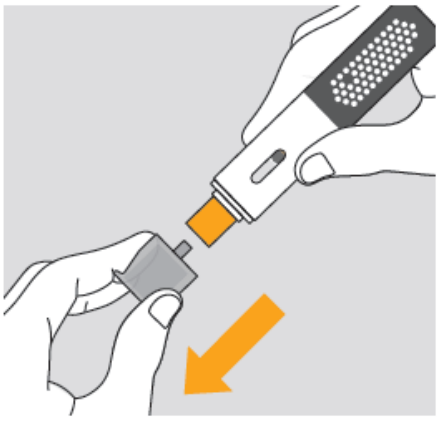
Umyć ręce i oczyścić miejsce wstrzyknięcia
- Umyć dokładnie ręce mydłem i ciepłą wodą.
- Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.

- Przed wstrzyknięciem należy poczekać aż skóra sama wyschnie. Nie należy wachlować lub dmuchać na oczyszczone miejsce.
- Nie należy dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

3. Wstrzykiwanie leku

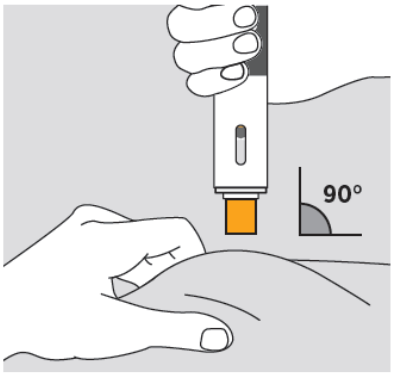
- Nie należy zdejmować nasadki zanim pacjent nie przygotuje się do wstrzyknięcia.
- Lek powinien zostać wstrzyknięty w ciągu 5 minut od zdjęcia nasadki.

Usunąć nasadkę (Rysunek 3)
- Kiedy pacjent jest gotowy do wstrzyknięcia, ściągnąć nasadkę i wyrzucić po wykonaniu wstrzyknięcia.
- Nie należy ponownie zakładać nasadki, gdyż mogłoby dojść do zniszczenia igły wewnątrz wstrzykiwacza.
- Nie należy używać wstrzykiwacza jeśli został upuszczony bez założonej nasadki. W takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.



Rysunek 3

Przygotować się do przyłożenia wstrzykiwacz do skóry (patrz Rysunek 4)



Rysunek 4

- Chwycić skórę drugą ręką. Przygotować się do umieszczenia wstrzykiwacza nad miejscem wstrzyknięcia tak, aby pomarańczowa osłona igły była skierowana w stronę miejsca wstrzyknięcia.
- Trzymać wstrzykiwacz tak, aby widzieć okienko kontrolne.

Nacisnąć, aby wykonać wstrzyknięcie (patrz Rysunek 5).

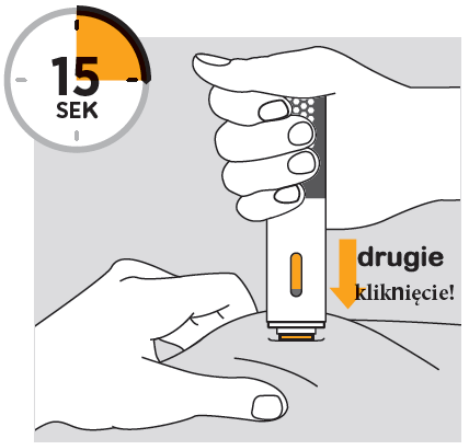


Rysunek 5

- Należy przycisnąć wstrzykiwacz do skóry jego otwartym końcem pod kątem 90 stopni (patrz **Rysunek 5)**
- Poczekać na pierwsze „kliknięcie", które sygnalizuje rozpoczęcie wstrzykiwania. Można odczuwać (lub nie odczuwać) nakłucie skóry igłą w miejscu wstrzyknięcia.
- Należy zacząć liczyć do 15, aby upewnić się, że cały lek został wstrzyknięty.

Nie należy odsuwać wstrzykiwacza od skóry. Jeżeli nastąpi odsunięcie wstrzykiwacza od skóry może zostać przyjęta niepełna dawka leku.

Naciskać nadal na przycisk, aż pomarańczowy wskaźnik przestanie się poruszać lub rozlegnie się drugie 'kliknięcie' (patrz Rysunek 6). Może minąć do 15 sekund, aż usłyszy się drugie 'kliknięcie' (wskazujące, że wstrzykiwanie zostało zakończone, a igła przesunęła się z powrotem do wstrzykiwacza).

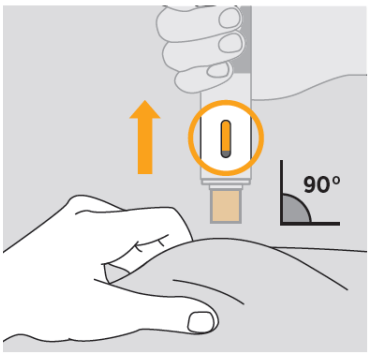


Rysunek 6

Uwaga: Jeśli nie u słychać drugiego 'kliknięcia', należy poczekać 15 sekund od momentu pierwszego przyłożenia wstrzykiwacza do skóry, a następnie zdjąć wstrzykiwacz z miejsca wstrzyknięcia.

Sprawdzić okienko kontrolne – pomarańczowy wskaźnik potwierdza prawidłowe podanie leku (patrz Rysunek 7)

- Pomarańczowy wskaźnik całkowicie wypełni okienko kontrolne.
- Należy unieść wstrzykiwacz z miejsca wstrzyknięcia.
- Jeśli pomarańczowy wskaźnik nie jest widoczny w okienku lub w razie podejrzenia, że nie została podana pełna dawka, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Nie należy podawać drugiej dawki bez konsultacji z lekarzem.



Rysunek 7

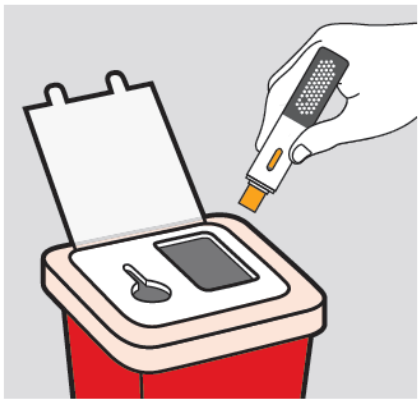
4. Po wstrzyknięciu
Użyć wacika lub gazika

- Może pojawić się niewielka ilość krwi lub płynu w miejscu wstrzyknięcia. To jest normalne.
- Przez 10 sekund można przyciskać wacik lub gazik w miejscu wstrzyknięcia.
- Jeśli jest to konieczne, można przylepić plaster w miejscu wstrzyknięcia.
- Nie należy pocierać skóry.

Wyrzucić wstrzykiwacz (patrz Rysunek 8)

- Wstrzykiwacz należy wyrzucić do pojemnika na odpadki. Należy upewnić się, że usuwając pełny pojemnik z odpadkami postępuje się zgodnie z instrukcją lekarza lub pielęgniarki.

Jeśli pacjent uważa, że coś zostało źle zrobione w czasie wstrzyknięcia lub jeśli ma wątpliwości, powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.


Rysunek 8

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

GOBIVAZ 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
golimumab

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Pacjent otrzyma od lekarza prowadzącego Kartę Pacjenta zawierającą ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania, o których należy wiedzieć przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek GOBIVAZ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GOBIVAZ
3. Jak stosować lek GOBIVAZ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GOBIVAZ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek GOBIVAZ i w jakim celu się go stosuje

GOBIVAZ zawiera substancję czynną o nazwie golimumab.

GOBIVAZ należy do grupy leków zwanych „lekami blokującymi TNF". Lek GOBIVAZ jest stosowany **u osób dorosłych** w następujących chorobach zapalnych:
- Reumatoidalnym zapaleniu stawów
- Łuszczycowym zapaleniu stawów
- Spondyloartropatii osiowej, w tym w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa oraz osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych
- Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego

U dzieci w wieku co najmniej 2 lata i o masie ciała powyżej 15 kg lek Gobivaz stosuje się w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Lek GOBIVAZ działa przez hamowanie czynności białka zwanego „czynnikiem martwicy nowotworu alfa" (TNF-α). Białko to bierze udział w procesach zapalnych organizmu, hamując je można zmniejszyć zapalenie występujące w organizmie.

Reumatoidalne zapalenie stawów
Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. W przypadku czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów najpierw podaje się inne leki. Jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki, zostanie mu podany lek GOBIVAZ, który pacjent otrzyma w skojarzeniu z

innym lekiem zwanym metotreksatem, w celu:
- złagodzenia objawów choroby,
- spowolnienia zniszczeń kości i stawów,
- poprawy sprawności fizycznej.

Łuszczycowe zapalenie stawów
Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapalną chorobą stawów, zwykle związaną z łuszczycą, która jest stanem zapalnym skóry. W przypadku aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów najpierw podaje się inne leki. Jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki, zostanie mu podany lek GOBIVAZ, w celu:
- złagodzenia objawów choroby,
- spowolnienia postępującego uszkodzenia kości i stawów,
- poprawy sprawności fizycznej.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych są zapalnymi chorobami kręgosłupa. W przypadku zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych najpierw podaje się inne leki. Jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki zostanie mu podany lek GOBIVAZ, w celu:
- złagodzenia objawów choroby,
- poprawy sprawności fizycznej.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży)
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zapalną chorobą jelit. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego najpierw podaje się inne leki. Jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki, w celu leczenia choroby zostanie mu podany lek GOBIVAZ.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GOBIVAZ

Kiedy nie stosować leku GOBIVAZ
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na golimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje gruźlica lub inne ciężkie zakażenie.
- jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca.

Przed przyjęciem leku należy przedyskutować z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli pacjent ma wątpliwości czy dotyczy go którykolwiek z wyżej wymienionych punktów.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku GOBIVAZ należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

<u>Zakażenia</u>
Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują lub wystąpią jakiekolwiek objawy zakażenia podczas leczenia lub po leczeniu lekiem GOBIVAZ. Objawy zakażenia to: gorączka, kaszel, duszność, objawy grypopodobne, biegunka, zranienia, problemy dotyczące zębów lub uczucie pieczenia podczas oddawania moczu.
- W czasie leczenia lekiem GOBIVAZ może się zwiększyć podatność na zakażenia.
- Zakażenia mogą się szybciej rozwijać i mogą być cięższe. Ponadto, mogą ponownie wystąpić zakażenia, które występowały już wcześniej u pacjenta.

Gruźlica
Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy gruźlicy podczas leczenia lub po leczeniu lekiem GOBIVAZ. Objawy gruźlicy to: uporczywy kaszel, zmniejszenie masy ciała, uczucie

zmęczenia, gorączka lub nocne poty.

- U pacjentów leczonych lekiem GOBIVAZ informowano o występowaniu gruźlicy, w rzadkich przypadkach także u pacjentów otrzymujących leczenie z powodu gruźlicy. Lekarz prowadzący wykona badania, aby sprawdzić czy u pacjenta nie występuje gruźlica. Lekarz odnotuje wykonanie tych badań w Karcie Pacjenta.
- Jest bardzo ważne, żeby poinformować lekarza, jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na gruźlicę lub był w bliskim kontakcie z osobą wcześniej chorą lub obecnie chorującą na gruźlicę.
- Jeśli lekarz prowadzący stwierdzi zwiększone ryzyko wystąpienia gruźlicy, pacjent może otrzymać leki przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia lekiem GOBIVAZ.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV)

- Przed przyjęciem leku GOBIVAZ należy poinformować lekarza, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa HBV lub jeśli choruje lub w przeszłości chorował na wirusowe zapalenie wątroby typu B.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent sądzi, że istnieje ryzyko zakażenia wirusem HBV.
- Lekarz powinien zbadać pacjenta w kierunku zakażenia wirusem HBV.
- Leczenie lekami hamującymi czynność układu immunologicznego (lekami blokującymi TNF) takimi jak lek GOBIVAZ może powodować wznowę wirusowego zapalenia wątroby typu B, u pacjentów którzy są nosicielami tego wirusa, co może stanowić zagrożenie dla życia pacjenta w niektórych przypadkach.

Inwazyjne zakażenia grzybicze

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent mieszkał lub podróżował do miejsc, w których często występują zakażenia wywołane przez określone rodzaje grzybów, które mogą wpływać na płuca lub inne części ciała (o nazwie histoplazmoza, kokcydioidomikoza lub blastomykoza). Jeśli pacjent nie wie, czy takie zakażenia często występują w miejscu, w którym pacjent mieszkał lub podróżował, powinien zapytać lekarza prowadzącego.

<u>Nowotwór i chłoniak</u>

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta stwierdzono kiedykolwiek chłoniaka (rodzaj nowotworu krwi) lub jakiekolwiek inne nowotwory przed leczeniem lekiem GOBIVAZ.

- Przyjmowanie leku GOBIVAZ lub innych leków blokujących TNF, może zwiększać ryzyko rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu.
- Pacjenci z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów lub inną chorobą zapalną, u których choroba występuje od długiego czasu, mogą być bardziej narażeni na rozwój chłoniaka.
- U dzieci i młodzieży przyjmujących leki blokujące TNF notowano przypadki nowotworów złośliwych, w tym nietypowych nowotworów złośliwych, które w części przypadków prowadziły do śmierci.
- W rzadkich przypadkach u pacjentów stosujących inne leki należące do grupy antagonistów TNF obserwowano rozwój określonej postaci chłoniaka o ciężkim przebiegu zwanego wątrobowo-śledzionowym chłoniakiem T-komórkowym. W większości przypadków występował on u młodzieży lub młodych dorosłych mężczyzn. Ten rodzaj nowotworu zwykle prowadził do zgonu. Niemal wszyscy ci pacjenci przyjmowali również takie leki, jak azatiopryna lub 6-merkaptopuryna.
  Osoby przyjmujące azatioprynę lub 6-merkaptopurynę razem z lekiem GOBIVAZ powinny poinformować o tym lekarza.
- Jeśli u pacjenta występują bardzo nasilone objawy astmy, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) lub jeśli pacjent jest nałogowym palaczem, może zwiększyć się ryzyko rozwoju raka podczas leczenia lekiem GOBIVAZ. W przypadku ciężkiej, uporczywej astmy, POChP lub nałogowego palenia tytoniu należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym, czy leczenie lekami blokującymi TNF jest odpowiednie dla pacjenta.
- U niektórych pacjentów leczonych golimumabem obserwowano rozwój pewnego rodzaju nowotworów skóry. Należy powiadomić lekarza w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu jakichkolwiek zmian w wyglądzie skóry lub narośli na skórze.

Niewydolność serca
Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią nowe objawy lub ulegną pogorszeniu istniejące objawy niewydolności serca. Objawy niewydolności serca to: duszność lub obrzęk stóp.
- Obserwowano występowanie nowych objawów lub nasilenia istniejących objawów zastoinowej niewydolności serca podczas stosowania leków blokujących TNF, w tym leku GOBIVAZ. Niektórzy z tych pacjentów zmarli.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy łagodnej niewydolności serca podczas leczenia lekiem GOBIVAZ, pozostanie on pod ścisłym nadzorem lekarza prowadzącego.

Choroby układu nerwowego
Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli u pacjenta zostały rozpoznane lub rozwinęły się objawy choroby demielizacyjnej takiej jak stwardnienie rozsiane. Objawami mogą być: zaburzenia widzenia, osłabienie rąk i nóg, drętwienie lub mrowienie jakiejkolwiek części ciała. Lekarz prowadzący podejmie decyzję czy można zastosować lek GOBIVAZ.

Operacje lub zabiegi stomatologiczne
- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli planowana jest operacja lub zabieg stomatologiczny.
- Należy poinformować chirurga lub stomatologa wykonującego zabieg, że pacjent jest leczony lekiem GOBIVAZ, pokazując Kartę Pacjenta.

Choroby autoimmunologiczne
Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi choroba nazywana toczniem. Objawy to: uporczywa wysypka, gorączka, ból stawów i zmęczenie.
- W rzadkich przypadkach, u pacjentów leczonych lekami blokującymi TNF wystąpił toczeń.

Choroby krwi
U niektórych pacjentów organizm może nie wytwarzać wystarczającej liczby komórek krwi, które pomagają organizmowi zwalczać zakażenia lub powodują zatrzymanie krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi gorączka, która nie ustępuje, zasinienie lub częste krwawienia bądź znaczna bladość, należy natychmiast poinformować lekarza, który może zdecydować o zaprzestaniu leczenia.

Przed przyjęciem leku należy przedyskutować z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą, jeśli pacjent ma wątpliwości czy dotyczy go którekolwiek z wyżej wymienionych.

Szczepienia
Należy przedyskutować z lekarzem, jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub ma być szczepiony.
- Nie należy stosować pewnych szczepionek (zawierających żywe drobnoustroje) u pacjenta w trakcie stosowania leku GOBIVAZ.
- Niektóre szczepienia mogą powodować zakażenia. Dzieci kobiet przyjmujących lek GOBIVAZ podczas ciąży mogą być w grupie zwiększonego ryzyka takiego zakażenia przez okres do około 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki przez kobietę podczas ciąży. Pacjentka powinna poinformować lekarza pediatrę oraz pozostałych pracowników służby zdrowia o przyjmowaniu leku GOBIVAZ, aby lekarz mógł zdecydować o terminie podania szczepionek dziecku.

Czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym
Osoby, u których niedawno przeprowadzono leczenie z użyciem czynnika zakaźnego o zastosowaniu terapeutycznym (na przykład szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej) lub planuje się takie leczenie, powinny omówić tę kwestię z lekarzem.

Reakcje alergiczne
W razie wystąpienia objawów reakcji alergicznych po leczeniu lekiem GOBIVAZ należy natychmiast poinformować lekarza. Objawami reakcji alergicznych mogą być: obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, który może powodować trudności w przełykaniu lub oddychaniu; wysypka na skórze, pokrzywka, obrzęk dłoni, stóp lub wokół kostek.

- Niektóre z tych reakcji mogą być poważne lub, w rzadszych przypadkach, zagrażające życiu.
- Niektóre z tych reakcji wystąpiły po pierwszym podaniu leku GOBIVAZ.

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się podawania leku GOBIVAZ dzieciom w wieku poniżej 2 lat z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego ponieważ lek nie był badany w tej grupie.

GOBIVAZ a inne leki
- Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym o jakichkolwiek innych lekach stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, czy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
- Nie należy stosować leku GOBIVAZ jednocześnie z lekami zawierającymi jako substancje czynne anakinrę lub abatacept. Leki te stosowane są w leczeniu chorób reumatycznych.
- Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu wszystkich leków, które wpływają na układ immunologiczny.
- Nie należy przyjmować niektórych szczepionek zawierających żywe drobnoustroje podczas stosowania leku GOBIVAZ.

Przed przyjęciem leku należy przedyskutować z lekarzem, jeśli pacjent ma wątpliwości, czy dotyczy go którekolwiek z wyżej wymienionych ostrzeżeń.

Ciąża i karmienie piersią
Należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku GOBIVAZ, jeśli:
- Pacjentka jest w ciąży lub planuje ciążę podczas stosowania leku GOBIVAZ. Istnieją ograniczone informacje na temat wpływu leku na ciążę. Należy unikać zajścia w ciążę stosując odpowiednią antykoncepcję podczas leczenia lekiem GOBIVAZ i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatnim wstrzyknięciu leku GOBIVAZ. Lek GOBIVAZ należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.
- Nie należy karmić piersią przez co najmniej 6 miesięcy po ostatnim leczeniu lekiem GOBIVAZ. Należy przerwać karmienie piersią, jeśli pacjentka ma być leczona lekiem GOBIVAZ.
- Dzieci urodzone przez kobiety przyjmujące lek GOBIVAZ podczas ciąży mogą być w grupie zwiększonego ryzyka zakażenia. Pacjentka powinna poinformować lekarza pediatrę oraz pozostałych pracowników służby zdrowia o przyjmowaniu leku GOBIVAZ przed podaniem dziecku jakiejkolwiek szczepionki (dodatkowe informacje, patrz punkt dotyczący szczepień).

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
GOBIVAZ wywiera niewielki wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i posługiwanie się narzędziami oraz obsługę maszyn. Jednak po przyjęciu leku GOBIVAZ mogą wystąpić zawroty głowy. Jeśli wystąpią takie objawy nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek GOBIVAZ zawiera sorbitol
Nietolerancja sorbitolu
Lek ten zawiera 41 mg sorbitolu (E420) w każdej ampułko-strzykawce.

3. Jak stosować lek GOBIVAZ

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile leku GOBIVAZ jest podawane
Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa, w tym zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych:

- Zalecana dawka to 50 mg podawana raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.
- Pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem czwartej dawki. Lekarz prowadzący zadecyduje o konieczności kontynuacji leczenia lekiem GOBIVAZ.
    - Jeśli pacjent waży więcej niż 100 kg dawka może zostać zwiększona do 100 mg (zawartość 1 ampułko-strzykawki) i podawana będzie raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych
- W tabeli poniżej przedstawiono zwykły schemat stosowania tego leku.

Leczenie początkowe	Dawka początkowa wynosi 200 mg (zawartość 2 ampułko-strzykawek), a po 2 tygodniach podaje się dawkę 100 mg (zawartość 1 ampułko-strzykawki).
Leczenie podtrzymujące	• U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 80 kg podaje się 50 mg (aby podać dawkę 50 mg należy zastosować wstrzykiwacz lub ampułko-strzykawkę) 4 tygodnie po ostatniej dawce, a później raz na 4 tygodnie. Lekarz może przepisać lek w dawce 100 mg (zawartość 1 ampułko-strzykawki) w zależności od skuteczności leczenia lekiem GOBIVAZ. • U pacjentów o masie ciała 80 kg i większej podaje się 100 mg (zawartość 1 ampułko-strzykawki) 4 tygodnie po ostatniej dawce, a później raz na 4 tygodnie.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci w wieku co najmniej 2 lata i o masie ciała co najmniej 15 kg:
- Poniższa tabela przedstawia typowe sposoby stosowania tego leku.

Leczenie początkowe	• U pacjentów o masie ciała co najmniej 15 kg, ale poniżej 40 kg, dawka początkowa wynosi 100 mg (zawartość 1 ampułko-strzykawki), a po 2 tygodniach należy podać dawkę 50 mg (ampułko-strzykawka 50 mg musi być użyta dla tej dawki). • U pacjentów o masie ciała powyżej 40 kg dawka początkowa wynosi 200 mg (zawartość 2 ampułko-strzykawek), a po 2 tygodniach należy podać dawkę 100 mg (zawartość1 ampułko-strzykawki).
Leczenie podtrzymujące	• U pacjentów o masie ciała co najmniej 15 kg, ale poniżej 40 kg, 50 mg (ampułko-strzykawka 50 mg musi być użyta dla tej dawki) 4 tygodnie po ostatnim podaniu leku, a następnie co 4 tygodnie. • U pacjentów o masie ciała co najmniej 40 kg, ale poniżej 80 kg, 100 mg (zawartość 1 ampułko-strzykawki) 4 tygodnie po ostatnim podaniu leku, a następnie co 4 tygodnie. • U pacjentów o masie ciała 80 kg lub większej, 100 mg (zawartość 1 ampułko-strzykawki) 4 tygodnie po ostatnim podaniu leku, a następnie co 4 tygodnie.

Lekarz poinformuje o prawidłowej dawce leku.

Jak GOBIVAZ jest podawany
- Lek GOBIVAZ wstrzykuje się podskórnie.
- Na początku leczenia lekarz lub pielęgniarka może wstrzyknąć lek GOBIVAZ. Jednak pacjent oraz lekarz mogą zdecydować, że pacjent sam będzie podawał sobie lek. W takim przypadku pacjent zostanie przeszkolony jak ma prawidłowo wstrzykiwać lek.

Pacjent powinien poradzić się lekarza w przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących stosowania leku przez samego pacjenta. Szczegółowa „Instrukcja stosowania” znajduje się na końcu tej ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GOBIVAZ
W przypadku gdy pacjent sam zastosował lub otrzymał zbyt dużą dawkę leku (przez wstrzyknięcie zbyt dużej dawki jednorazowo lub przez zbyt częste podanie), powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy wziąć opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest puste oraz tę ulotkę ze sobą.

Pominięcie zastosowania leku GOBIVAZ
Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie w zaplanowanym terminie, powinien wstrzyknąć pominiętą dawkę, gdy tylko sobie o tym przypomni.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Kiedy wstrzyknąć następną dawkę:
- Jeśli pacjent spóźnił się o mniej niż 2 tygodnie, należy natychmiast wstrzyknąć pominiętą dawkę i należy pozostać przy zaplanowanym schemacie podawania.
- Jeśli pacjent spóźnił się o więcej niż 2 tygodnie, należy natychmiast wstrzyknąć pominiętą dawkę, zaś pacjent powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, aby dowiedzieć się kiedy ma wziąć następną dawkę.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie stosowania leku GOBIVAZ
Jeśli pacjent rozważa przerwanie stosowania leku GOBIVAZ powinien najpierw skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. U niektórych pacjentów działania niepożądane mogą być poważne i wymagać leczenia. Ryzyko wystąpienia niektórych działań niepożądanych jest większe podczas przyjmowania dawki 100 mg, w porównaniu do dawki 50 mg. Działania niepożądane mogą również występować przez kilka miesięcy po ostatnim wstrzyknięciu leku.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych leku GOBIVAZ:
- **reakcje alergiczne, które mogą być poważne lub rzadko kiedy mogą zagrażać życiu (rzadko).** Objawami reakcji alergicznej mogą być: obrzęk twarzy, warg, obrzęk jamy ustnej lub gardła, który może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu, wysypka skórna, pokrzywka, obrzęk dłoni, stóp lub kostek. Niektóre z tych działań niepożądanych występują po pierwszym podaniu leku GOBIVAZ.
- **poważne zakażenia (w tym gruźlica, zakażenia bakteryjne, w tym poważne zakażenia krwi i zapalenie płuc, ciężkie zakażenia grzybicze i inne zakażenia oportunistyczne) (często).** Objawami zakażenia mogą być: gorączka, uczucie zmęczenia, (uporczywy) kaszel, duszność, objawy grypopodobne, zmniejszenie masy ciała, nocne poty, biegunka, zranienia, problemy dotyczące zębów lub pieczenie podczas oddawania moczu.
- **nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B, w przypadku obecnego leczenia lub leczenia w przeszłości (rzadko).** Objawami mogą być: zażółcenie skóry lub oczu, zabarwienie moczu na kolor ciemnobrązowy lub bóle po prawej stronie w górnej części nadbrzusza, gorączka, nudności, wymioty oraz uczucie dużego zmęczenia.
- **choroby układu nerwowego, takie jak stwardnienie rozsiane (rzadko).** Objawami chorób układu nerwowego mogą być: zmiany widzenia, osłabienie rąk i nóg, drętwienie lub mrowienie różnych części ciała.

- **nowotwór węzłów chłonnych (chłoniak) (rzadko).** Objawami chłoniaka mogą być: obrzęk węzłów chłonnych, zmniejszenie masy ciała lub gorączka.
- **niewydolność serca (rzadko).** Objawami niewydolności serca mogą być: duszności lub obrzęk stóp.
- **objawy chorób układu odpornościowego zwanych:**
  - **toczniem (rzadko).** Objawami mogą być: ból stawów albo wysypkę na policzkach lub ramionach, która jest wrażliwa na słońce.
  - **sarkoidozą (rzadko).** Objawami mogą być: uporczywy kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, gorączkę, powiększenie węzłów chłonnych, zmniejszenie masy ciała, wysypki skórne i zaburzenia widzenia.
- **obrzęk małych naczyń krwionośnych (choroba naczyń) (rzadko).** Objawami mogą być: gorączka, ból głowy, zmniejszenie masy ciała, poty nocne, wysypka oraz problemy związane z układem nerwowym, takie jak uczucie drętwienia i mrowienia.
- **rak skóry (niezbyt często).** Objawy raka skóry mogą obejmować zmiany w wyglądzie skóry lub zmiany rozrostowe skóry.
- **choroby krwi (często).** Objawy chorób krwi mogą obejmować nieustępującą gorączkę, bardzo łatwo występujące siniaki lub krwawienia oraz bladość.
- **rak krwi (białaczka) (rzadko)**. Objawami białaczki mogą być: gorączka, uczucie zmęczenia, częste zakażenia, łatwo występujące siniaki i poty nocne.

Jeżeli wystąpią jakiekolwiek z powyższych objawów należy niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

Obserwowano następujące dodatkowe działania niepożądane po podaniu leku GOBIVAZ:
Bardzo częste działania niepożądane (występujące u więcej niż 1 na 10 pacjentów):
- Zakażenie górnych dróg oddechowych, ból gardła lub chrypka, katar

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):
- Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) widoczne w wynikach badań laboratoryjnych krwi
- Zawroty głowy
- Bóle głowy
- Uczucie zdrętwienia lub mrowienia
- Powierzchniowe zakażenia grzybicze
- Ropień
- Zakażenia bakteryjne (na przykład zapalenie tkanki łącznej)
- Mała liczba krwinek czerwonych
- Mała liczba krwinek białych
- Dodatni wynik badania krwi na toczeń
- Reakcje alergiczne
- Niestrawność
- Bóle brzucha
- Nudności
- Grypa
- Zapalenie oskrzeli
- Zapalenie zatok
- Opryszczka
- Wysokie ciśnienie krwi
- Gorączka
- Astma, duszność, świszczący oddech
- Zaburzenia żołądka i jelit, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka i jelita grubego, które może spowodować gorączkę
- Bolesność i owrzodzenie jamy ustnej
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym zaczerwienienie, stwardnienie, ból, siniaki, świąd, mrowienie i podrażnienie)

- Wypadanie włosów
- Wysypka i swędzenie skóry
- Trudności z zasypianiem
- Depresja
- Osłabienie
- Złamania kości
- Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):
- Zakażenie nerek
- Nowotwory, w tym rak skóry i nienowotworowe rozrosty lub guzy, w tym znamiona skórne
- Pęcherze skórne
- Ciężkie uogólnione zakażenie całego organizmu (posocznica), czasami z towarzyszącym obniżeniem ciśnienia krwi (wstrząs septyczny)
- Łuszczyca (w tym łuszczyca dłoni i (lub) podeszw i (lub) łuszczyca w postaci pęcherzy skórnych)
- Mała liczba płytek krwi
- Jednocześnie występująca mała liczba płytek krwi, krwinek czerwonych i białych
- Zaburzenia dotyczące tarczycy
- Zwiększenie stężenia cukru we krwi
- Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi
- Zaburzenia równowagi
- Zaburzenia widzenia
- Stan zapalny gałki ocznej (zapalenie spojówek)
- Alergia oka
- Uczucie nieregularnego rytmu serca
- Zwężenie naczyń krwionośnych serca
- Zakrzepy krwi
- Uderzenia gorąca
- Zaparcia
- Przewlekły stan zapalny płuc
- Kwaśne odbijanie się
- Kamienie żółciowe
- Zaburzenia dotyczące wątroby
- Zaburzenia piersi
- Zaburzenia menstruacji

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów):
- Niezdolność szpiku kostnego do wytwarzania komórek krwi
- Znacznie zmniejszona liczba krwinek białych
- Zakażenie stawów lub tkanek wokół nich
- Utrudnione gojenie ran
- Zapalenie naczyń krwionośnych narządów wewnętrznych
- Białaczka
- Czerniak (rodzaj nowotworu skóry)
- Rak z komórek Merkla (rodzaj nowotworu skóry)
- Reakcje liszajowate [swędząca, czerwonawo-fioletowa wysypka i (lub) nitkowate biało-szare linie na błonach śluzowych]
- Łuskowata, łuszcząca się skóra
- Zaburzenia immunologiczne, które mogą dotyczyć płuc, skóry i węzłów chłonnych (najczęściej występujące jako sarkoidoza)
- Ból i przebarwienia palców u nóg lub rąk
- Zaburzenia smaku
- Zaburzenia dotyczące pęcherza moczowego

- Zaburzenia dotyczące nerek
- Zapalenie naczyń krwionośnych skóry powodujące wysypkę

Działania niepożądane, których częstość jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- Rzadki nowotwór krwi występujący przeważnie u młodych osób (wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy)
- Mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych
- Nasilenie objawów choroby zwanej zapaleniem skórno-mięśniowym (objawiajacej się wysypką skórną z jednoczesnym osłabieniem mięśni)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek GOBIVAZ

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i kartoniku po napisie „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
- Ampułko-strzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Lek ten można także przechowywać poza lodówką w temperaturze maksymalnie do 25°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 30 dni, ale nieprzekraczający pierwotnego terminu ważności nadrukowanego na opakowaniu. Nowy termin ważności, w tym dzień/miesiąc/rok, należy zapisać na opakowaniu (nie dłużej niż 30 dni od wyjęcia leku z lodówki). Tego leku nie należy ponownie umieszczać w lodówce, jeśli osiągnął temperaturę pokojową. Lek ten należy wyrzucić, jeśli nie zostanie wykorzystany przed upływem nowego terminu ważności lub terminu ważności nadrukowanego na opakowaniu, zależnie od tego, co nastąpi wcześniej.
- Nie należy stosować ampułko-strzykawki jeśli roztwór nie jest klarowny do lekko opalizującego, jest mętny lub zawiera obce cząstki.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza lub farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek GOBIVAZ
Substancją czynną leku jest golimumab. Jedna ampułko-strzykawka 1 ml zawiera 100 mg golimumabu. Pozostałe składniki to sorbitol (E420), L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, poloksamer 188 i woda do wstrzykiwań. Więcej informacji na temat sorbitolu (E420), patrz punkt 2.

Jak wygląda lek GOBIVAZ i co zawiera opakowanie
Lek GOBIVAZ jest dostarczany w postaci roztworu do wstrzykiwań w jednorazowych ampułko-strzykawkach. Lek GOBIVAZ jest dostępny w opakowaniach zawierających jedną ampułko-strzykawkę oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 3 (3 opakowania po 1) ampułko-strzykawki. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Roztwór jest klarowny lub lekko opalizujący (z połyskiem perłowym), bezbarwny do jasnożółtego, może zawierać niewielką ilość małych przezroczystych lub białych cząstek białka. Nie należy stosować leku GOBIVAZ jeśli kolor roztworu jest zmieniony, roztwór jest mętny lub jeśli znajdują się w nim widoczne obce cząstki.

Podmiot odpowiedzialny
Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Irlandia

Wytwórca
Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki

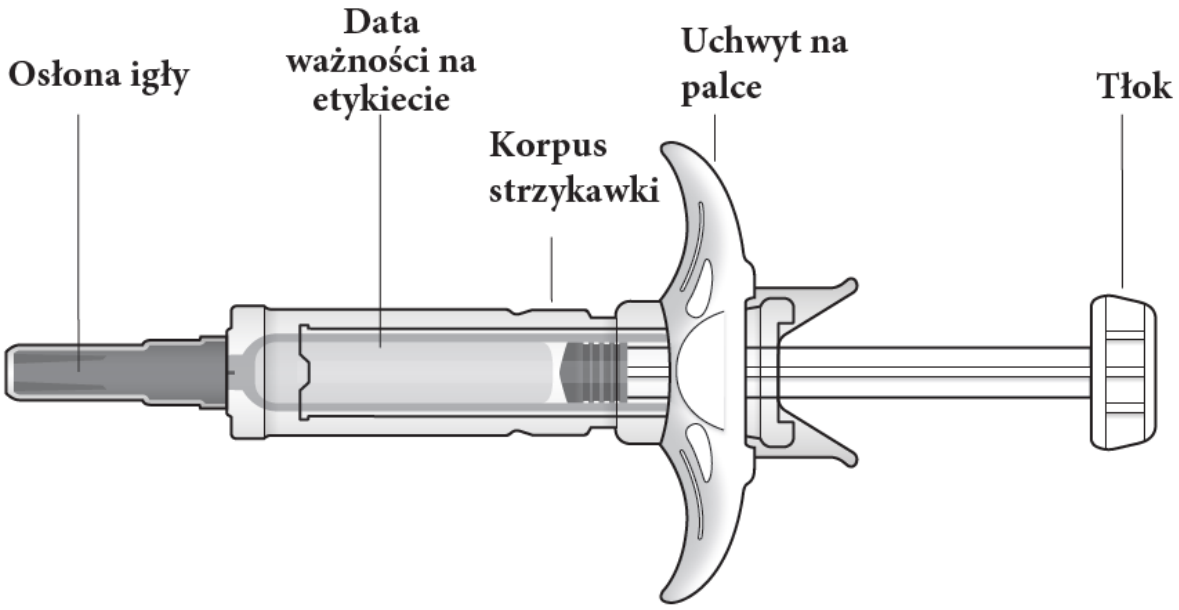
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

INSTRUKCJA STOSOWANIA

Jeśli pacjent zamierza samodzielnie wstrzykiwać lek GOBIVAZ, musi zostać przeszkolony przez lekarza lub pielęgniarkę w zakresie samodzielnego przygotowania wstrzyknięcia oraz jego wykonania. Jeśli pacjent nie został przeszkolony powinien skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, aby umówić się na szkolenie.

Spis treści instrukcji:
1. Przygotowanie do użycia ampułko-strzykawki
2. Wybór i przygotowanie miejsca do wstrzyknięcia
3. Wstrzykiwanie leku
4. Po wstrzyknięciu

Na poniższym diagramie (patrz Rysunek 1) pokazana jest ampułko-strzykawka.



Rysunek 1

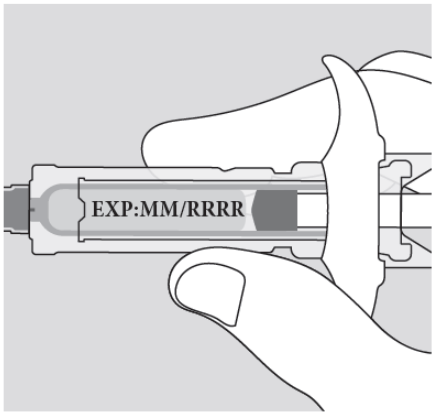
1. Przygotowanie do użycia ampułko-strzykawki

Należy trzymać trzon ampułko-strzykawki
- Nie należy trzymać za główkę tłoka, tłok, skrzydełka osłony igły lub osłonę na igłę.
- W żadnym wypadku nie należy odciągać tłoka.
- Nie wstrząsać ampułko-strzykawką.
- Nie należy usuwać osłony na igłę z ampułko-strzykawki zanim pacjent nie zostanie poinstruowany aby tak zrobić.

Sprawdzić liczbę ampułko-strzykawek
Sprawdzić ampułko-strzykawki, aby upewnić się, że:
- liczba ampułko-strzykawek, a także moc produktu jest właściwa
  - jeśli dawka wynosi 100 mg, potrzebna jest jedna ampułko-strzykawka zawierająca 100 mg o jeśli dawka wynosi 200 mg, należy przygotować dwie ampułko-strzykawki zawierające dawkę 100 mg każda i konieczne będzie wykonanie dwóch wstrzyknięć. Lek należy wstrzyknąć w różnych miejscach wykonując wstrzyknięcia jedno po drugim.

Sprawdzić termin ważności (patrz Rysunek 2):
- Należy sprawdzić termin ważności nadrukowany lub zapisany na pudełku i blistrze.

- Należy sprawdzić termin ważności (zamieszczony po „EXP”) na etykiecie na trzonie ampułko-strzykawki.
- Ampułko-strzykawki nie należy stosować po upływie terminu ważności. Nadrukowany termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca. W celu uzyskania pomocy należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.



Rysunek 2

Poczekać 30 minut, aby ampułko-strzykawka osiągnęła temperaturę pokojową

- W celu zapewnienia właściwego wstrzyknięcia należy pozostawić ampułko-strzykawkę bez pudełka tekturowego w temperaturze pokojowej przez 30 minut, w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Nie należy ogrzewać ampułko-strzykawki w żaden inny sposób (na przykład nie należy ogrzewać w mikrofalówce lub w ciepłej wodzie).
Nie należy usuwać osłonki igły ampułko-strzykawki w czasie gdy jest pozostawiony aby osiągnąć temperaturę pokojową.

Przygotować pozostały sprzęt

W czasie oczekiwania można przygotować pozostały sprzęt, w tym gaziki nasączone alkoholem, waciki lub gaziki i pojemnik na odpadki.

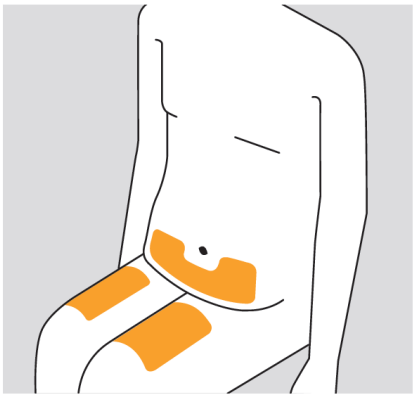
Sprawdzić płyn w ampułko-strzykawce

- Należy trzymać ampułko-strzykawkę za trzon z zakrytą igłą skierowaną w dół.
- Przez okienko do odczytu ampułko-strzykawki sprawdzić czy płyn w ampułko-strzykawce jest przejrzysty lub lekko opalizujący (o perłowym połysku) i bezbarwny lub jasnożółty. Roztwór można zastosować również, jeżeli zawiera kilka półprzezroczystych lub białych cząstek białka.
- Jeśli nie można sprawdzić płynu przez okienko do odczytu, należy trzymać ampułko-strzykawkę za trzon i obrócić osłonę igły, aby płyn był widoczny przez okienko do odczytu (patrz rysunek 2).

Nie należy stosować ampułko-strzykawki jeśli płyn ma niewłaściwy kolor, jest mętny lub zawiera większe cząstki. W takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

2. Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia (patrz Rysunek 3)

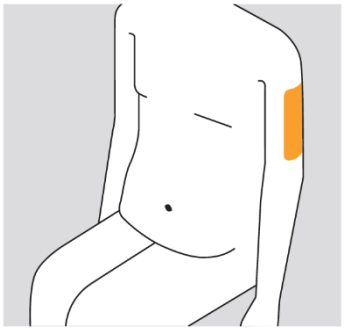
- Zazwyczaj lek wstrzykuje się w przednią, środkową część uda.
- Lek można również podać w brzuch poniżej linii pępka, z pominięciem obszaru leżącego dokładnie pomiędzy pępkiem i około 5 cm poniżej niego.
- Nie wstrzykiwać w miejscu, gdzie skóra jest wrażliwa, zasiniona, zaczerwieniona, szorstka, twarda lub gdzie występują blizny lub zadrapania.
- Jeśli potrzebnych jest więcej wstrzyknięć, należy podać je w różne części ciała.



Rysunek 3

Wybór miejsca wstrzyknięcia przez opiekuna (patrz Rysunek 4)

- Jeśli opiekun wstrzykuje lek, można również wybrać miejsce na zewnętrznej stronie ramienia.
- Lek może zostać wstrzyknięty w wymienione miejsca niezależnie od budowy i rozmiarów ciała.



Rysunek 4

Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

- Umyć dokładnie ręce ciepłą wodą z mydłem.
- Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.
- Należy poczekać aż skóra sama wyschnie, nie należy wachlować lub dmuchać na oczyszczone miejsce wstrzyknięcia.

Nie należy dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

3. Wstrzykiwanie leku

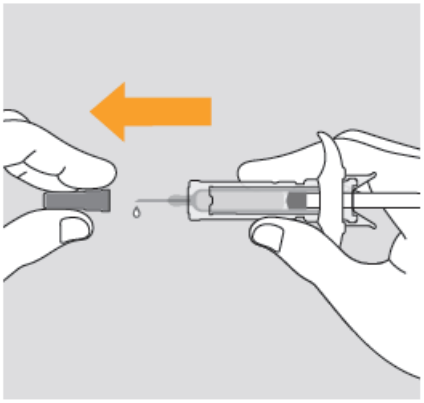
Nie należy zdejmować osłony igły zanim pacjent nie przygotuje się do wstrzyknięcia. Lek powinien zostać wstrzyknięty w ciągu 5 minut od zdjęcia osłony igły.

Nie należy dotykać tłoka podczas zdejmowania osłony igły.

Usunąć osłonę igły (patrz Rysunek 5)

- Kiedy pacjent jest przygotowany do wstrzyknięcia, przytrzymać trzon ampułko-strzykawki jedną ręką.
- Odciągnąć prosto osłonę igły i wyrzucić po wykonaniu wstrzyknięcia. Nie dotykać tłoka podczas wykonywania tej czynności.
- Może być widoczny pęcherzyk powietrza w ampułko-strzykawce lub kropla na końcu. Są to prawidłowe zjawiska i nie ma konieczności ich usuwania.
- Szybko wstrzyknąć dawkę po usunięciu osłony igły.

Nie należy dotykać igły ani pozwalać, żeby igła dotykała jakiejkolwiek powierzchni.
Nie należy używać ampułko-strzykawki, jeśli została upuszczona bez osłony igły. W takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.



Rysunek 5

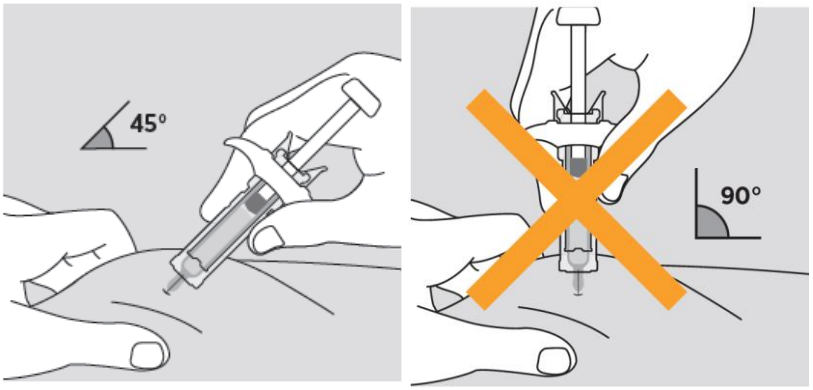
Pozycja ampułko-strzykawki podczas wstrzykiwania

- Należy chwycić ampułko-strzykawkę w dłoń palcem środkowym i wskazującym i położyć kciuk na główce tłoka, drugą ręką delikatnie uchwycić oczyszczony obszar skóry. Mocno przytrzymać.

Nigdy nie odciągać tłoka.

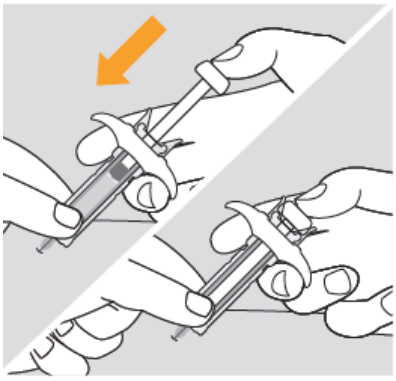
Wstrzyknięcie leku

- Umieścić igłę pod kątem około 45° w stosunku do uchwyconej skóry. Jednym szybkim ruchem wbić igłę w skórę, tyle ile można (patrz Rysunek 6).



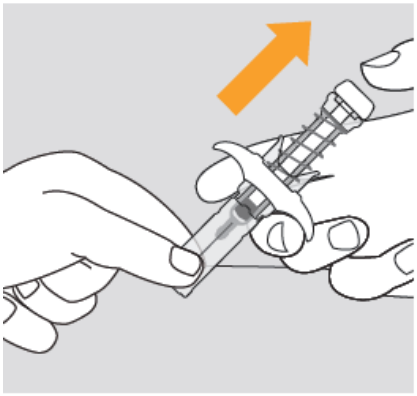
Rysunek 6

- Zwolnić fałd skóry i zmienić położenie dłoni. Wolną ręką chwycić za korpus ampułko-strzykawki. Umieść kciuk na tłoku i nacisnąć go do oporu (patrz Rysunek 7).



Rysunek 7

- Zmniejszyć nacisk na tłok, osłona zabezpieczająca zakryje igłę i zablokuje się w miejscu, usuwając igłę ze skóry (patrz Rysunek 8).



Rysunek 8

4. Po wstrzyknięciu

Użyć wacika lub gazika

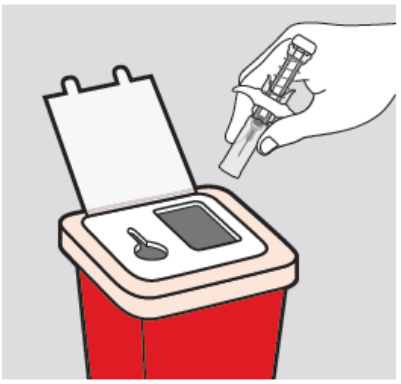
- Może pojawić się niewielka ilość krwi lub płynu w miejscu wstrzyknięcia. To jest normalne.
- Przez 10 sekund można przyciskać wacik lub gazik w miejscu wstrzyknięcia.
- Jeśli jest to konieczne, można przylepić plaster w miejscu wstrzyknięcia.
- Nie należy pocierać skóry.

Wyrzucić ampułko-strzykawkę (patrz Rysunek 9)

- Ampułko-strzykawkę należy wyrzucić do pojemnika na odpadki. Należy upewnić się, że usuwając te odpady postępuje się zgodnie z instrukcją lekarza lub pielęgniarki.

Nie należy próbować zakładać ponownie osłony na igłę.
Dla własnego bezpieczeństwa i bezpieczeństwa innych, nigdy nie należy używać ponownie ampułko-strzykawki.

Jeśli pacjent uważa, że coś zostało źle zrobione w czasie wstrzyknięcia lub jeśli ma wątpliwości powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.



Rysunek 9