

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Simponi 45 mg/0,45 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een voorgevulde pen bevat 45 mg golimumab* in 0,45 ml. 1 ml oplossing bevat 100 mg golimumab.

Elke voorgevulde pen kan 0,1 ml tot 0,45 ml (overeenkomend met 10 mg tot 45 mg golimumab) in stappen van 0,05 ml toedienen.

* Humaan IgG1 κ monoklonaal antilichaam dat met behulp van recombinant-DNA-technologie door een muizen-hybridomacellijn is vervaardigd.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke voorgevulde pen bevat 18,45 mg sorbitol (E420) per dosis van 45 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (injectie), VarioJect.

De oplossing is helder tot licht opalescent, kleurloos tot lichtgeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Juvenile idiopathische artritis

Polyarticulaire juvenile idiopathische artritis (pJIA)

Simponi, in combinatie met methotrexaat (MTX) is geïndiceerd voor de behandeling van polyarticulaire juvenile idiopathische artritis bij kinderen van 2 jaar en ouder, die onvoldoende reageerden op eerdere behandeling met MTX.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld en gecontroleerd door gekwalificeerde artsen die ervaring hebben met het diagnosticeren en behandelen van aandoeningen waarvoor Simponi is geïndiceerd. Patiënten die met Simponi worden behandeld dienen de herinneringskaart voor patiënten te ontvangen die in de verpakking wordt meegeleverd.

Dosering

De voorgevulde pen met 45 mg/0,45 ml is bestemd voor pediatrie patiënten. Elke voorgevulde pen is bestemd voor eenmalig gebruik bij één patiënt, en dient na gebruik onmiddellijk te worden weggegooid.

Pediatrische patiënten

Juvenile idiopathische artritis

Polyarticulaire juvenile idiopathische artritis bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg

De aanbevolen dosering van Simponi voor kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg met polyarticulaire juvenile idiopathische artritis is 30 mg/m² lichaamsoppervlakte tot een maximale enkelvoudige dosis van 40 mg eenmaal per maand toegediend, elke maand op dezelfde dag. Het voorgeschreven injectievolume dient te worden gekozen volgens de lengte en het gewicht van de patiënt, zoals weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Dosis van Simponi in milliliter (ml) volgens de lengte en het gewicht van patiënten met pJIA

		Totaal lichaamsgewicht (kg)						
		10-12	13-17	18-22	23-27	28-32	33-37	38-39
		Dosis (ml)						
Lengte (cm)	70 tot < 75	0,15	0,15	0,2				
	75 tot < 85	0,15	0,15	0,2	0,2			
	85 tot < 95	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	
	95 tot < 105	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3
	105 tot < 115	0,15	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,3
	115 tot < 125	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,35
	125 tot < 135		0,2	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	135 tot < 145		0,25	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	145 tot < 155			0,25	0,3	0,35	0,35	0,4
	155 tot < 165			0,3	0,3	0,35	0,35	0,4
	165 tot < 175				0,35	0,35	0,4	0,4
175 tot < 180					0,35	0,4	0,4	

Polyarticulaire juvenile idiopathische artritis bij kinderen met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg

Voor kinderen met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg is een voorgevulde pen of voorgevulde spuit van 50 mg verkrijgbaar. Zie voor de dosering bij gebruik van het 50 mg doseerschema rubriek 4.2 van de SmPC van de Simponi 50 mg voorgevulde pen of voorgevulde spuit.

Volgens beschikbare gegevens zou een klinische respons gewoonlijk bereikt worden binnen 12 tot 14 weken behandeling (na 3-4 doses). Bij kinderen bij wie therapeutisch voordeel binnen deze periode niet wordt vastgesteld moet voortzetting van de behandeling worden heroverwogen.

Er is geen relevant gebruik van Simponi bij patiënten jonger dan 2 jaar voor de indicatie van pJIA.

Overgeslagen dosis

Indien een patiënt vergeet om Simponi op de geplande datum te injecteren, moet de patiënt direct als hij/zij eraan denkt de vergeten dosis alsnog injecteren. De patiënten moet duidelijk gemaakt worden dat zij geen dubbele dosis dienen te injecteren om een vergeten dosis in te halen.

De volgende dosis moet volgens de onderstaande richtlijnen worden toegediend:

- als het minder dan twee weken is na de geplande dosering, moet de patiënt de vergeten dosering injecteren en het oorspronkelijke schema blijven volgen.
- als het meer dan twee weken is na de geplande dosering, moet de patiënt de vergeten dosering injecteren en moet vanaf de dag van deze injectie een nieuw schema voor de toediening worden gehanteerd.

Speciale populaties

Nier- en leverfunctiestoornis

Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van Simponi bij deze patiëntenpopulaties. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van golimumab zijn niet vastgesteld bij patiënten met pJIA jonger dan 2 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Simponi is voor subcutaan gebruik. Als de arts dit aangewezen vindt, kunnen patiënten zelf injecteren na goede training in de techniek van subcutaan injecteren; medische follow-up kan plaatsvinden naar behoefte. De patiënten moet duidelijk gemaakt worden dat zij de voorgeschreven hoeveelheid Simponi moeten injecteren overeenkomstig de uitgebreide instructies voor gebruik die in de verpakking wordt meegeleverd.

Voor de toedieningsinstructies, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Actieve tuberculose (tbc) of andere ernstige infecties als sepsis en opportunistische infecties (zie rubriek 4.4).

Matig of ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infecties

Patiënten moeten voorafgaand aan, tijdens en na behandeling met golimumab zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties, waaronder tuberculose. Aangezien de eliminatie van golimumab tot 5 maanden kan duren, moet gedurende deze periode de controle worden voortgezet. Wanneer een patiënt een ernstige infectie of sepsis ontwikkelt, mag geen verdere behandeling met golimumab plaatsvinden (zie rubriek 4.3).

Golimumab mag niet worden toegediend aan patiënten met een klinisch belangrijke, actieve infectie. Wanneer overwogen wordt om bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van terugkerende infectie golimumab te gebruiken, is voorzichtigheid geboden. Patiënten moeten op gepaste wijze geadviseerd worden over, en blootstelling vermijden aan, potentiële risicofactoren voor infectie.

Patiënten die TNF-blokkers gebruiken zijn vatbaarder voor ernstige infecties. Bij patiënten die golimumab kregen is melding gemaakt van bacteriële (waaronder sepsis en pneumonie), mycobacteriële (waaronder tuberculose), invasieve schimmel- en opportunistische infecties, waaronder met fatale afloop. Een aantal van deze ernstige infecties is opgetreden bij patiënten die gelijktijdig een immunosuppressieve behandeling ondergingen die hen, in combinatie met hun onderliggende aandoening, vatbaar gemaakt zou kunnen hebben voor infecties. Patiënten die tijdens de behandeling met golimumab een nieuwe infectie ontwikkelen, dienen nauwgezet te worden gevolgd en een volledige diagnostische beoordeling te ondergaan. Als een patiënt een nieuwe ernstige infectie of sepsis ontwikkelt, moet de toediening van golimumab worden gestaakt en moet behandeling met passende antimicrobiële of antischimmelmiddelen worden gestart tot de infectie onder controle is.

Bij patiënten die gewoond of gereisd hebben in een gebied waar invasieve schimmelinfecties als histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose endemisch zijn, moeten de voordelen en risico's van behandeling met golimumab zorgvuldig worden afgewogen alvorens te starten met de behandeling met golimumab. Bij risicopatiënten die met golimumab worden behandeld, moet aan een invasieve schimmelinfectie worden gedacht als deze patiënten een ernstige systemische ziekte ontwikkelen. De diagnose en toediening van empirische antifungale therapie moeten bij deze patiënten, indien mogelijk, worden gedaan in overleg met een arts die ervaren is in de behandeling van invasieve schimmelinfecties.

Tuberculose

Er is melding gemaakt van tuberculose bij patiënten die golimumab kregen. Er moet worden opgemerkt dat tuberculose in het merendeel van deze gevallen extrapulmonaal was en zich manifesteerde als een plaatselijk optredende of gedissemineerde ziekte.

Voordat met behandeling met golimumab wordt begonnen, dienen alle patiënten te worden gecontroleerd op zowel actieve als inactieve ('latente') tuberculose. Bij deze controle moet een gedetailleerde medische voorgeschiedenis met een persoonlijke voorgeschiedenis van tuberculose of mogelijk eerdere blootstelling aan tuberculose, en vroegere en/of huidige immunosuppressieve behandeling worden opgesteld. Bij alle patiënten moeten geschikte screeningsonderzoeken, d.w.z. tuberculinehuid- of bloedtest en een thoraxfoto, worden uitgevoerd (er kunnen lokale aanbevelingen van toepassing zijn). Er wordt aanbevolen om op de herinneringskaart voor patiënten te vermelden welke onderzoeken zijn uitgevoerd. Voorschrijvers moeten zich bewust zijn van de kans op een fout-negatieve uitslag van de tuberculinehuidtest, met name bij patiënten die ernstig ziek zijn of bij wie het immuunsysteem onderdrukt is.

Als actieve tuberculose wordt vastgesteld, dient niet te worden gestart met de behandeling met golimumab (zie rubriek 4.3).

Bij een vermoeden van latente tuberculose moet een arts geraadpleegd worden die deskundig is op het gebied van de behandeling van tuberculose. Bij alle onderstaande situaties moeten de voordelen en risico's van behandeling met golimumab zeer zorgvuldig worden afgewogen.

Als inactieve ('latente') tuberculose wordt vastgesteld, moet eerst gestart worden met anti-tuberculotherapie ter behandeling van latente tuberculose, overeenkomstig de lokale aanbevelingen, alvorens begonnen kan worden met de behandeling met golimumab.

Bij patiënten bij wie sprake is van meerdere of significante risicofactoren voor tuberculose en bij wie de uitslag van de test voor latente tuberculose negatief was, moet anti-tuberculosebehandeling overwogen worden voorafgaand aan het gebruik van golimumab. Het gebruik van anti-tuberculosebehandeling voorafgaand aan de behandeling met golimumab moet ook overwogen worden bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van latente of actieve tuberculose en bij wie een toereikend verloop van de behandeling niet bevestigd kan worden.

Er hebben zich gevallen van actieve tuberculose voorgedaan bij patiënten behandeld met golimumab tijdens en na de behandeling van latente tuberculose. Patiënten die golimumab krijgen, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van actieve tuberculose, inclusief patiënten die negatief werden getest op latente tuberculose, patiënten die worden behandeld voor latente tuberculose of patiënten die eerder werden behandeld voor tuberculose-infectie.

Alle patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij medisch advies moeten inwinnen als tijdens of na de behandeling met golimumab klachten/verschijnselen optreden die kunnen wijzen op tuberculose (bijvoorbeeld aanhoudende hoest, vermagering/gewichtsverlies, lichte koorts).

Reactivering van het hepatitis B-virus

Reactivering van hepatitis B is opgetreden bij patiënten die chronische dragers van dit virus waren (positief voor het oppervlakte-antigeen) en TNF-antagonisten, waaronder golimumab, kregen. Sommige gevallen kenden een dodelijke afloop.

Patiënten moeten vóór aanvang van de behandeling met golimumab op HBV-infectie worden getest. Voor patiënten die positief voor HBV-infectie testen, wordt aanbevolen te overleggen met een arts die deskundig is in de behandeling van hepatitis B.

Dragers van het hepatitis B-virus (HBV) die met golimumab behandeld moeten worden, dienen tijdens de behandeling en gedurende een aantal maanden na beëindiging van de behandeling nauwlettend te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van een actieve hepatitis B-infectie. Toereikende gegevens zijn niet beschikbaar over de behandeling van dragers van HBV die gelijktijdig met een TNF-antagonisten-behandeling antivirale middelen krijgen om reactivering van HBV te voorkomen. Bij patiënten bij wie reactivering van HBV optreedt, dient het gebruik van golimumab te worden stopgezet en moet begonnen worden met effectieve antivirale behandeling en een passende ondersteunende behandeling.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Het is niet bekend welke invloed behandeling met TNF-blokkers kan hebben op de ontwikkeling van maligniteiten. Op basis van de huidige kennis kan niet worden uitgesloten dat patiënten die met TNF-antagonisten behandeld worden een mogelijk risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen, leukemie of andere maligniteiten. Wanneer overwogen wordt om behandeling met TNF-blokkers toe te passen bij patiënten met een voorgeschiedenis van maligniteiten of om de behandeling voort te zetten bij patiënten die een maligniteit ontwikkelen, is voorzichtigheid geboden.

Maligniteit bij kinderen

Maligniteiten, soms fataal, zijn gemeld bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen (tot 22 jaar) behandeld met TNF-blokkers (start van de behandeling \leq 18 jaar) in de postmarketingssituatie. Ongeveer in de helft van de gevallen ging het om een lymfoom. De andere gevallen betroffen een aantal verschillende maligniteiten, waaronder zeldzame maligniteiten die gewoonlijk in verband worden gebracht met immunosuppressie. Een risico op ontwikkeling van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met TNF-blokkers kan niet worden uitgesloten.

Lymfoom en leukemie

Bij de placebogecontroleerde onderdelen van klinische onderzoeken met alle TNF-blokkers, waaronder golimumab, werden bij patiënten die anti-TNF-behandeling kregen meer gevallen van lymfoom waargenomen dan bij patiënten uit de controlegroep. Bij het klinische fase IIb- en fase III-onderzoek met Simponi bij reumatoïde artritis (RA), artritis psoriatica (PsA) en spondylitis ankylosans (AS) was de incidentie van lymfomen bij de patiënten die met golimumab werden behandeld hoger dan te verwachten was bij de algemene populatie. Er zijn gevallen van leukemie gemeld bij patiënten die behandeld werden met golimumab. Er is een verhoogd achtergrondrisico op lymfoom en leukemie bij patiënten met reumatoïde artritis waarbij sprake is van een langdurig aanhoudende, zeer actieve ontstekingsziekte. Dit maakt de risicoschatting moeilijk.

Na het in de handel brengen zijn zeldzame gevallen van hepatosplenisch T-cellymfoom (HSTCL) gemeld bij patiënten die behandeld werden met andere TNF-blokkers (zie rubriek 4.8). Deze zeldzame vorm van T-cellymfoom kent een zeer agressief ziekteverloop en is meestal fataal. Het merendeel van de gevallen werd gemeld bij adolescente en jongvolwassen mannen die bijna allemaal gelijktijdig werden behandeld met azathioprine (AZA) of 6-mercaptopurine (6-MP) voor inflammatoire darmziekten. Het potentiële risico van de combinatie van AZA of 6-MP met golimumab dient zorgvuldig te worden afgewogen. Een risico op het ontwikkelen van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die behandeld worden met TNF-blokkers kan niet worden uitgesloten.

Maligniteiten anders dan lymfoom

Bij de placebogecontroleerde onderdelen van klinische fase IIb- en fase III-onderzoeken met Simponi bij RA, PsA, AS en colitis ulcerosa (UC) was de incidentie van maligniteiten anders dan lymfoom

(met uitzondering van niet-melanome huidkanker) bij de golimumab- en de controlegroep vergelijkbaar.

Colondysplasie/coloncarcinoom

Het is niet bekend of behandeling met golimumab invloed heeft op het risico om dysplasie of coloncarcinoom te ontwikkelen. Alle patiënten met colitis ulcerosa met een verhoogd risico op dysplasie of coloncarcinoom (bijvoorbeeld patiënten met een reeds lang bestaande colitis ulcerosa of primaire scleroserende cholangitis), of die een voorgeschiedenis van dysplasie of coloncarcinoom hebben, moeten met regelmatige intervallen vóór de behandeling en tijdens hun ziekteverloop gescreend worden op dysplasie. Deze evaluatie moet bestaan uit colonoscopie en biopsieën in overeenstemming met lokale aanbevelingen. Bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde dysplasie die worden behandeld met golimumab, moeten de risico's en voordelen voor de individuele patiënt zorgvuldig worden beoordeeld en moet er een afweging worden gemaakt of de therapie moet worden voortgezet.

Bij een verkennend klinisch onderzoek ter beoordeling van het gebruik van golimumab bij patiënten met ernstig persistent astma werden bij patiënten die behandeld werden met golimumab meer maligniteiten gemeld dan bij patiënten uit de controlegroep (zie rubriek 4.8). De betekenis van deze bevinding is onbekend.

Bij een verkennend klinisch onderzoek ter beoordeling van het gebruik van een ander anti-TNF-middel, infliximab, bij patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD), werden bij patiënten die met infliximab behandeld werden meer maligniteiten, overwegend in de longen en het hoofd-halsgebied, gemeld dan bij de patiënten uit de controlegroep. Alle patiënten hadden een voorgeschiedenis van zwaar roken. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het gebruik van een TNF-antagonist bij patiënten die lijden aan COPD en bij patiënten die doordat zij veel hebben gerookt een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van maligniteiten.

Huidkanker

Bij patiënten behandeld met TNF-blokkerende stoffen, waaronder golimumab, zijn melanomen en Merkelcelcarcinomen gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Periodiek onderzoek van de huid wordt aanbevolen, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor huidkanker.

Congestief hartfalen (CHF)

Met TNF-blokkers, waaronder golimumab, zijn gevallen van verergering van congestief hartfalen (CHF) en nieuw opgetreden CHF gemeld. Enkele gevallen hadden een fatale afloop. Bij een klinisch onderzoek met een andere TNF-antagonist is verergering van congestief hartfalen en toegenomen mortaliteit als gevolg van CHF waargenomen. Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van golimumab bij patiënten met CHF. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van golimumab bij patiënten met mild hartfalen (NYHA-klasse I/II). De patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd en indien sprake is van nieuwe of verergerende symptomen van hartfalen moet de behandeling met golimumab worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Neurologische voorvallen

Het gebruik van TNF-blokkers, waaronder golimumab, is in verband gebracht met gevallen van nieuw optreden of exacerbatie van de klinische symptomen en/of op röntgenfoto's aantoonbare klachten van aandoeningen die gepaard gaan met demyelinisatie van het centrale zenuwstelsel, waaronder multipale sclerose en perifere demyeliniserende aandoeningen. Bij patiënten met bestaande of onlangs opgetreden demyeliniserende aandoeningen dienen de voordelen en risico's van anti-TNF-behandeling zorgvuldig te worden afgewogen alvorens te beginnen met de behandeling met golimumab. Als deze aandoeningen optreden, moet worden overwogen golimumab stop te zetten (zie rubriek 4.8).

Chirurgische ingrepen

Er is beperkte ervaring wat betreft de veiligheid van behandeling met golimumab bij patiënten die chirurgische ingrepen, waaronder artroplastiek, hebben ondergaan. Bij het plannen van een chirurgische ingreep moet rekening gehouden worden met de lange halfwaardetijd. Een patiënt die

tijdens de behandeling met golimumab een chirurgische ingreep moet ondergaan, dient zorgvuldig te worden gecontroleerd op infecties en passende maatregelen moeten worden genomen.

Immunosuppressie

Aangezien TNF een belangrijke rol speelt bij het tot stand brengen van ontstekingsprocessen en de regulatie van cellulaire immunoresponsen, bestaat er een mogelijkheid dat TNF-blokkers, waaronder golimumab, bij de gastheer het afweersysteem tegen infecties en maligniteiten aantasten.

Auto-immuunprocessen

De relatieve TNF α -deficiëntie als gevolg van anti-TNF-behandeling kan een auto-immuunproces in gang zetten. Indien een patiënt na behandeling met golimumab symptomen krijgt die een lupusachtig syndroom doen vermoeden, en aantoonbaar over antilichamen tegen dubbelstrengig DNA beschikt, dient de behandeling met golimumab te worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

Hematologische reacties

Er zijn meldingen geweest van pancytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose, aplastische anemie en trombocytopenie bij patiënten die TNF-blokkers gebruiken, waaronder golimumab. Alle patiënten dienen te worden geadviseerd om direct medische hulp te zoeken wanneer zij klachten en verschijnselen ontwikkelen die duiden op bloedstasis (bijvoorbeeld aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen, bleke gelaatskleur). Het beëindigen van de golimumab behandeling dient te worden overwogen bij patiënten met vastgestelde significante hematologische afwijkingen.

Gelijktijdige toediening van TNF-antagonisten en anakinra

Ernstige infecties en neutropenie zonder extra klinisch voordeel zijn gezien tijdens klinische onderzoeken waarbij anakinra en een andere TNF blokker, etanercept, gelijktijdig werden gebruikt. Vanwege de aard van de ongewenste effecten die gezien werden bij deze combinatietherapie, kan vergelijkbare toxiciteit ook optreden bij de combinatie van anakinra met andere TNF-blokkers. De combinatie van golimumab en anakinra wordt daarom niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening van TNF-antagonisten en abatacept

Tijdens klinische onderzoeken is gelijktijdige toediening van TNF-antagonisten en abatacept, vergeleken met TNF-antagonisten alleen, in verband gebracht met een verhoogde kans op infecties, waaronder ernstige infecties, zonder klinisch voordeel. De combinatie van golimumab en abatacept wordt daarom niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening met andere biologische geneesmiddelen

Er is onvoldoende informatie over het gelijktijdig gebruik van golimumab met andere biologische geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van dezelfde aandoeningen als waarvoor golimumab wordt gebruikt. Het gelijktijdig gebruik van golimumab met deze biologische geneesmiddelen wordt niet aanbevolen vanwege het mogelijk verhoogde risico op infectie en andere potentiële farmacologische interacties.

Wisselen tussen biologische *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD's)

Voorzichtigheid is geboden en patiënten moeten onder toezicht blijven bij het overstappen van het ene biologische geneesmiddel op het andere, omdat overlappende biologische activiteit de kans op bijwerkingen, waaronder infecties, verder kan vergroten.

Vaccinaties/therapeutische infectieuze agentia

Patiënten die met golimumab behandeld worden mogen tijdens hun behandeling gevaccineerd worden, maar niet met levende vaccins (zie rubrieken 4.5 en 4.6). Van patiënten die anti-TNF-therapie ontvangen, zijn er beperkte gegevens beschikbaar over de respons op een vaccinatie met levende vaccins of op de secundaire overdracht van infecties door levende vaccins. Het gebruik van levende vaccins kan resulteren in klinische infecties, waaronder gedissemineerde infecties.

Ander gebruik van therapeutische infectieuze agentia zoals levende verzwakte bacteriën (bijvoorbeeld BCG-blaasinstillatie voor de behandeling van kanker) kan resulteren in klinische infecties waaronder

gedissemineerde infecties. Het wordt aangeraden therapeutische infectieuze agentia niet gelijktijdig met golimumab toe te dienen.

Allergische reacties

Sinds de introductie van het geneesmiddel zijn ernstige systemische overgevoeligheidsreacties gemeld (waaronder anafylactische reactie) na toediening van golimumab. Sommige van deze reacties traden op na de eerste toediening van golimumab. Indien een anafylactische reactie of een andere ernstige allergische reactie optreedt, dient de toediening van golimumab direct te worden beëindigd en moet er een passende behandeling worden gestart.

Overgevoeligheid voor latex

De naaldbescherming van de voorgevulde pen is vervaardigd van droog natuurlijk rubber dat latex bevat en kan bij personen die overgevoelig zijn voor latex allergische reacties veroorzaken.

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

Bij de fase III-onderzoeken bij RA, PsA, AS en UC werden tussen de patiënten van 65 jaar of ouder die golimumab kregen en de jongere patiënten over het geheel genomen geen verschillen waargenomen met betrekking tot de ongewenste effecten (AEs), ernstige ongewenste effecten (SAEs) en ernstige infecties. Voorzichtigheid is echter geboden bij de behandeling van ouderen en speciale aandacht dient te worden besteed aan het optreden van infecties. Het niet-radiografische axiale spondyloarthritis (nr-Axiale SpA)-onderzoek is niet uitgevoerd bij patiënten van 45 jaar of ouder.

Nier- en leverfunctiestoornis

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd die specifiek gericht waren op het gebruik van golimumab bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van golimumab bij personen met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Vaccinaties

Het wordt aanbevolen om bij pediatrische patiënten, indien mogelijk, alle vaccinaties bij te werken volgens de huidige richtlijnen voor vaccinatie alvorens de behandeling met golimumab te starten (zie 'Vaccinaties/therapeutische infectieuze agentia' hierboven).

Hulpstoffen

Simponi bevat sorbitol (E420). Bij patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, dient rekening gehouden te worden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding (zie rubriek 2).

Risico op medicatiefouten

Het is belangrijk dat de correcte dosis wordt toegediend zoals aangegeven bij de dosering (zie rubriek 4.2). Men moet goed opletten dat de patiënt niet ondergedoseerd of overgedoseerd wordt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gelijktijdig gebruik met andere biologische geneesmiddelen

Het gebruik van golimumab in combinatie met andere biologische geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van dezelfde aandoeningen als waarvoor golimumab wordt gebruikt, waaronder anakinra en abatacept, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Levende vaccins/therapeutische infectieuze agentia

Levende vaccins mogen niet gelijktijdig met golimumab worden toegediend (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Therapeutische infectieuze agentia mogen niet gelijktijdig met golimumab worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Methotrexaat

Hoewel gelijktijdig gebruik van MTX bij patiënten met RA, PsA of AS leidt tot hogere steady-state dalconcentraties van golimumab, wijzen de onderzoeksgegevens er niet op dat de golimumab- of de MTX-dosering moet worden aangepast (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Om zwangerschap te voorkomen moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken en het gebruik daarvan tot ten minste zes maanden na de laatste behandeling met golimumab voortzetten.

Zwangerschap

Er zijn prospectief ongeveer 400 zwangerschappen verzameld die zijn blootgesteld aan golimumab met een bekende uitkomst van de levendgeborene. Hiervan zijn 220 zwangerschappen blootgesteld in het eerste trimester. Een bevolkingsonderzoek in Noord-Europa omvatte 131 zwangerschappen (en 134 zuigelingen). Hierin waren 6/134 (4,5 %) gevallen met ernstige aangeboren afwijkingen na blootstelling in de baarmoeder aan Simponi tegenover 599/10.823 (5,5 %) gevallen bij niet-biologische systemische behandeling in vergelijking met 4,6 % in de algemene populatie van het onderzoek. De voor *confounding* gecorrigeerde odds-ratio's waren respectievelijk OR 0,79 (95 %-BI 0,35-1,81) voor Simponi ten opzichte van de niet-biologische systemische behandeling en OR 0,95 (95 %-BI 0,42-2,16) voor Simponi tegenover de algemene bevolking.

Doordat golimumab TNF remt, zou toediening van golimumab tijdens de zwangerschap de normale immuunreacties van de pasgeborene kunnen beïnvloeden. In dierstudies worden geen aanwijzingen gevonden voor directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, op de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). De beschikbare klinische ervaring is beperkt. Gebruik golimumab alleen tijdens de zwangerschap als het strikt noodzakelijk is.

Golimumab passeert de placenta. Na behandeling tijdens de zwangerschap met een TNF-blokkerend monoklonaal antilichaam, is het antilichaam in het serum van de zuigeling gedetecteerd tot 6 maanden na de geboorte van de zuigeling van de behandelde vrouw. Deze zuigelingen kunnen als gevolg hiervan een verhoogd risico op infectie hebben. Toediening van levende vaccins aan zuigelingen die *in utero* zijn blootgesteld aan golimumab wordt niet aanbevolen gedurende 6 maanden na de laatste injectie aan de moeder tijdens de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Borstvoeding

Het is niet bekend of golimumab via de moedermelk wordt uitgescheiden of na inname systemisch wordt geabsorbeerd. Bij apen is aangetoond dat golimumab overgaat in de moedermelk en aangezien humane immuunglobulinen in de moedermelk worden uitgescheiden, mogen vrouwen tijdens en gedurende minimaal zes maanden na de behandeling met golimumab geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er is met golimumab geen onderzoek naar vruchtbaarheid bij dieren gedaan. In een vruchtbaarheidsonderzoek bij muizen waarbij een analoog antilichaam werd gebruikt dat selectief de functionele activiteit van het TNF α van de muis remt, is geen relevant effect op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Simponi heeft geringe invloed op het vermogen om te fietsen, de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na toediening van Simponi zou echter duizeligheid kunnen optreden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de gecontroleerde fase van de belangrijkste onderzoeken bij RA, PsA, AS, nr-Axiale SpA en UC, was bovensteluchtweginfectie de meest voorkomende bijwerking die werd gemeld bij 12,6 % van de met golimumab behandelde patiënten tegen 11,0 % in de controlegroep. De ernstigste voor golimumab gemelde bijwerkingen zijn ernstige infecties (waaronder sepsis, pneumonie, TB, invasieve fungale en opportunistische infecties), demyeliniserende aandoeningen, HBV-reactivatie, CHF, auto-immuunprocessen (lupus-achtig syndroom), hematologische reacties, ernstige systemische overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie), vasculitis, lymfoom en leukemie (zie rubriek 4.4).

Overzicht van bijwerkingen

In Tabel 2 staan de bijwerkingen die zijn waargenomen bij klinische onderzoeken met golimumab en die wereldwijd sinds de introductie van golimumab gemeld zijn. De bijwerkingen worden binnen de aangewezen systeem/orgaanklassen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende conventies worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst.

Tabel 2
Overzicht van bijwerkingen

<p>Infecties en parasitaire aandoeningen</p> <p> Zeer vaak: bovensteluchtweginfecties (nasofaryngitis, faryngitis, laryngitis en rhinitis)</p> <p> Vaak: bacteriële infecties (zoals cellulitis), ondersteluchtweginfecties (zoals pneumonie), virale infecties (zoals influenza en herpes), bronchitis, sinusitis, oppervlakkige schimmelinfecties, abces</p> <p> Soms: sepsis waaronder septische shock, pyelonefritis</p> <p> Zelden: tuberculose, opportunistische infecties (zoals invasieve schimmelinfecties [histoplasmose, coccidioïdomycose, pneumocystose], bacteriële, atypische mycobacteriële en protozoïsche infectie), hepatitis B-reactivering, bacteriële artritis, infectieve bursitis</p>
<p>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd</p> <p> Soms: neoplasmata (zoals huidkanker, plaveiselcelcarcinoom en melanocytische naevus (kwaadaardige moedervlek))</p> <p> Zelden: lymfoom, leukemie, melanoom, Merkelcelcarcinoom</p> <p> Niet bekend: hepatosplenisch T-cellymfoom*, Kaposi-sarcoom</p>
<p>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</p> <p> Vaak: leukopenie (waaronder neutropenie), anemie</p> <p> Soms: trombocytopenie, pancytopenie</p> <p> Zelden: aplastische anemie, agranulocytose</p>
<p>Immuunsysteemaandoeningen</p> <p> Vaak: allergische reacties (bronchospasme, overgevoeligheid, urticaria), auto-antilichaam positief</p> <p> Zelden: ernstige systemische overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactische reactie), vasculitis (systemisch), sarcoïdose</p>
<p>Endocriene aandoeningen</p> <p> Soms: schildklier-aandoeningen (zoals hypothyroïdie, hyperthyroïdie en struma)</p>

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms: verhoogd glucose in het bloed, verhoogd lipidengehalte
Psychische aandoeningen	Vaak: depressie, insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie Soms: evenwichtsstoornissen Zelden: demyeliniserende aandoeningen (centraal en perifeer), dysgeusie
Oogaandoeningen	Soms: visuele stoornissen (zoals wazig zien en minder scherp zien), conjunctivitis, oogallergie (zoals pruritus en irritatie)
Hartaandoeningen	Soms: aritmie, ischemische coronaire arterie aandoeningen Zelden: congestief hartfalen (nieuw optredend of verergering)
Bloedvataandoeningen	Vaak: hypertensie Soms: trombose (zoals diepveneuze en aortische), blozen Zelden: syndroom van Raynaud
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen	Vaak: astma en gerelateerde symptomen (zoals piepen en bronchiale hyperactiviteit) Soms: interstitiële longziekte
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak: dyspepsie, gastro-intestinale pijn en abdominale pijn, misselijkheid, maag-darmstelselontstekingsaandoeningen (zoals gastritis en colitis), stomatitis Soms: constipatie, gastro-oesofageale reflux
Lever- en galaandoeningen	Vaak: toename van alanine-aminotransferase, toename van aspartaataminotransferase Soms: cholelithiase, leveraandoeningen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: pruritus, rash, alopecia, dermatitis Soms: bulleuze huidreacties, psoriasis (nieuw optreden of verergering van al bestaande psoriasis, palmar/plantair en pustulair), urticaria Zelden: lichenoïde reacties, huidexfoliatie, vasculitis (cutaan) Niet bekend: verergeren van symptomen van dermatomyositis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden: lupusachtig syndroom
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden: blaasaandoeningen, nieraandoeningen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms: borstaandoeningen, menstratiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak: pyrexie, asthenie, reacties op de injectieplaats (zoals erytheem, urticaria, verharding, pijn, bloeditstorting, pruritus, irritatie en paresthesie op de injectieplaats), borstongemak Zelden: afgenomen genezing

Letsels, intoxicaties en
verrichtingscomplicaties

Vaak: botbreuken

* Waargenomen bij andere TNF-blokkers.

In deze hele rubriek wordt de mediane duur van de follow-up (ongeveer 4 jaar) in het algemeen weergegeven voor alle gebruikswijzen van golimumab. Wanneer het gebruik van golimumab wordt omschreven door middel van dosis, varieert de mediane duur van de follow-up (ongeveer 2 jaar voor de 50 mg dosis, ongeveer 3 jaar voor de 100 mg dosis) aangezien patiënten van dosis gewisseld kunnen zijn.

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

In de gecontroleerde fase van de belangrijkste onderzoeken was bovensteluchtweginfectie de bijwerking die het vaakst werd gemeld. Deze bijwerking trad op bij 12,6 % van de met golimumab behandelde patiënten (incidentie per 100 proefpersoonjaren: 60,8; 95 %-BI: 55,0, 67,1), vergeleken met 11,0 % van de controlepatiënten (incidentie per 100 proefpersoonjaren: 54,5; 95 %-BI: 46,1, 64,0). In gecontroleerde en niet-gecontroleerde delen van de onderzoeken met een mediane follow-up van ongeveer 4 jaar was de incidentie van bovensteluchtweginfecties 34,9 voorvallen per 100 proefpersoonjaren; 95 %-BI: 33,8, 36,0 voor patiënten behandeld met golimumab.

In de gecontroleerde fase van de belangrijkste onderzoeken werden infecties waargenomen bij 23,0 % van de met golimumab behandelde patiënten (incidentie per 100 proefpersoonjaren: 132,0; 95 %-BI: 123,3, 141,1), in vergelijking met 20,2 % van de patiënten uit de controlegroepen (incidentie per 100 proefpersoonjaren: 122,3; 95 %-BI: 109,5, 136,2). In gecontroleerde en niet-gecontroleerde delen van de onderzoeken met een mediane follow-up van ongeveer 4 jaar, was de incidentie van infecties 81,1 voorvallen per 100 proefpersoonjaren; 95 %-BI: 79,5, 82,8 voor patiënten behandeld met golimumab.

In de gecontroleerde fase van onderzoeken bij patiënten met RA, PsA, AS en nr-Axiale SpA werden ernstige infecties waargenomen bij 1,2 % van de met golimumab behandelde patiënten en bij 1,2 % van de patiënten uit de controlegroep. De incidentie van ernstige infecties in de gecontroleerde fase van de RA-, PsA-, AS- en nr-Axiale SpA-onderzoeken was 7,3 per 100 proefpersoonjaren in follow-up, 95 %-BI: 4,6, 11,1, voor de golimumab 100 mg groep, 2,9 voor de golimumab 50 mg groep, 95 %-BI: 1,2, 6,0 en 3,6 voor de placebogroep, 95 %-BI: 1,5, 7,0. In de gecontroleerde fase van de UC-onderzoeken met golimumabinductie, werden ernstige infecties waargenomen bij 0,8 % van de met golimumab behandelde patiënten en bij 1,5 % van de patiënten uit de controlegroep. Ernstige infecties die werden waargenomen bij patiënten die met golimumab behandeld waren, omvatten tuberculose, bacteriële infecties, waaronder sepsis en pneumonie, invasieve schimmelinfecties en andere opportunistische infecties. Sommige van deze infecties hadden een dodelijke afloop. In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde delen van de belangrijkste onderzoeken met een mediane follow-up tot 3 jaar, was de incidentie van ernstige infecties, waaronder opportunistische infecties en TBC bij patiënten die met golimumab 100 mg werden behandeld groter dan bij patiënten die met golimumab 50 mg werden behandeld. De incidentie van alle ernstige infecties per 100 proefpersoonjaren was 4,1; 95 %-BI: 3,6, 4,5 bij patiënten die 100 mg golimumab kregen en 2,5; 95 %-BI: 2,0, 3,1 bij patiënten die 50 mg golimumab kregen.

Maligniteiten

Lymfoom

Tijdens de belangrijkste onderzoeken was de incidentie van lymfoom bij patiënten die met golimumab werden behandeld hoger dan te verwachten was bij de algemene populatie. In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde delen van deze studies werd met een mediane follow-up tot 3 jaar bij patiënten die met golimumab 100 mg werden behandeld een hogere incidentie van lymfoom gezien dan bij patiënten die met golimumab 50 mg behandeld werden. Lymfoom werd vastgesteld bij 11 patiënten (1 in de golimumab 50 mg behandelgroepen en 10 in de golimumab 100 mg behandelgroepen) met een incidentie (95 %-BI) per 100 proefpersoonjaren van 0,03 (0,00, 0,15) voorvallen voor de golimumab

50 mg groep, 0,13 (0,06, 0,24) voorvallen voor de golimumab 100 mg groep en 0,00 (0,00, 0,57) voorvallen voor de placebogroep. De meeste lymfomen traden op in de GO-AFTER-studie, waaraan patiënten deelnamen die eerder aan anti-TNF-middelen waren blootgesteld en bij wie de ziekte langer had geduurd en zich moeilijker liet behandelen (zie rubriek 4.4).

Maligniteiten anders dan lymfoom

Tijdens gecontroleerde fases van de belangrijkste onderzoeken en tot en met een follow-upperiode van ongeveer 4 jaar, was de incidentie van maligniteiten anders dan lymfoom (met uitzondering van niet-melanome huidkanker) vergelijkbaar tussen de golimumab- en de controlegroepen. Gedurende de follow-upperiode van ongeveer 4 jaar, was de incidentie van maligniteiten anders dan lymfoom (met uitzondering van niet-melanome huidkanker) vergelijkbaar met die in de algemene populatie.

In de gecontroleerde en niet gecontroleerde fases van de belangrijkste onderzoeken met een mediane follow-upperiode tot 3 jaar, werd niet-melanome huidkanker vastgesteld bij 5 met placebo behandelde, 10 met 50 mg golimumab behandelde en 31 met 100 mg golimumab behandelde proefpersonen, met een incidentie (95 %-BI) van 0,36 (0,26, 0,49) per 100 proefpersoonjaren in follow-up voor de gecombineerde golimumab-groepen en 0,87 (0,28, 2,04) voor placebo.

In de gecontroleerde en niet gecontroleerde fases van de belangrijkste onderzoeken met een mediane follow-upperiode tot 3 jaar, werden maligniteiten anders dan melanoom, niet-melanome huidkanker en lymfoom vastgesteld bij 5 met placebo behandelde, 21 met 50 mg golimumab behandelde en 34 met 100 mg golimumab behandelde proefpersonen, met een incidentie (95 %-BI) van 0,48 (0,36, 0,62) per 100 proefpersoonjaren in follow-up voor de gecombineerde golimumabgroepen en 0,87 (0,28, 2,04) voor placebo (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen gemeld bij klinisch onderzoek met astmapatiënten

Bij een verkennend klinisch onderzoek kregen patiënten met ernstig persisterend astma in week 0 subcutaan een oplaaddosis (150 % van de toegewezen behandelddosis) golimumab toegediend, gevolgd door elke 4 weken subcutane toediening van 200 mg golimumab, 100 mg golimumab of 50 mg golimumab tot en met week 52. In de gecombineerde golimumab-behandelgroep (n = 230) werden 8 maligniteiten gemeld en in de placebo-behandelgroep (n = 79) geen enkele. Bij 1 patiënt werd melding gemaakt van lymfoom, bij 2 patiënten van niet-melanome huidkanker en bij 5 patiënten van andere maligniteiten. Er was geen specifieke clustering van maligniteiten.

Voor het placebogecontroleerde deel van het onderzoek was de incidentie (95 %-BI) van alle maligniteiten in de golimumab-groep 3,19 (1,38, 6,28) per 100 proefpersoonjaren in follow-up. Bij dit onderzoek bedroeg voor proefpersonen die met golimumab waren behandeld de incidentie (95 %-BI) van lymfoom 0,40 (0,01, 2,20), van niet-melanome huidkanker 0,79 (0,10, 2,86) en van andere maligniteiten 1,99 (0,64, 4,63) per 100 proefpersoonjaren in follow-up. Voor proefpersonen in de placebogroep bedroeg de incidentie (95 %-BI) van deze maligniteiten 0,00 (0,00, 2,94) per 100 proefpersoonjaren in follow-up. De significantie van deze bevinding is onbekend.

Neurologische voorvallen

In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van de belangrijkste onderzoeken met een mediane follow-up tot 3 jaar, werd een hogere incidentie van demyelinisatie waargenomen bij patiënten die golimumab 100 mg kregen dan bij patiënten die golimumab 50 mg kregen (zie rubriek 4.4).

Verhoging van de leverenzymen

In de gecontroleerde fase van de belangrijkste RA- en PsA-onderzoeken kwam bij patiënten met RA en PsA in golimumab en in controlepatiënten een vergelijkbaar percentage gevallen voor van lichte ALAT-verhoging (> 1 en < 3 maal de bovengrens van normaal (ULN)) (22,1 % tot 27,4 % van de patiënten); bij de onderzoeken met AS en nr-Axiale SpA-patiënten kwam lichte ALAT-verhoging vaker voor bij met golimumab behandelde patiënten (26,9 %) dan bij controlepatiënten (10,6 %). In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van de belangrijkste RA- en PsA-onderzoeken met een mediane follow-up van ongeveer 5 jaar, was de incidentie van lichte ALAT-verhoging bij de met golimumab behandelde en de controlepatiënten vergelijkbaar. In de gecontroleerde fase van de belangrijkste UC-onderzoeken met golimumabinductie, kwamen lichte ALAT-verhogingen (> 1 en

< 3 x ULN) in vergelijkbare mate bij de met golimumab behandelde patiënten en controlepatiënten voor (respectievelijk 8,0 % en 6,9 %). In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van de belangrijkste UC-onderzoeken met een mediane follow-up van ongeveer 2 jaar, was het percentage patiënten met lichte ALAT-verhogingen 24,7 % bij patiënten die golimumab ontvingen gedurende de onderhoudsfase van het UC-onderzoek.

In de gecontroleerde fase van de belangrijkste RA- en AS-onderzoeken kwam een ALAT-verhoging van ≥ 5 x ULN weinig frequent voor, en werd vaker waargenomen bij met golimumab behandelde patiënten (0,4 % tot 0,9 %) dan bij controlepatiënten (0,0 %). Deze tendens werd niet waargenomen bij de PsA-populatie. In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van de belangrijkste RA-, PsA- en AS-onderzoeken met een mediane follow-up van 5 jaar, was de incidentie van een ALAT-verhoging ≥ 5 x ULN vergelijkbaar voor de met golimumab behandelde en controlepatiënten. Over het algemeen was de verhoging asymptomatisch en verminderden of verdwenen de afwijkingen zowel na voortzetting als na beëindiging van de behandeling met golimumab of na aanpassing van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Er werden geen gevallen gemeld in de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van het nr-Axiale SpA-onderzoek (tot 1 jaar). In de gecontroleerde fases van de belangrijkste UC-onderzoeken met golimumabinductie, kwamen ALAT-verhogingen ≥ 5 x ULN in vergelijkbare mate voor bij de met golimumab behandelde patiënten en de met placebo behandelde patiënten (respectievelijk 0,3 % en 1,0 %). In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van de belangrijkste UC-onderzoeken met een mediane follow-up van ongeveer 2 jaar, was het percentage patiënten met ALAT-verhogingen ≥ 5 x ULN, 0,8 % bij patiënten die golimumab ontvingen gedurende de onderhoudsfase van het UC-onderzoek.

Tijdens de belangrijkste RA-, PsA-, AS- en nr-Axiale SpA-onderzoeken is in een RA-onderzoek niet-infectieuze dodelijke hepatitis met geelzucht opgetreden bij één met golimumab behandelde patiënt die al bestaande leverafwijkingen had en geneesmiddelen gebruikte die een vergelijkbaar effect hadden. De rol van golimumab als bijdragende of verergerende factor kan niet worden uitgesloten.

Reacties op de injectieplaats

Tijdens de gecontroleerde fases van de belangrijkste onderzoeken, kwamen bij 5,4 % van de met golimumab behandelde patiënten reacties op de injectieplaats voor, in vergelijking met 2,0 % van de controlepatiënten. De aanwezigheid van antilichamen tegen golimumab kan de kans op reacties op de injectieplaats verhogen. Het merendeel van de reacties op de injectieplaats was licht tot matig van aard en de meest voorkomende reactie was erytheem op de injectieplaats. Reacties op de injectieplaats maakten het over het algemeen niet noodzakelijk om het gebruik van het geneesmiddel te staken.

Bij gecontroleerde fase IIb- en/of fase III-onderzoeken bij RA, PsA, AS, nr-Axiale SpA, ernstig persisterend astma en fase II/III-onderzoeken bij UC, kwamen bij geen van de patiënten die met golimumab behandeld waren anafylactische reacties voor.

Auto-immuunantilichamen

In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van de belangrijkste onderzoeken werd tot en met een follow-upperiode van 1 jaar bij 3,5 % van de met golimumab behandelde patiënten en bij 2,3 % van de controlepatiënten voor het eerst een positieve ANA-test gevonden (met een titer van 1:160 of hoger). De ontwikkeling van anti-dsDNA antilichamen bij patiënten die bij aanvang van het onderzoek negatief waren voor anti-dsDNA, na een follow-up van 1 jaar was 1,1 %.

Pediatrische patiënten

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

De veiligheid van golimumab is onderzocht in een fase III-onderzoek bij 173 pJIA-patiënten van 2 tot en met 17 jaar. De gemiddelde follow-up was ongeveer 2 jaar. Bij dit onderzoek waren het type en de frequentie van de gemelde bijwerkingen over het algemeen vergelijkbaar met die waargenomen bij RA-onderzoeken bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Bij een klinisch onderzoek zijn intraveneus enkelvoudige doses tot 10 mg/kg toegediend zonder dat er een dosisbeperkende toxiciteit optrad. In het geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te controleren op eventuele klachten of symptomen van bijwerkingen, en direct een passende symptomatische behandeling te starten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, tumornecrosefactor-alfa (TNF α) remmers, ATC-code: L04AB06

Werkingsmechanisme

Golimumab is een humaan monoklonaal antilichaam met een hoge affiniteit voor zowel de oplosbare als transmembrane bioactieve vormen van humaan TNF α . Door de vorming van deze stabiele complexen kan TNF α zich niet meer binden aan de TNF α -receptoren.

Farmacodynamische effecten

Binding van golimumab aan humaan TNF neutraliseert de expressie van de adhesiemoleculen E-selectine, vasculaire-celadhesiemolecuul-1 (VCAM-1) en intracellulair adhesiemolecuul-1 (ICAM-1) door humane endotheelcellen, die plaatsvindt onder invloed van TNF α . *In vitro* werd ook TNF geïnduceerde afgifte van interleukine (IL)-6, IL-8 en granulocyt-macrofaag-koloniestimulerende factor (GM-CSF) door humane endotheelcellen geremd door golimumab.

Ten opzichte van placebogroepen werd een verbetering waargenomen in de concentratie C-reactiefproteïne (CRP) en behandeling met Simponi leidde in vergelijking met de controlebehandeling tot een significante vermindering van de serumconcentraties van IL-6, ICAM-1, matrixmetalloproteïnase-3 (MMP-3) en vasculair-endotheliale groeifactor (VEGF) ten opzichte van de uitgangssituatie. Daarnaast daalde bij patiënten met RA en AS de TNF α -concentratie en bij patiënten met PsA de IL-8-concentratie. Deze veranderingen werden waargenomen tijdens het eerste beoordelingsmoment (week 4) na de eerste Simponi-toediening, en bleven doorgaans bestaan tot tenminste het einde van week 24.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

De veiligheid en werkzaamheid van Simponi werden onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek op onthouding (GO-KIDS) bij 173 kinderen (van 2 tot en met 17 jaar) met actieve pJIA met ten minste 5 gewrichten met actieve artritis en een onvoldoende respons op MTX. Kinderen met JIA met polyarticulaire ontwikkeling (reumafactor positieve of negatieve polyarthritis, uitgebreide oligoarthritis, juveniele artritis psoriatica of systemische JIA zonder aanwezige

systemische symptomen) werden geïnccludeerd in het onderzoek. Het mediane aantal actieve gewrichten bij baseline was 12 en de mediane CRP was 0,17 mg/dl.

Deel 1 van het onderzoek bestond uit een 16 weken durende open-label fase waaraan 173 kinderen deelnamen die elke 4 weken subcutaan Simponi 30 mg/m² kregen (maximaal 50 mg) en MTX. De 154 kinderen die een *American College of Rheumatology* (ACR) Ped 30-respons bereikten op week 16 namen deel aan deel 2 van het onderzoek, de gerandomiseerde onthoudingsfase, en kregen elke 4 weken Simponi 30 mg/m² (maximaal 50 mg) + MTX of placebo + MTX. Na opvlamming van de ziekte kregen de kinderen Simponi 30 mg/m² (maximaal 50 mg) + MTX. Op week 48 gingen de kinderen over op een langetermijn extensiestudie.

Bij deze studie vertoonden kinderen al vanaf week 4 ACR Ped 30-, 50-, 70- en 90-responses.

Op week 16 was 87 % van de kinderen ACR Ped 30-responder en was 79 %, 66 % en 36 % van de kinderen respectievelijk ACR Ped 50-, ACR Ped 70- en ACR Ped 90-responder. Op week 16 had 34 % van de kinderen een inactieve ziekte die werd gedefinieerd als de aanwezigheid van alle volgende symptomen: geen gewrichten met actieve artritis; geen koorts, huiduitslag, serositis, splenomegalie, hepatomegalie of gegeneraliseerd lymfadenopathie ten gevolge van JIA; geen actieve uveïtis; normale BSE (< 20 mm/uur) of CRP (< 1,0 mg/dl); globale bepaling van ziekteactiviteit door de arts (≤ 5 mm op de VAS); duur van ochtendstijfheid < 15 minuten.

Op week 16 vertoonden alle ACR Ped-componenten klinisch relevante verbetering ten opzichte van baseline (zie tabel 3).

Tabel 3
Verbeteringen ten opzichte van baseline in ACR Ped-componenten op week 16^a

	Mediane percentage verbetering
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Globale bepaling van ziekte door de arts (VAS ^c 0-10 cm)	88 %
Globale bepaling van algeheel welzijn door patiënt/ouder (VAS 0-10 cm)	67 %
Aantal actieve gewrichten	92 %
Aantal gewrichten met beperkt bewegingsbereik	80 %
Lichamelijk functioneren volgens CHAQ ^d	50 %
BSE (mm/u) ^e	33 %

^a baseline = week 0

^b “n” geeft aantal deelnemende patiënten weer

^c VAS: *Visual Analogue Scale*

^d CHAQ: *Child Health Assessment Questionnaire*

^e BSE (mm/u): bloedbezinkingssnelheid erythrocyten (millimeter per uur)

Het primaire eindpunt, het aantal kinderen dat op week 16 ACR Ped 30-responder was en geen opvlamming had tussen week 16 en week 48, werd niet behaald. De meerderheid van de kinderen had geen opvlamming tussen week 16 en week 48 (respectievelijk 59 % in de Simponi + MTX-groep en 53 % in de placebo + MTX-groep; p = 0,41).

Vooraf gespecificeerde subgroepanalyses van het primaire eindpunt op baseline CRP (≥ 1 mg/dl vs < 1 mg/dl) vertoonden hogere percentages van opvlamming bij patiënten die behandeld werden met placebo + MTX vs Simponi + MTX en die op baseline CRP ≥ 1 mg/dl (87 % vs 40 %; p = 0,0068) hadden.

Op week 48 waren 53 % en 55 % van de kinderen in respectievelijk de Simponi + MTX-groep en placebo + MTX-groep ACR Ped 30-responders en bereikten 40 % en 28 % van de kinderen in respectievelijk de Simponi + MTX-groep en placebo + MTX-groep inactieve ziekte.

Reumatoïde artritis bij volwassenen

De werkzaamheid van Simponi is aangetoond in drie multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken waaraan meer dan 1500 patiënten \geq 18 jaar deelnamen bij wie minimaal 3 maanden voorafgaand aan de screening volgens de criteria van de American College of Rheumatology (ACR) matige tot ernstige actieve RA was vastgesteld. De patiënten hadden minimaal 4 gezwollen en 4 gevoelige gewrichten. Elke 4 weken werd subcutaan Simponi of placebo toegediend.

Bij het GO-FORWARD-onderzoek vond beoordeling plaats van 444 patiënten die ondanks behandeling met een stabiele dosis MTX van minimaal 15 mg/week actieve RA hadden en niet eerder met een anti-TNF-middel waren behandeld. De patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX of Simponi 100 mg + placebo. Na 24 weken werden patiënten in de placebo + MTX groep overgezet op Simponi 50 mg + MTX. Na 52 weken, werd de behandeling voortgezet in een langetermijn open-label extensie studie.

Bij het GO-AFTER-onderzoek vond beoordeling plaats van 445 patiënten die voorheen behandeld waren met één of meer van de anti-TNF-middelen adalimumab, etanercept of infliximab. De patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met placebo, Simponi 50 mg of Simponi 100 mg. De patiënten mochten tijdens het onderzoek gelijktijdig gebruikte DMARD-behandeling met MTX, sulfasalazine (SSZ) en/of hydroxychloroquine (HCQ) voortzetten. De redenen voor stopzetten van eerdere anti-TNF-behandelingen waren onvoldoende werkzaamheid (58 %), intolerantie (13 %) en/of redenen die geen verband hielden met de veiligheid of werkzaamheid (29 %, voornamelijk financiële overwegingen).

In GO-BEFORE werden 637 patiënten met actieve RA beoordeeld die MTX-naïef waren en niet eerder met een anti-TNF-middel waren behandeld. Patiënten werden gerandomiseerd naar placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX of Simponi 100 mg + placebo. In week 52 begonnen de patiënten aan een langdurige open-label extensie waarin patiënten die placebo + MTX kregen en die minstens 1 pijnlijk of gezwollen gewricht hadden, werden overgezet naar Simponi 50 mg + MTX.

In GO-FORWARD waren de (co-)primaire eindpunten het percentage patiënten dat in week 14 een ACR 20-respons had bereikt en de verbetering met betrekking tot de Health Assessment Questionnaire (HAQ) in week 24 ten opzichte van de uitgangssituatie. In GO-AFTER was het primaire eindpunt het percentage patiënten dat in week 14 een ACR 20-respons had bereikt. In GO-BEFORE waren de co-primaire eindpunten het percentage patiënten dat in week 24 een ACR 50-respons had bereikt en de verandering in de van der Heijde-modified Sharp (vdH-S-)score in week 52 ten opzichte van de uitgangssituatie. Naast de beoordeling voor het primaire eindpunt(en) werden er ook andere beoordelingen uitgevoerd, die betrekking hadden op de invloed van behandeling met Simponi op klachten en verschijnselen van artritis, radiografische respons, lichamelijk functioneren en de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven.

Over het algemeen werden er geen klinisch relevante verschillen in werkzaamheid waargenomen tussen Simponi 50 mg en 100 mg doseerschema's gecombineerd met MTX tot ten minste einde van week 104 in GO-FORWARD en GO-BEFORE en tot einde week 24 in GO-AFTER. Volgens de studie-opzet mochten in elke van de RA-studies de patiënten in de langetermijn extensie overgezet worden tussen de 50 mg en 100 mg Simponi doses, dit ter beoordeling van de studie-arts.

Klachten en verschijnselen

De belangrijkste ACR-resultaten voor de dosering van 50 mg Simponi na 14, 24 en 52 weken voor GO-FORWARD, GO-AFTER en GO-BEFORE worden weergegeven in Tabel 4 en hieronder beschreven. Deze responsen werden waargenomen tijdens het eerste beoordelingsmoment (week 4) na de eerste Simponi-toediening.

In GO-FORWARD, van de 89 patiënten die gerandomiseerd werden naar behandeling met Simponi 50 mg + MTX kregen 48 patiënten deze behandeling nog in week 104. Van deze patiënten toonden 40, 33 en 24 patiënten een ACR-respons van respectievelijk 20/50/70 in week 104. Onder de patiënten die

in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, werden vergelijkbare ACR 20/50/70 responsen gezien van week 104 tot einde week 256.

Bij het GO-AFTER-onderzoek was het percentage patiënten dat een ACR 20-respons kreeg hoger voor patiënten die Simponi kregen dan voor patiënten die placebo kregen, onafhankelijk van de opgegeven reden voor het stopzetten van één of meer eerdere anti-TNF-behandelingen.

Tabel 4
Belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten uit de gecontroleerde delen van GO-FORWARD, GO-AFTER en GO-BEFORE

	GO-FORWARD Actieve RA ondanks MTX		GO-AFTER Actieve RA, eerder behandeld met een of meer anti-TNF-middelen		GO-BEFORE Actieve RA, MTX-naïef	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Responders, % patiënten						
ACR 20						
Week 14	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
Week 24	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
Week 52	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
Week 14	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
Week 24	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
Week 52	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
Week 14	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
Week 24	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
Week 52	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n verwijst naar het aantal gerandomiseerde patiënten; het aantal patiënten dat daadwerkelijk bij de verschillende eindpunten kon worden beoordeeld kan per moment verschillen.

* p ≤ 0,001

NA: Niet van toepassing

In GO-BEFORE was de primaire analyse bij patiënten met matige tot ernstige reumatoïde artritis (gecombineerde Simponi 50 en 100 mg + MTX-groepen vs MTX alleen voor ACR 50) in week 24 niet statistisch significant (p = 0,053). In week 52 in de algehele populatie was het percentage patiënten in de groep met Simponi 50 mg + MTX dat een ACR-respons bereikte over het algemeen hoger maar niet significant anders dan bij MTX alleen (zie tabel 4). Verdere analyses werden verricht in subgroepen die representatief waren voor de geïndiceerde populatie patiënten met ernstige, actieve en progressieve RA. In de geïndiceerde populatie werd een over het algemeen groter effect van Simponi 50 mg + MTX versus MTX alleen aangetoond dan in de algehele populatie.

In het GO-FORWARD- en GO-AFTER-onderzoek werden klinisch relevante en statistisch significante responsen wat betreft de Disease Activity Score (DAS)28 waargenomen op ieder vooraf gespecificeerd tijdstip, in week 14 en in week 24 (p ≤ 0,001). Bij patiënten die dezelfde Simponi behandeling bleven krijgen als waarnaar ze gerandomiseerd waren bij de start van de studie, bleven de DAS28 responsen behouden tot en met week 104. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, waren de DAS28 responsen vergelijkbaar van week 104 tot einde week 256.

In GO-BEFORE werd een belangrijke klinische respons gemeten, gedefinieerd als de instandhouding van een ACR 70-respons gedurende een ononderbroken periode van 6 maanden. In week 52 bereikte 15 % van de patiënten in de groep met Simponi 50 mg + MTX een belangrijke klinische respons tegen 7 % van de patiënten in de groep met placebo + MTX ($p = 0,018$). Van de 159 naar Simponi 50 mg + MTX gerandomiseerde deelnemers waren er in week 104 nog 96 op behandeling. Daarvan hadden 85, 66 resp. 53 patiënten in week 104 een ACR-respons van 20/50/70. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, werden vergelijkbare ACR 20/50/70 responsen gezien van week 104 tot einde week 256.

Radiografische respons

In GO-BEFORE werd de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in vdH-S-score, een samengestelde score voor structurele schade waarbij radiografisch het aantal en de omvang van gewrichtserosies en de mate van vernauwing van de gewrichtsspleet in handen/polsen en voeten wordt gemeten, gebruikt om de mate van structurele schade te beoordelen. De belangrijkste resultaten voor de dosis Simponi 50 mg in week 52 staan in Tabel 5.

Het aantal patiënten met geen nieuwe erosies of een verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in totale vdH-S-Score ≤ 0 was in de met Simponi behandelde groep significant hoger dan in de controlegroep ($p = 0,003$). De in week 52 waargenomen radiografische effecten hielden tot en met week 104 aan. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, waren de radiografische effecten vergelijkbaar van week 104 tot einde week 256.

Tabel 5
Radiografische gemiddelde (SD) veranderingen ten opzichte van de uitgangssituatie in totale vdH-S-score in week 52 in de gehele populatie van GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Totale score		
Uitgangssituatie	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Verandering t.o.v. uitgangssituatie	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erosiescore		
Uitgangssituatie	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Verandering t.o.v. uitgangssituatie	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN-score		
Uitgangssituatie	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Verandering t.o.v. uitgangssituatie	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n verwijst naar gerandomiseerde patiënten

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

Het lichamelijk functioneren en de mate van belemmering van het dagelijks functioneren werden bij het GO-FORWARD- en het GO-AFTER-onderzoek gehanteerd als een afzonderlijk eindpunt, waarbij gebruik werd gemaakt van de 'Disability Index' van de HAQ DI. Bij deze onderzoeken heeft Simponi in week 24 in vergelijking met de controlegroep een klinisch belangrijke en statistisch significante verbetering laten zien met betrekking tot de HAQ DI ten opzichte van de uitgangssituatie. Bij patiënten die dezelfde Simponi behandeling bleven krijgen als waarnaar ze gerandomiseerd waren bij de start van de studie, bleef de verbetering in HAQ DI behouden tot en met week 104. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, was de verbetering in HAQ DI vergelijkbaar van week 104 tot einde week 256.

Bij het GO-FORWARD-onderzoek werden, op basis van de score voor de lichamelijke component van de SF-36, in vergelijking met placebo voor patiënten behandeld met Simponi klinisch belangrijke

en statistisch significante verbeteringen aangetoond met betrekking tot de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in week 24. Bij patiënten die dezelfde Simponi behandeling bleven krijgen als waarnaar ze gerandomiseerd waren bij de start van de studie, bleef verbetering van de SF-36 lichamelijke component behouden tot en met week 104. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, was de verbetering van de SF-36 lichamelijke component vergelijkbaar van week 104 tot einde week 256. Bij het GO-FORWARD- en het GO-AFTER-onderzoek werden op grond van de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue schaal (FACIT-F) statistisch significante verbeteringen waargenomen met betrekking tot de vermoeidheid.

Artritis psoriatica bij volwassenen

De veiligheid en werkzaamheid van Simponi zijn beoordeeld in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (GO-REVEAL) waaraan 405 volwassen patiënten deelnamen die ondanks behandeling met niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) of DMARD-behandeling leden aan actieve PsA (≥ 3 gezwollen gewrichten en ≥ 3 gevoelige gewrichten). Bij deze patiënten was minimaal 6 maanden voorafgaand aan het onderzoek PsA vastgesteld en was sprake van ten minste milde psoriasis. Aan het onderzoek namen patiënten met elk subtype van artritis psoriatica deel, inclusief polyarticulaire artritis zonder reumanoduli (43 %), asymmetrische perifere artritis (30 %), distale interfalangeale (DIP) gewrichtsartritis (15 %), spondylitis met perifere artritis (11 %) en artritis mutilans (1 %). Eerdere behandeling met een anti-TNF-middel was niet toegestaan. Elke 4 weken werd subcutaan Simponi of placebo toegediend. De patiënten kregen gerandomiseerd placebo, Simponi 50 mg of Simponi 100 mg toegewezen. Patiënten die placebo kregen, werden na week 24 overgezet naar Simponi 50 mg. De patiënten begonnen in week 52 aan een langdurige open-label extensie. Ongeveer 48 % van de patiënten bleef een stabiele dosering methotrexaat (≤ 25 mg/week) gebruiken. De co-primaire eindpunten waren het percentage patiënten dat in week 14 een ACR 20-respons had bereikt en verandering t.o.v. baseline in totale voor PsA aangepaste vdH-S-score in week 24.

Over het algemeen werden geen klinisch relevante verschillen in werkzaamheid waargenomen tussen de Simponi 50 mg en 100 mg doseerschema's tot einde week 104. Volgens de studie-opzet mochten in elke van de RA-studies de patiënten in de langetermijn extensie overgezet worden tussen de 50 mg en 100 mg Simponi doses, dit ter beoordeling van de studie-arts.

Klachten en verschijnselen

De belangrijkste resultaten voor de dosering van 50 mg in de weken 14 en 24 worden weergegeven in Tabel 6 en hieronder beschreven.

Tabel 6
Belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten uit het GO-REVEAL-onderzoek

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Responders, % patiënten		
ACR 20		
Week 14	9 %	51 %
Week 24	12 %	52 %
ACR 50		
Week 14	2 %	30 %
Week 24	4 %	32 %
ACR 70		
Week 14	1 %	12 %
Week 24	1 %	19 %
PASI^b 75^c		
Week 14	3 %	40 %
Week 24	1 %	56 %

* $p < 0,05$ voor alle vergelijkingen;

^a n verwijst naar het aantal gerandomiseerde patiënten; het aantal patiënten dat daadwerkelijk bij de verschillende eindpunten kon worden beoordeeld kan per moment verschillen.

^b *Psoriasis Area and Severity Index*

^c Gebaseerd op de subset van patiënten met een BSA ≥ 3 % in de uitgangssituatie, 79 patiënten (69,9 %) in de placebogroep en 109 (74,3 %) in de groep die Simponi 50 mg kreeg.

Responsen werden waargenomen tijdens het eerste beoordelingsmoment (week 4) na de eerste Simponi-toediening. Bij patiënten met polyarticulaire artritis zonder reumanoduli en bij PsA-patiënten met asymmetrische perifere artritis werden in week 14 vergelijkbare ACR 20-responsen waargenomen. Het aantal patiënten met andere subtypen van PsA was te klein voor een zinvolle afzonderlijke beoordeling. Voor de groepen die met Simponi behandeld waren werden vergelijkbare responsen waargenomen bij patiënten die wel en patiënten die niet gelijktijdig MTX gebruikten. Van de 146 naar Simponi 50 mg gerandomiseerde patiënten kregen in week 104 70 patiënten deze behandeling nog steeds. Van deze 70 patiënten hadden er resp. 64, 46 en 31 een ACR 20/50/70-respons. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, werden vergelijkbare ACR 20/50/70 responsen gezien van week 104 tot einde week 256.

Statistisch significante responsen in DAS28 werden ook gezien in weken 14 en 24 ($p < 0,05$).

Bij de met Simponi behandelde patiënten werden in week 24 verbeteringen waargenomen met betrekking tot de parameters van de voor artritis psoriatica kenmerkende perifere activiteit (zoals het aantal gezwollen gewrichten, het aantal pijnlijke/gevoelige gewrichten, dactylitis en enthesitis). Behandeling met Simponi leidde tot een significante verbetering in het aan de hand van de HAQ DI beoordeelde lichamelijke functioneren, en tot een significante verbetering in de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, die beoordeeld werd aan de hand van de SF-36-samenvattende scores met betrekking tot de lichamelijke en de geestelijke component. Bij de patiënten die doorgingen met de behandeling met Simponi waaraan ze aan het begin van de studie waren toegewezen, werd tot en met week 104 een DAS28- en HAQ DI-respons gehandhaafd. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, waren de DAS28 en HAQ DI responsen vergelijkbaar van week 104 tot einde week 256.

Radiografische respons

Structurele schade in zowel handen als voeten werd radiografisch beoordeeld aan de hand van verandering t.o.v. baseline in vdH-S-score, aangepast voor PsA door toevoeging van distale interfalangeale (DIP) gewrichten van de hand.

Behandeling met Simponi 50 mg verminderde de progressiesnelheid van perifere gewrichtsschade vergeleken met de placebobehandeling in week 24, gemeten aan de hand van verandering t.o.v. baseline in totale aangepaste vdH-S-score (gemiddelde \pm SD-score was $0,27 \pm 1,3$ in de placebogroep tegen $-0,16 \pm 1,3$ in de Simponi-groep; $p = 0,011$). Van de 146 naar Simponi 50 mg gerandomiseerde patiënten waren voor 126 patiënten röntgengegevens na 52 weken beschikbaar; van hen vertoonde 77 % geen progressie t.o.v. baseline. In week 104 waren er röntgengegevens beschikbaar voor 114 patiënten; 77 % vertoonde geen progressie t.o.v. baseline. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, vertoonden vergelijkbare aantallen patiënten geen progressie t.o.v. baseline van week 104 tot einde week 256.

Immunogeniteit

Bij de fase III-RA-, PsA- en AS-onderzoeken werden tot en met week 52 bij 5 % (105/2062) van de met golimumab behandelde patiënten met de enzym-immunoassay (EIA-)methode antilichamen tegen golimumab aangetoond. Wanneer *in vitro* testen uitgevoerd werden, waren vrijwel alle antilichamen neutraliserend. Voor de verschillende reumatologische indicaties werden vergelijkbare percentages gevonden. Bij combinatie met MTX was het aantal patiënten dat antilichamen tegen golimumab vormde lager dan bij patiënten die golimumab zonder MTX kregen (ongeveer 3 % [41/1235] versus 8 % [64/827] respectievelijk).

Bij nr-Axiale SpA werden tot en met week 52 bij 7 % (14/193) van de met golimumab behandelde patiënten met de EIA-methode antilichamen tegen golimumab aangetoond.

In de fase II en III UC studies werden tot en met week 54 bij 3 % (26/946) van de met golimumab behandelde patiënten met de EIA-methode antilichamen tegen golimumab aangetoond. Van de antilichamenpositieve patiënten had 68 % (21/31) *in vitro* neutraliserende antilichamen. Gelijktijdige behandeling met immunomodulatoren (azathioprine, 6-mercaptopurine en MTX) resulteerde in een lager percentage patiënten met antilichamen tegen golimumab (1 % (4/308) dan bij patiënten die golimumab kregen zonder immunomodulatoren (3 % (22/638)). Bij patiënten die in de onderzoeksverlenging bleven en die monsters hadden die beoordeeld konden worden tot en met week 228, werden bij 4 % (23/604) van de met golimumab behandelde patiënten antilichamen tegen golimumab aangetoond. Van de antilichamenpositieve patiënten had 82 % (18/22) *in vitro* neutraliserende antilichamen.

Bij het pJIA-onderzoek werd een geneesmiddeltolerante EIA-methode gebruikt voor de detectie van antilichamen tegen golimumab. Als gevolg van de hogere gevoeligheid en verbeterde geneesmiddeltolerantie, werd verwacht een hogere incidentie van antilichamen tegen golimumab te detecteren met de geneesmiddeltolerante EIA-methode dan met de EIA-methode. Bij het fase III pJIA-onderzoek tot en met week 48 werden met de geneesmiddeltolerante EIA-methode antilichamen tegen golimumab gedetecteerd bij 40 % (69/172) van de kinderen die met golimumab werden behandeld van wie de meerderheid een titer lager dan 1:1000 had. Bij titers van > 1:100 werd een effect waargenomen op serumgolimumabconcentraties, terwijl een effect op de werkzaamheid niet werd waargenomen tot titers > 1:1000, alhoewel het aantal kinderen met titers > 1:1000 laag was (N = 8). Onder de kinderen die positief getest waren op antilichamen tegen golimumab, had 39 % (25/65) neutraliserende antilichamen. De hogere incidentie van antilichamen met de geneesmiddeltolerante EIA-methode had geen zichtbaar effect op geneesmiddelconcentraties, -werkzaamheid en -veiligheid omdat het voornamelijk lage-titer antilichamen betrof en geeft daarom geen nieuw veiligheidssignaal weer.

De aanwezigheid van antilichamen tegen golimumab kan de kans op reacties op de injectieplaats verhogen (zie rubriek 4.4). Het kleine aantal patiënten dat positief is wat betreft antilichamen tegen golimumab, beperkt de mogelijkheid om definitieve conclusies te trekken met betrekking tot het verband tussen de aanwezigheid van antilichamen tegen golimumab en de klinische werkzaamheid of veiligheid.

Aangezien immunogeniteitsanalyses product- en assayspecifiek zijn, is het niet mogelijk om deze antilichaamvorming te vergelijken met die van andere producten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening van een enkele dosis golimumab aan gezonde proefpersonen of RA-patiënten was de mediane duur tot het bereiken van de maximale serumconcentratie (T_{max}) 2 tot 6 dagen. Toediening van een subcutane injectie met 50 mg golimumab aan gezonde proefpersonen resulteerde in een gemiddelde (\pm standaarddeviatie) maximale serumconcentratie (C_{max}) van $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$.

Na een enkele subcutane injectie met 100 mg werd voor de bovenarm, de buik en het bovenbeen een vergelijkbare absorptie van golimumab waargenomen, met een gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van 51 %. Aangezien de farmacokinetiek van golimumab na subcutane toediening ongeveer dosisproportioneel bleek te zijn, wordt verwacht dat de absolute biologische beschikbaarheid van een golimumab 50 mg- of 200 mg-dosis vergelijkbaar zal zijn.

Distributie

Na een eenmalige intraveneuze (IV) toediening was het gemiddelde verdelingsvolume 115 ± 19 ml/kg.

Eliminatie

De berekende systemische klaring van golimumab bedroeg $6,9 \pm 2,0$ ml/dag/kg. De berekende terminale halfwaardetijd bij gezonde proefpersonen bedroeg ongeveer 12 ± 3 dagen en bij patiënten met RA, PsA, AS of UC werden vergelijkbare waarden waargenomen.

Wanneer elke 4 weken subcutaan 50 mg golimumab werd toegediend aan patiënten met RA, PsA of AS, werden in week 12 steady-state-serumconcentraties bereikt. Wanneer elke 4 weken subcutaan 50 mg golimumab werd toegediend, met gelijktijdig gebruik van MTX, bedroeg de gemiddelde (\pm standaarddeviatie) dalserumconcentratie tijdens *steady-state* voor RA-patiënten met actieve RA ondanks behandeling met MTX ongeveer $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$, voor patiënten met actieve PsA ongeveer $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$, en voor patiënten met AS ongeveer $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$. Bij patiënten met nr-Axiale SpA waren de gemiddelde *steady-state* dalserumconcentraties van golimumab vergelijkbaar met die waargenomen bij patiënten met AS die elke 4 weken subcutaan 50 mg golimumab toegediend kregen.

Patiënten met RA, PsA of AS die niet gelijktijdig MTX gebruikten, hadden ongeveer 30 % lagere steady-state dalconcentraties van golimumab dan patiënten die golimumab met MTX kregen. Bij een beperkt aantal RA-patiënten, die gedurende 6 maanden werden behandeld met subcutaan golimumab, verminderde gelijktijdig gebruik van MTX de schijnbare klaring van golimumab met ongeveer 36 %. Farmacokinetische populatieanalyse wees er echter op dat gelijktijdig gebruik van NSAID's, orale corticosteroiden of sulfasalazine geen invloed had op de schijnbare klaring van golimumab.

Na inductiedoses bij patiënten met UC van respectievelijk 200 mg en 100 mg golimumab op week 0 en 2 en onderhoudsdoses van 50 mg of 100 mg golimumab subcutaan iedere 4 weken daarna, bereikten de serumconcentraties golimumab steady-state na ongeveer 14 weken na aanvang van de behandeling. Behandeling met 50 mg of 100 mg subcutaan golimumab iedere 4 weken gedurende de onderhoudsbehandeling, resulteerde in een gemiddelde steady-state dalconcentratie van ongeveer $0,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ en $1,8 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$, respectievelijk.

Bij UC-patiënten die werden behandeld met 50 mg of 100 mg subcutaan golimumab iedere 4 weken, had het gelijktijdig gebruik van immunomodulators geen substantieel effect op de steady-state dalconcentraties van golimumab.

Patiënten die antilichamen tegen golimumab ontwikkelden hadden doorgaans lage steady-state dalserumconcentraties van golimumab (zie rubriek 5.1).

Lineariteit

Bij patiënten met RA werd voor golimumab na een enkelvoudige intraveneus toegediende dosering een ongeveer dosisproportionele farmacokinetiek waargenomen voor het doseringsbereik van 0,1 tot 10,0 mg/kg. Na een enkelvoudige s.c. dosis bij gezonde personen, werd een ongeveer dosisproportionele farmacokinetiek waargenomen over een doseringsbereik van 50 tot 400 mg.

Invloed van gewicht op de farmacokinetiek

Er was een trend richting hogere schijnbare klaring bij toename van het lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van golimumab is bepaald bij 173 kinderen met pJIA in de leeftijd van 2 tot en met 17 jaar. Bij het pJIA-onderzoek hadden kinderen, die elke 4 weken subcutaan golimumab 30 mg/m^2 kregen (maximaal 50 mg), mediane steady-state dalconcentraties golimumab die vergelijkbaar waren tussen verschillende leeftijdsgroepen en die tevens vergelijkbaar waren met of enigszins hoger waren dan die waargenomen bij volwassen RA-patiënten die elke 4 weken 50 mg golimumab kregen.

Modellering en simulatie van populatiefarmacokinetiek/farmacodynamiek bij kinderen met pJIA bevestigde de relatie tussen serumblotstelling aan golimumab en klinische werkzaamheid en ondersteunt het doseringsschema van elke 4 weken golimumab 30 mg/m^2 bij kinderen met pJIA.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er is met golimumab geen onderzoek uitgevoerd op het gebied van mutageniteit, vruchtbaarheid bij dieren of carcinogeniteit op de lange termijn.

Bij een onderzoek naar de vruchtbaarheid en het algemene vermogen tot reproductie van muizen, waarbij een analoog antilichaam gebruikt werd dat selectief de functionele activiteit van TNF α van muizen remt, werd een daling gezien in het aantal zwangere muizen. Het is niet bekend of deze bevinding het resultaat was van een effect op de mannelijke en/of de vrouwelijke dieren. Bij een onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit bij muizen na toediening van hetzelfde analoge antilichaam en bij Java-ape die golimumab kregen, werd geen indicatie gevonden van maternale toxiciteit, embryotoxiciteit of teratogeniteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sorbitol (E 420)
Histidine
Histidinehydrochloridemonohydraat
Polysorbaat 80
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Simponi kan maximaal 30 aaneengesloten dagen worden bewaard bij een temperatuur tot maximaal 25 °C. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum die op de verpakking staat mag hierbij niet overschreden worden. De nieuwe houdbaarheidsdatum moet op de verpakking geschreven worden (maximaal 30 dagen na de datum waarop het uit de koelkast gehaald is).

Zodra Simponi bij kamertemperatuur is bewaard, mag het niet worden teruggezet in de koelkast.

Simponi moet worden weggegooid als het bij bewaring bij kamertemperatuur niet binnen 30 dagen is gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Simponi 45 mg/0,45 ml oplossing voor injectie

0,45 ml oplossing in een voorgevulde pen die een voorgevulde spuit (glas van type 1) met een vaste naald (roestvrij staal) en een naaldbescherming (latexhoudend rubber) bevat. Elke voorgevulde pen kan 0,1 ml tot 0,45 ml in stappen van 0,05 ml toedienen.

Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde pen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Simponi wordt geleverd als voorgevulde pen voor eenmalig gebruik die VarioJect wordt genoemd. Elke verpakking bevat instructies voor gebruik, waarin een volledige beschrijving is opgenomen van het gebruik van de pen. Nadat de voorgevulde pen uit de koelkast is genomen moet voordat Simponi geïnjecteerd kan worden 30 minuten worden gewacht zodat deze op kamertemperatuur kan komen. De pen mag niet worden geschud.

De oplossing is helder tot licht opalescent, kleurloos tot lichtgeel, en kan een aantal kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten. Dit is niet ongebruikelijk bij eiwithoudende oplossingen. Simponi dient niet te worden gebruikt als de oplossing verkleurd is, troebel is of zichtbare vreemde deeltjes bevat.

De bijsluiter bevat uitgebreide instructies voor de voorbereiding en toediening van Simponi in een voorgevulde pen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/546/009 1 voorgevulde pen

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 oktober 2009
Datum van laatste verlenging: 19 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/10/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Simponi 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.
Simponi 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Simponi 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Een voorgevulde pen van 0,5 ml bevat 50 mg golimumab*.

Simponi 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Een voorgevulde spuit van 0,5 ml bevat 50 mg golimumab*.

* Humaan IgG1 κ monoklonaal antilichaam dat met behulp van recombinant-DNA-technologie door een muizen-hybridomacellijn is vervaardigd.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke voorgevulde pen bevat 20,5 mg sorbitol per dosis van 50 mg.

Elke voorgevulde spuit bevat 20,5 mg sorbitol per dosis van 50 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (injectie), SmartJect.

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (injectie).

De oplossing is helder tot licht opalescent, kleurloos tot lichtgeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis (RA)

Simponi, in combinatie met methotrexaat (MTX), is geïndiceerd voor:

- de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassenen die onvoldoende reageerden op behandeling met DMARD's (disease-modifying anti-rheumatic drugs), waaronder MTX.
- de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij niet eerder met MTX behandelde volwassenen.

Het is aangetoond dat Simponi, in combinatie met MTX, de progressiesnelheid van radiologisch gemeten gewrichtsschade vermindert en het lichamelijke functioneren verbetert.

Juvenile idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (pJIA)

Simponi, in combinatie met MTX, is geïndiceerd voor de behandeling van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen van 2 jaar of ouder, die onvoldoende reageerden op eerdere behandeling met MTX.

Artritis psoriatica (PsA)

Simponi, alleen of gecombineerd met MTX, is geïndiceerd voor de behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassenen die onvoldoende reageerden op eerdere behandeling

met DMARD's. Het is aangetoond dat Simponi de progressiesnelheid van perifere gewrichtsschade vermindert, radiologisch gemeten bij patiënten met polyarticulaire symmetrische subtypes van de aandoening (zie rubriek 5.1) en het lichamenlijk functioneren verbetert.

Axiale spondyloartritis

Spondylitis ankylosans (AS)

Simponi is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylosans bij volwassenen die onvoldoende reageerden op de conventionele behandeling.

Niet-radiografische axiale spondyloartritis (nr-Axiale SpA)

Simponi is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige actieve niet-radiografische axiale spondyloartritis bij volwassenen met objectieve tekenen van ontsteking, aangetoond door verhoogd C-reactief proteïne (CRP) en/of door bewijs verkregen met magnetic resonance imaging (MRI), die onvoldoende reageerden op niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) of deze niet verdroegen.

Colitis ulcerosa (UC)

Simponi is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa bij volwassen patiënten die onvoldoende reageerden op een conventionele therapie met inbegrip van corticosteroiden en 6-mercaptopurine (6-MP) of azathioprine (AZA), of die dergelijke therapieën niet verdragen of bij wie een medische contra-indicatie bestaat voor dergelijke therapieën.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld en gecontroleerd door gekwalificeerde medische specialisten die ervaring hebben met het diagnosticeren en behandelen van reumatoïde artritis, polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylosans, niet-radiografische axiale spondyloartritis of colitis ulcerosa. Patiënten die met Simponi worden behandeld dienen de herinneringskaart voor patiënten te ontvangen.

Dosering

Reumatoïde artritis

Simponi 50 mg eenmaal per maand toe te dienen, altijd op dezelfde dag van de maand. Simponi dient in combinatie met MTX te worden toegediend.

Artritis psoriatica, spondylitis ankylosans of niet-radiografische axiale spondyloartritis

Simponi 50 mg eenmaal per maand toe te dienen, altijd op dezelfde dag van de maand.

Voor alle bovengenoemde indicaties wijzen beschikbare onderzoeksgegevens erop dat doorgaans binnen 12 tot 14 behandelingsweken (na 3 à 4 doses) een klinische respons wordt verkregen. Als binnen deze periode geen therapeutisch voordeel wordt waargenomen, moet voortzetting van de behandeling heroverwogen worden.

Patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg

Voor alle bovengenoemde indicaties geldt dat als bij patiënten met RA, PsA, AS of nr-Axiale SpA met een lichaamsgewicht > 100 kg de klinische respons na 3 à 4 doses nog onvoldoende is, overwogen kan worden om de dosering golimumab te verhogen naar 100 mg eenmaal per maand, waarbij rekening moet worden gehouden met het verhoogde risico op bepaalde ernstige bijwerkingen met de dosis 100 mg in vergelijking met de dosis 50 mg (zie rubriek 4.8). Als na 3 tot 4 extra doseringen van 100 mg nog geen therapeutisch voordeel wordt waargenomen, moet voortzetting van de behandeling heroverwogen worden.

Colitis ulcerosa

Patiënten met een lichaamsgewicht < 80 kg

Simponi als startdosering van 200 mg toe te dienen, gevolgd door 100 mg op week 2. Patiënten die voldoende respons bereiken moeten 50 mg op week 6 krijgen en vervolgens iedere 4 weken. Patiënten

die onvoldoende respons bereiken kunnen voordeel hebben bij voortzetting met 100 mg op week 6 en vervolgens iedere 4 weken (zie rubriek 5.1).

Patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 80 kg
Simponi als startdosering van 200 mg toe te dienen, gevolgd door 100 mg op week 2, daarna vervolgens 100 mg iedere 4 weken (zie rubriek 5.1).

Gedurende de onderhoudsbehandeling kunnen corticosteroiden worden afgebouwd in overeenstemming met de klinische richtlijnen.

Beschikbare data suggereren dat de klinische respons gewoonlijk bereikt wordt binnen 12-14 behandelweken (na 4 doses). Vervolgtherapie moet worden heroverwogen bij patiënten bij wie gedurende deze periode geen bewijs van therapeutisch voordeel wordt gezien.

Overgeslagen dosis

Indien een patiënt vergeet om Simponi op de geplande datum te injecteren, moet de patiënt direct als hij/zij eraan denkt de vergeten dosis alsnog injecteren. De patiënten moet duidelijk gemaakt worden dat zij geen dubbele dosis dienen te injecteren om een vergeten dosis in te halen.

De volgende dosis moet volgens de onderstaande richtlijnen worden toegediend:

- als het minder dan twee weken is na de geplande dosering, moet de patiënt de vergeten dosering injecteren en het oorspronkelijke schema blijven volgen
- als het meer dan twee weken is na de geplande dosering, moet de patiënt de vergeten dosering injecteren en moet vanaf de dag van deze injectie een nieuw schema voor de toediening worden gehanteerd.

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

Bij ouderen hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Nier- en leverfunctiestoornis

Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van Simponi bij deze patiëntenpopulaties. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Simponi bij patiënten jonger dan 18 jaar, voor andere indicaties dan pJIA, is niet vastgesteld.

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Simponi 50 mg eenmaal per maand toegediend, elke maand op dezelfde dag, bij kinderen met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg. Voor kinderen met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis die minder dan 40 kg wegen, is een voorgevulde pen van 45 mg/0,45 ml verkrijgbaar.

Volgens beschikbare gegevens zou een klinische respons gewoonlijk bereikt worden binnen 12 tot 14 weken behandeling (na 3-4 doses). Bij kinderen bij wie therapeutisch voordeel binnen deze periode niet wordt vastgesteld moet voortzetting van de behandeling worden heroverwogen.

Wijze van toediening

Simponi is voor subcutaan gebruik. Als de arts dit aangewezen vindt, kunnen patiënten zelf injecteren na goede training in de techniek van subcutaan injecteren; medische follow-up kan plaatsvinden naar behoefte. De patiënten moet duidelijk gemaakt worden dat zij de volledige hoeveelheid Simponi moeten injecteren overeenkomstig de uitgebreide instructies voor gebruik die in de bijsluiter worden weergegeven. Als er meerdere injecties noodzakelijk zijn, dan moeten deze op verschillende plaatsen op het lichaam worden toegediend.

Voor de toedieningsinstructies, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Actieve tuberculose (tbc) of andere ernstige infecties als sepsis en opportunistische infecties (zie rubriek 4.4).

Matig of ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infecties

Patiënten moeten voorafgaand aan, tijdens en na behandeling met golimumab zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties, waaronder tuberculose. Aangezien de eliminatie van golimumab tot 5 maanden kan duren, moet gedurende deze periode de controle worden voortgezet. Wanneer een patiënt een ernstige infectie of sepsis ontwikkelt, mag geen verdere behandeling met golimumab plaatsvinden (zie rubriek 4.3).

Golimumab mag niet worden toegediend aan patiënten met een klinisch belangrijke, actieve infectie. Wanneer overwogen wordt om bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van terugkerende infectie golimumab te gebruiken, is voorzichtigheid geboden. Patiënten moeten op gepaste wijze geadviseerd worden over, en blootstelling vermijden aan, potentiële risicofactoren voor infectie.

Patiënten die TNF-blokkers gebruiken zijn vatbaarder voor ernstige infecties.

Bij patiënten die golimumab kregen is melding gemaakt van bacteriële (waaronder sepsis en pneumonie), mycobacteriële (waaronder tuberculose), invasieve schimmel- en opportunistische infecties, waaronder met fatale afloop. Een aantal van deze ernstige infecties is opgetreden bij patiënten die gelijktijdig een immunosuppressieve behandeling ondergingen die hen, in combinatie met hun onderliggende aandoening, vatbaar gemaakt zou kunnen hebben voor infecties. Patiënten die tijdens de behandeling met golimumab een nieuwe infectie ontwikkelen, dienen nauwgezet te worden gevolgd en een volledige diagnostische beoordeling te ondergaan. Als een patiënt een nieuwe ernstige infectie of sepsis ontwikkelt, moet de toediening van golimumab worden gestaakt en moet behandeling met passende antimicrobiële of antischimmelmiddelen worden gestart tot de infectie onder controle is.

Bij patiënten die gewoond of gereisd hebben in een gebied waar invasieve schimmelinfecties als histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose endemisch zijn, moeten de voordelen en risico's van behandeling met golimumab zorgvuldig worden afgewogen alvorens te starten met de behandeling met golimumab. Bij risicopatiënten die met golimumab worden behandeld, moet aan een invasieve schimmelinfectie worden gedacht als deze patiënten een ernstige systemische ziekte ontwikkelen. De diagnose en toediening van empirische antifungale therapie moeten bij deze patiënten, indien mogelijk, worden gedaan in overleg met een arts die ervaren is in de behandeling van invasieve schimmelinfecties.

Tuberculose

Er is melding gemaakt van tuberculose bij patiënten die golimumab kregen. Er moet worden opgemerkt dat tuberculose in het merendeel van deze gevallen extrapulmonaal was en zich manifesteerde als een plaatselijk optredende of gedissemineerde ziekte.

Voordat met behandeling met golimumab wordt begonnen, dienen alle patiënten te worden gecontroleerd op zowel actieve als inactieve ('latente') tuberculose. Bij deze controle moet een

gedetailleerde medische voorgeschiedenis met een persoonlijke voorgeschiedenis van tuberculose of mogelijk eerdere blootstelling aan tuberculose, en vroegere en/of huidige immunosuppressieve behandeling worden opgesteld. Bij alle patiënten moeten geschikte screeningsonderzoeken, d.w.z. tuberculinehuid- of bloedtest en een thoraxfoto, worden uitgevoerd (er kunnen lokale aanbevelingen van toepassing zijn). Er wordt aanbevolen om op de herinneringskaart voor patiënten te vermelden welke onderzoeken zijn uitgevoerd. Voorschrijvers moeten zich bewust zijn van de kans op een fout-negatieve uitslag van de tuberculinehuidtest, met name bij patiënten die ernstig ziek zijn of bij wie het immuunsysteem onderdrukt is.

Als actieve tuberculose wordt vastgesteld, dient niet te worden gestart met de behandeling met golimumab (zie rubriek 4.3).

Bij een vermoeden van latente tuberculose moet een arts geraadpleegd worden die deskundig is op het gebied van de behandeling van tuberculose. Bij alle onderstaande situaties moeten de voordelen en risico's van behandeling met golimumab zeer zorgvuldig worden afgewogen.

Als inactieve ('latente') tuberculose wordt vastgesteld, moet eerst gestart worden met anti-tuberculose therapie ter behandeling van latente tuberculose, overeenkomstig de lokale aanbevelingen, alvorens begonnen kan worden met de behandeling met golimumab.

Bij patiënten bij wie sprake is van meerdere of significante risicofactoren voor tuberculose en bij wie de uitslag van de test voor latente tuberculose negatief was, moet anti-tuberculosebehandeling overwogen worden voorafgaand aan het gebruik van golimumab. Het gebruik van anti-tuberculosebehandeling voorafgaand aan de behandeling met golimumab moet ook overwogen worden bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van latente of actieve tuberculose en bij wie een toereikend verloop van de behandeling niet bevestigd kan worden.

Er hebben zich gevallen van actieve tuberculose voorgedaan bij patiënten behandeld met golimumab tijdens en na de behandeling van latente tuberculose. Patiënten die golimumab krijgen, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van actieve tuberculose, inclusief patiënten die negatief werden getest op latente tuberculose, patiënten die worden behandeld voor latente tuberculose of patiënten die eerder werden behandeld voor tuberculose-infectie.

Alle patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij medisch advies moeten inwinnen als tijdens of na de behandeling met golimumab klachten/verschijnselen optreden die kunnen wijzen op tuberculose (bijvoorbeeld aanhoudende hoest, vermagering/gewichtsverlies, lichte koorts).

Reactivering van het hepatitis B-virus

Reactivering van hepatitis B is opgetreden bij patiënten die chronische dragers van dit virus waren (positief voor het oppervlakte-antigeen) en TNF-antagonisten, waaronder golimumab, kregen. Sommige gevallen kenden een dodelijke afloop.

Patiënten moeten vóór aanvang van de behandeling met golimumab op HBV-infectie worden getest. Voor patiënten die positief voor HBV-infectie testen, wordt aanbevolen te overleggen met een arts die deskundig is in de behandeling van hepatitis B.

Dragers van het hepatitis B-virus (HBV) die met golimumab behandeld moeten worden, dienen tijdens de behandeling en gedurende een aantal maanden na beëindiging van de behandeling nauwlettend te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van een actieve hepatitis B-infectie. Toereikende gegevens zijn niet beschikbaar over de behandeling van dragers van HBV die gelijktijdig met een TNF-antagonisten-behandeling antivirale middelen krijgen om reactivering van HBV te voorkomen. Bij patiënten bij wie reactivering van HBV optreedt, dient het gebruik van golimumab te worden stopgezet en moet begonnen worden met effectieve antivirale behandeling en een passende ondersteunende behandeling.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Het is niet bekend welke invloed behandeling met TNF-blokkers kan hebben op de ontwikkeling van maligniteiten. Op basis van de huidige kennis kan niet worden uitgesloten dat patiënten die met TNF-antagonisten behandeld worden een mogelijk risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen, leukemie of andere maligniteiten. Wanneer overwogen wordt om behandeling met TNF-blokkers toe te passen bij patiënten met een voorgeschiedenis van maligniteiten of om de behandeling voort te zetten bij patiënten die een maligniteit ontwikkelen, is voorzichtigheid geboden.

Maligniteit bij kinderen

Maligniteiten, soms fataal, zijn gemeld bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen (tot 22 jaar) behandeld met TNF-blokkers (start van de behandeling \leq 18 jaar) in de postmarketingsituatie. Ongeveer in de helft van de gevallen ging het om een lymfoom. De andere gevallen betroffen een aantal verschillende maligniteiten, waaronder zeldzame maligniteiten die gewoonlijk in verband worden gebracht met immunosuppressie. Een risico op ontwikkeling van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met TNF-blokkers kan niet worden uitgesloten.

Lymfoom en leukemie

Bij de placebogecontroleerde onderdelen van klinische onderzoeken met alle TNF-blokkers, waaronder golimumab, werden bij patiënten die anti-TNF-behandeling kregen meer gevallen van lymfoom waargenomen dan bij patiënten uit de controlegroep. Bij het klinische fase IIb- en fase III-onderzoek met Simponi bij RA, PsA en AS was de incidentie van lymfomen bij de patiënten die met golimumab werden behandeld hoger dan te verwachten was bij de algemene populatie. Er zijn gevallen van leukemie gemeld bij patiënten die behandeld werden met golimumab. Er is een verhoogd achtergrondrisico op lymfoom en leukemie bij patiënten met reumatoïde artritis waarbij sprake is van een langdurig aanhoudende, zeer actieve ontstekingsziekte. Dit maakt de risicoschatting moeilijk.

Na het in de handel brengen zijn zeldzame gevallen van heptosplenisch T-cellymfoom (HSTCL) gemeld bij patiënten die behandeld werden met andere TNF-blokkers (zie rubriek 4.8). Deze zeldzame vorm van T-cellymfoom kent een zeer agressief ziekteverloop en is meestal fataal. Het merendeel van de gevallen werd gemeld bij adolescente en jongvolwassen mannen die bijna allemaal gelijktijdig werden behandeld met azathioprine (AZA) of 6-mercaptopurine (6-MP) voor inflammatoire darmziekten. Het potentiële risico van de combinatie van AZA of 6-MP met golimumab dient zorgvuldig te worden afgewogen. Een risico op het ontwikkelen van heptosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die behandeld worden met TNF-blokkers kan niet worden uitgesloten.

Maligniteiten anders dan lymfoom

Bij de placebogecontroleerde onderdelen van klinische fase IIb- en fase III-onderzoeken met Simponi bij RA, PsA, AS en UC was de incidentie van maligniteiten anders dan lymfoom (met uitzondering van niet-melanome huidkanker) bij de golimumab- en de controlegroep vergelijkbaar.

Colondysplasie/coloncarcinoom

Het is niet bekend of behandeling met golimumab invloed heeft op het risico om dysplasie of coloncarcinoom te ontwikkelen. Alle patiënten met colitis ulcerosa met een verhoogd risico op dysplasie of coloncarcinoom (bijvoorbeeld patiënten met een reeds lang bestaande colitis ulcerosa of primaire scleroserende cholangitis), of die een voorgeschiedenis van dysplasie of coloncarcinoom hebben, moeten met regelmatige intervallen vóór de behandeling en tijdens hun ziekteverloop gescreend worden op dysplasie. Deze evaluatie moet bestaan uit colonoscopie en biopsieën in overeenstemming met lokale aanbevelingen. Bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde dysplasie die worden behandeld met golimumab, moeten de risico's en voordelen voor de individuele patiënt zorgvuldig worden beoordeeld en moet er een afweging worden gemaakt of de therapie moet worden voortgezet.

Bij een verkennend klinisch onderzoek ter beoordeling van het gebruik van golimumab bij patiënten met ernstig persisterend astma werden bij patiënten die behandeld werden met golimumab meer maligniteiten gemeld dan bij patiënten uit de controlegroep (zie rubriek 4.8). De betekenis van deze bevinding is onbekend.

Bij een verkennend klinisch onderzoek ter beoordeling van het gebruik van een ander anti-TNF-middel, infliximab, bij patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD), werden bij patiënten die met infliximab behandeld werden meer maligniteiten, overwegend in de longen en het hoofd-halsgebied, gemeld dan bij de patiënten uit de controlegroep. Alle patiënten hadden een voorgeschiedenis van zwaar roken. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het gebruik van een TNF-antagonist bij patiënten die lijden aan COPD en bij patiënten die doordat zij veel hebben gerookt een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van maligniteiten.

Huidkanker

Bij patiënten behandeld met TNF-blokkerende stoffen, waaronder golimumab, zijn melanomen en Merkelcelcarcinomen gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Periodiek onderzoek van de huid wordt aanbevolen, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor huidkanker.

Congestief hartfalen (CHF)

Met TNF-blokkers, waaronder golimumab, zijn gevallen van verergering van congestief hartfalen (CHF) en nieuw opgetreden CHF gemeld. Enkele gevallen hadden een fatale afloop. Bij een klinisch onderzoek met een andere TNF-antagonist is verergering van congestief hartfalen en toegenomen mortaliteit als gevolg van CHF waargenomen. Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van golimumab bij patiënten met CHF. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van golimumab bij patiënten met mild hartfalen (NYHA-klasse I/II). De patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd en indien sprake is van nieuwe of verergerende symptomen van hartfalen moet de behandeling met golimumab worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Neurologische voorvallen

Het gebruik van TNF-blokkers, waaronder golimumab, is in verband gebracht met gevallen van nieuw optreden of exacerbatie van de klinische symptomen en/of op röntgenfoto's aantoonbare klachten van aandoeningen die gepaard gaan met demyelinisatie van het centrale zenuwstelsel, waaronder multipale sclerose en perifere demyeliniserende aandoeningen. Bij patiënten met bestaande of onlangs opgetreden demyeliniserende aandoeningen dienen de voordelen en risico's van anti-TNF-behandeling zorgvuldig te worden afgewogen alvorens te beginnen met de behandeling met golimumab. Als deze aandoeningen optreden, moet worden overwogen golimumab stop te zetten (zie rubriek 4.8).

Chirurgische ingrepen

Er is beperkte ervaring wat betreft de veiligheid van behandeling met golimumab bij patiënten die chirurgische ingrepen, waaronder artroplastiek, hebben ondergaan. Bij het plannen van een chirurgische ingreep moet rekening gehouden worden met de lange halfwaardetijd. Een patiënt die tijdens de behandeling met golimumab een chirurgische ingreep moet ondergaan, dient zorgvuldig te worden gecontroleerd op infecties en passende maatregelen moeten worden genomen.

Immunosuppressie

Aangezien TNF een belangrijke rol speelt bij het tot stand brengen van ontstekingsprocessen en de regulatie van cellulaire immunoresponsen, bestaat er een mogelijkheid dat TNF-blokkers, waaronder golimumab, bij de gastheer het afweersysteem tegen infecties en maligniteiten aantasten.

Auto-immuunprocessen

De relatieve TNF α -deficiëntie als gevolg van anti-TNF-behandeling kan een auto-immuunproces in gang zetten. Indien een patiënt na behandeling met golimumab symptomen krijgt die een lupusachtig syndroom doen vermoeden, en aantoonbaar over antilichamen tegen dubbelstrengig DNA beschikt, dient de behandeling met golimumab te worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

Hematologische reacties

Er zijn meldingen geweest van pancytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose, aplastische anemie en trombocytopenie bij patiënten die TNF-blokkers gebruiken, waaronder golimumab. Alle patiënten dienen te worden geadviseerd om direct medische hulp te zoeken wanneer zij klachten en verschijnselen ontwikkelen die duiden op bloedstoringen (bijvoorbeeld aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen, bleke gelaatskleur). Het beëindigen van de behandeling met golimumab dient te worden overwogen bij patiënten met vastgestelde significante hematologische afwijkingen.

Gelijktijdige toediening van TNF-antagonisten en anakinra

Ernstige infecties en neutropenie zonder extra klinisch voordeel zijn gezien tijdens klinische onderzoeken waarbij anakinra en een andere TNF blokker, etanercept, gelijktijdig werden gebruikt. Vanwege de aard van de ongewenste effecten die gezien werden bij deze combinatietherapie, kan vergelijkbare toxiciteit ook optreden bij de combinatie van anakinra met andere TNF-blokkers. De combinatie van golimumab en anakinra wordt daarom niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening van TNF-antagonisten en abatacept

Tijdens klinische onderzoeken is gelijktijdige toediening van TNF-antagonisten en abatacept, vergeleken met TNF-antagonisten alleen, in verband gebracht met een verhoogde kans op infecties, waaronder ernstige infecties, zonder klinisch voordeel. De combinatie van golimumab en abatacept wordt daarom niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening met andere biologische geneesmiddelen

Er is onvoldoende informatie over het gelijktijdig gebruik van golimumab met andere biologische geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van dezelfde aandoeningen als waarvoor golimumab wordt gebruikt. Het gelijktijdig gebruik van golimumab met deze biologische geneesmiddelen wordt niet aanbevolen vanwege het mogelijk verhoogde risico op infectie en andere potentiële farmacologische interacties.

Wisselen tussen biologische *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD's)

Voorzichtigheid is geboden en patiënten moeten onder toezicht blijven bij het overstappen van het ene biologische geneesmiddel op het andere, omdat overlappende biologische activiteit de kans op bijwerkingen, waaronder infecties, verder kan vergroten.

Vaccinaties/therapeutische infectieuze agentia

Patiënten die met golimumab behandeld worden mogen tijdens hun behandeling gevaccineerd worden, maar niet met levende vaccins (zie rubrieken 4.5 en 4.6). Van patiënten die anti-TNF-therapie ontvangen, zijn er beperkte gegevens beschikbaar over de respons op een vaccinatie met levende vaccins of op de secundaire overdracht van infecties door levende vaccins. Het gebruik van levende vaccins kan resulteren in klinische infecties, waaronder gedissemineerde infecties.

Ander gebruik van therapeutische infectieuze agentia zoals levende verzwakte bacteriën (bijvoorbeeld BCG-blaasinstillatie voor de behandeling van kanker) kan resulteren in klinische infecties waaronder gedissemineerde infecties. Het wordt aangeraden therapeutische infectieuze agentia niet gelijktijdig met golimumab toe te dienen.

Allergische reacties

Sinds de introductie van het geneesmiddel zijn ernstige systemische overgevoeligheidsreacties gemeld (waaronder anafylactische reactie) na toediening van golimumab. Sommige van deze reacties traden op na de eerste toediening van golimumab. Indien een anafylactische reactie of een andere ernstige allergische reactie optreedt, dient de toediening van golimumab direct te worden beëindigd en moet er een passende behandeling worden gestart.

Overgevoeligheid voor latex

De naaldbescherming van de voorgevulde pen of de voorgevulde spuit is vervaardigd van droog natuurlijk rubber dat latex bevat en kan bij personen die overgevoelig zijn voor latex allergische reacties veroorzaken.

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

Bij de fase III-onderzoeken bij RA, PsA, AS en UC werden tussen de patiënten van 65 jaar of ouder die golimumab kregen en de jongere patiënten over het geheel genomen geen verschillen waargenomen met betrekking tot de ongewenste effecten (AEs), ernstige ongewenste effecten (SAEs) en ernstige infecties. Voorzichtigheid is echter geboden bij de behandeling van ouderen en speciale

aandacht dient te worden besteed aan het optreden van infecties. Het nr-Axiale SpA onderzoek is niet uitgevoerd bij patiënten van 45 jaar of ouder.

Nier- en leverfunctiestoornis

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd die specifiek gericht waren op het gebruik van golimumab bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van golimumab bij personen met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Vaccinaties

Het wordt aanbevolen om bij pediatrische patiënten, indien mogelijk, alle vaccinaties bij te werken volgens de huidige richtlijnen voor vaccinatie alvorens de behandeling met golimumab te starten. (Zie ‘Vaccinaties/therapeutische infectieuze agentia’ hierboven).

Hulpstoffen

Simponi bevat sorbitol (E420). Bij patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, dient rekening gehouden te worden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding (zie rubriek 2).

Risico op medicatiefouten

Simponi is geregistreerd in sterktes van 50 mg en 100 mg voor subcutane toediening. Het is belangrijk dat de juiste sterkte wordt gebruikt om de goede dosis toe te dienen zoals aangegeven in de doseringsvoorschriften (zie rubriek 4.2). Men moet goed opletten dat de juiste sterkte wordt geleverd zodat de patiënt niet ondergedoseerd of overgedoseerd wordt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gelijktijdig gebruik met andere biologische geneesmiddelen

Het gebruik van golimumab in combinatie met andere biologische geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van dezelfde aandoeningen als waarvoor golimumab wordt gebruikt, waaronder anakinra en abatacept, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Levende vaccins/therapeutische infectieuze agentia

Levende vaccins mogen niet gelijktijdig met golimumab worden toegediend (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Therapeutische infectieuze agentia mogen niet gelijktijdig met golimumab worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Methotrexaat

Hoewel gelijktijdig gebruik van MTX bij patiënten met RA, PsA of AS leidt tot hogere steady-state dalconcentraties van golimumab, wijzen de onderzoeksgegevens er niet op dat de golimumab- of de MTX-dosering moet worden aangepast (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Om zwangerschap te voorkomen moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken en het gebruik daarvan tot ten minste zes maanden na de laatste behandeling met golimumab voortzetten.

Zwangerschap

Er zijn prospectief ongeveer 400 zwangerschappen verzameld die zijn blootgesteld aan golimumab met een bekende uitkomst van de levendgeborene. Hiervan zijn 220 zwangerschappen blootgesteld in het eerste trimester. Een bevolkingsonderzoek in Noord-Europa omvatte 131 zwangerschappen (en

134 zuigelingen). Hierin waren 6/134 (4,5 %) gevallen met ernstige aangeboren afwijkingen na blootstelling in de baarmoeder aan Simponi tegenover 599/10.823 (5,5 %) gevallen bij niet-biologische systemische behandeling in vergelijking met 4,6 % in de algemene populatie van het onderzoek. De voor *confounding* gecorrigeerde odds-ratio's waren respectievelijk OR 0,79 (95 %-BI 0,35-1,81) voor Simponi ten opzichte van de niet-biologische systemische behandeling en OR 0,95 (95 %-BI 0,42-2,16) voor Simponi tegenover de algemene bevolking.

Doordat golimumab TNF remt, zou toediening van golimumab tijdens de zwangerschap de normale immuunreacties van de pasgeborene kunnen beïnvloeden. In dierstudies worden geen aanwijzingen gevonden voor directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, op de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). De beschikbare klinische ervaring is beperkt. Gebruik golimumab alleen tijdens de zwangerschap als het strikt noodzakelijk is.

Golimumab passeert de placenta. Na behandeling tijdens de zwangerschap met een TNF-blokkerend monoklonaal antilichaam, is het antilichaam in het serum van de zuigeling gedetecteerd tot 6 maanden na de geboorte van de zuigeling van de behandelde vrouw. Deze zuigelingen kunnen als gevolg hiervan een verhoogd risico op infectie hebben. Toediening van levende vaccins aan zuigelingen die *in utero* zijn blootgesteld aan golimumab wordt niet aanbevolen gedurende 6 maanden na de laatste injectie aan de moeder tijdens de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Borstvoeding

Het is niet bekend of golimumab via de moedermelk wordt uitgescheiden of na inname systemisch wordt geabsorbeerd. Bij apen is aangetoond dat golimumab overgaat in de moedermelk en aangezien humane immuunglobulinen in de moedermelk worden uitgescheiden, mogen vrouwen tijdens en gedurende minimaal zes maanden na de behandeling met golimumab geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er is met golimumab geen onderzoek naar vruchtbaarheid bij dieren gedaan. In een vruchtbaarheidsonderzoek bij muizen waarbij een analoog antilichaam werd gebruikt dat selectief de functionele activiteit van het TNF α van de muis remt, is geen relevant effect op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Simponi heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na toediening van Simponi zou echter duizeligheid kunnen optreden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de gecontroleerde fase van de belangrijkste onderzoeken bij RA, PsA, AS, nr-Axiale SpA en UC, was bovensteluchtweginfectie de meest voorkomende bijwerking die werd gemeld bij 12,6 % van de met golimumab behandelde patiënten tegen 11,0 % in de controlegroep. De ernstigste voor golimumab gemelde bijwerkingen zijn ernstige infecties (waaronder sepsis, pneumonie, TB, invasieve fungale en opportunistische infecties), demyeliniserende aandoeningen, HBV-reactivatie, CHF, auto-immuunprocessen (lupus-achtig syndroom), hematologische reacties, ernstige systemische overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie), vasculitis, lymfoom en leukemie (zie rubriek 4.4).

Overzicht van bijwerkingen

In Tabel 1 staan de bijwerkingen die zijn waargenomen bij klinische onderzoeken met golimumab en die wereldwijd sinds de introductie van golimumab gemeld zijn. De bijwerkingen worden binnen de aangewezen systeem/orgaanklassen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende conventies worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst.

Tabel 1
Overzicht van bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen	<p>Zeer vaak: bovensteluchtweginfecties (nasofaryngitis, faryngitis, laryngitis en rhinitis)</p> <p>Vaak: bacteriële infecties (zoals cellulitis), ondersteluchtweginfecties (zoals pneumonie), virale infecties (zoals influenza en herpes), bronchitis, sinusitis, oppervlakkige schimmelinfecties, abces.</p> <p>Soms: sepsis waaronder septische shock, pyelonefritis</p> <p>Zelden: tuberculose, opportunistische infecties (zoals invasieve schimmelinfecties [histoplasmose, coccidioïdomycose, pneumocystose], bacteriële, atypische mycobacteriële en protozoïsche infectie), hepatitis B-reactivering, bacteriële artritis, infectieve bursitis</p>
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	<p>Soms: neoplasma (zoals huidkanker, plaveiselcelcarcinoom en melanocytische naevus (kwaadaardige moedervlek))</p> <p>Zelden: lymfoom, leukemie, melanoom, Merkelcelcarcinoom</p> <p>Niet bekend: hepatosplenisch T-cellymfoom*, Kaposi-sarcoom</p>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<p>Vaak: leukopenie (waaronder neutropenie), anemie</p> <p>Soms: trombocytopenie, pancytopenie</p> <p>Zelden: aplastische anemie, agranulocytose</p>
Immuunsysteemaandoeningen	<p>Vaak: allergische reacties (bronchospasme, overgevoeligheid, urticaria), auto-antilichaam positief</p> <p>Zelden: ernstige systemische overgevoelighedsreacties (waaronder anafylactische reactie), vasculitis (systemisch), sarcoïdose</p>
Endocriene aandoeningen	<p>Soms: schildklieraandoeningen (zoals hypothyroïdie, hyperthyroïdie en struma)</p>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<p>Soms: verhoogd glucose in het bloed, verhoogd lipidengehalte</p>
Psychische aandoeningen	<p>Vaak: depressie, insomnia</p>
Zenuwstelselaandoeningen	<p>Vaak: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie</p> <p>Soms: evenwichtsstoornissen</p> <p>Zelden: demyeliniserende aandoeningen (centraal en perifeer), dysgeusie</p>
Oogaandoeningen	<p>Soms: visuele stoornissen (zoals wazig zien en minder scherp zien), conjunctivitis, oogallergie (zoals pruritus en irritatie)</p>
Hartaandoeningen	<p>Soms: aritmie, ischemische coronaire arterie aandoeningen</p> <p>Zelden: congestief hartfalen (nieuw optredend of verergering)</p>
Bloedvataandoeningen	<p>Vaak: hypertensie</p> <p>Soms: trombose (zoals diepveneuze en aortische), blozen</p> <p>Zelden: syndroom van Raynaud</p>

Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen	Vaak: astma en gerelateerde symptomen (zoals piepen en bronchiale hyperactiviteit) Soms: interstitiële longziekte
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak: dyspepsie, gastro-intestinale pijn en abdominale pijn, misselijkheid, maag-darmstelselontstekingsaandoeningen (zoals gastritis en colitis), stomatitis Soms: constipatie, gastro-oesofageale reflux
Lever- en galaandoeningen	Vaak: toename van alanine-aminotransferase, toename van aspartaataminotransferase Soms: cholelithiase, leveraandoeningen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: pruritus, rash, alopecia, dermatitis Soms: bulleuze huidreacties, psoriasis (nieuw optreden of verergering van al bestaande psoriasis, palmar/plantair en pustulair), urticaria Zelden: lichenoïde reacties, huidexfoliatie, vasculitis (cutaan) Niet bekend: verergeren van symptomen van dermatomyositis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zelden: lupusachtig syndroom
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden: blaasaandoeningen, nieraandoeningen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms: borstaandoeningen, menstruatiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak: pyrexie, asthenie, reacties op de injectieplaats (zoals erytheem, urticaria, verharding, pijn, bloeditstorting, pruritus, irritatie en paresthesie op de injectieplaats), borstongemak Zelden: afgenomen genezing
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak: botbreuken

* Waargenomen bij andere TNF-blokkers.

In deze hele rubriek wordt de mediane duur van de follow-up (ongeveer 4 jaar) in het algemeen weergegeven voor alle gebruikswijzen van golimumab. Wanneer het gebruik van golimumab wordt omschreven door middel van dosis, varieert de mediane duur van de follow-up (ongeveer 2 jaar voor de 50 mg dosis, ongeveer 3 jaar voor de 100 mg dosis) aangezien patiënten van dosis gewisseld kunnen zijn.

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

In de gecontroleerde fase van de belangrijkste onderzoeken was bovensteluchtweginfectie de bijwerking die het vaakst werd gemeld. Deze bijwerking trad op bij 12,6 % van de met golimumab behandelde patiënten (incidentie per 100 proefpersoonjaren: 60,8; 95 %-BI: 55,0, 67,1), vergeleken met 11,0 % van de controlepatiënten (incidentie per 100 proefpersoonjaren: 54,5; 95 %-BI: 46,1, 64,0). In gecontroleerde en niet-gecontroleerde delen van de onderzoeken met een mediane follow-up van ongeveer 4 jaar was de incidentie van bovensteluchtweginfecties 34,9 voorvallen per 100 proefpersoonjaren; 95 %-BI: 33,8, 36,0 voor patiënten behandeld met golimumab.

In de gecontroleerde fase van de belangrijkste onderzoeken werden infecties waargenomen bij 23,0 % van de met golimumab behandelde patiënten (incidentie per 100 proefpersoonjaren: 132,0; 95 %-BI: 123,3, 141,1), in vergelijking met 20,2 % van de patiënten uit de controlegroepen (incidentie per 100 proefpersoonjaren: 122,3; 95 %-BI: 109,5, 136,2). In gecontroleerde en niet-gecontroleerde delen van de onderzoeken met een mediane follow-up van ongeveer 4 jaar, was de incidentie van infecties 81,1 voorvallen per 100 proefpersoonjaren; 95 %-BI: 79,5, 82,8 voor patiënten behandeld met golimumab.

In de gecontroleerde fase van onderzoeken bij patiënten met RA, PsA, AS en nr-Axiale SpA werden ernstige infecties waargenomen bij 1,2 % van de met golimumab behandelde patiënten en bij 1,2 % van de patiënten uit de controlegroep. De incidentie van ernstige infecties in de gecontroleerde fase van de RA-, PsA-, AS- en nr-Axiale SpA onderzoeken was 7,3 per 100 proefpersoonjaren in follow-up, 95 %-BI: 4,6, 11,1, voor de golimumab 100 mg groep, 2,9 voor de golimumab 50 mg groep, 95 %-BI: 1,2, 6,0 en 3,6 voor de placebogroep, 95 %-BI: 1,5, 7,0. In de gecontroleerde fase van de UC-onderzoeken met golimumabinductie, werden ernstige infecties waargenomen bij 0,8 % van de met golimumab behandelde patiënten en bij 1,5 % van de patiënten uit de controlegroep. Ernstige infecties die werden waargenomen bij patiënten die met golimumab behandeld waren, omvatten tuberculose, bacteriële infecties, waaronder sepsis en pneumonie, invasieve schimmelinfecties en andere opportunistische infecties. Sommige van deze infecties hadden een dodelijke afloop. In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde delen van de belangrijkste onderzoeken met een mediane follow-up tot 3 jaar, was de incidentie van ernstige infecties, waaronder opportunistische infecties en TBC bij patiënten die met golimumab 100 mg werden behandeld groter dan bij patiënten die met golimumab 50 mg werden behandeld. De incidentie van alle ernstige infecties per 100 proefpersoonjaren was 4,1; 95 %-BI: 3,6, 4,5 bij patiënten die 100 mg golimumab kregen en 2,5; 95 %-BI: 2,0, 3,1 bij patiënten die 50 mg golimumab kregen.

Maligniteiten

Lymfoom

Tijdens de belangrijkste onderzoeken was de incidentie van lymfoom bij patiënten die met golimumab werden behandeld hoger dan te verwachten was bij de algemene populatie. In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde delen van deze studies werd met een mediane follow-up tot 3 jaar bij patiënten die met golimumab 100 mg werden behandeld een hogere incidentie van lymfoom gezien dan bij patiënten die met golimumab 50 mg behandeld werden. Lymfoom werd vastgesteld bij 11 patiënten (1 in de golimumab 50 mg behandelgroepen en 10 in de golimumab 100 mg behandelgroepen) met een incidentie (95 % BI) per 100 proefpersoonjaren van 0,03 (0,00, 0,15) voorvallen voor de golimumab 50 mg groep, 0,13 (0,06, 0,24) voorvallen voor de golimumab 100 mg groep en 0,00 (0,00, 0,57) voorvallen voor de placebogroep. De meeste lymfomen traden op in de GO-AFTER-studie, waaraan patiënten deelnamen die eerder aan anti-TNF-middelen waren blootgesteld en bij wie de ziekte langer had geduurd en zich moeilijker liet behandelen (zie rubriek 4.4).

Maligniteiten anders dan lymfoom

Tijdens gecontroleerde fases van de belangrijkste onderzoeken en tot en met een follow-upperiode van ongeveer 4 jaar, was de incidentie van maligniteiten anders dan lymfoom (met uitzondering van niet-melanome huidkanker) vergelijkbaar tussen de golimumab- en de controlegroepen. Gedurende de follow-upperiode van ongeveer 4 jaar, was de incidentie van maligniteiten anders dan lymfoom (met uitzondering van niet-melanome huidkanker) vergelijkbaar met die in de algemene populatie.

In de gecontroleerde en niet gecontroleerde fases van de belangrijkste onderzoeken met een mediane follow-upperiode tot 3 jaar, werd niet-melanome huidkanker vastgesteld bij 5 met placebo behandelde, 10 met 50 mg golimumab behandelde en 31 met 100 mg golimumab behandelde proefpersonen, met een incidentie (95 % BI) van 0,36 (0,26, 0,49) per 100 proefpersoonjaren in follow-up voor de gecombineerde golimumab-groepen en 0,87 (0,28, 2,04) voor placebo.

In de gecontroleerde en niet gecontroleerde fases van de belangrijkste onderzoeken met een mediane follow-upperiode tot 3 jaar, werden maligniteiten anders dan melanoom, niet-melanome huidkanker en lymfoom vastgesteld bij 5 met placebo behandelde, 21 met 50 mg golimumab behandelde en 34 met

100 mg golimumab behandelde proefpersonen, met een incidentie (95 % BI) van 0,48 (0,36, 0,62) per 100 proefpersoonjaren in follow-up voor de gecombineerde golimumabgroepen en 0,87 (0,28, 2,04) voor placebo (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen gemeld bij klinisch onderzoek met astmapatiënten

Bij een verkennend klinisch onderzoek kregen patiënten met ernstig persisterend astma in week 0 subcutaan een oplaaddosis (150 % van de toegewezen behandelingsdosis) golimumab toegediend, gevolgd door elke 4 weken subcutane toediening van 200 mg golimumab, 100 mg golimumab of 50 mg golimumab tot en met week 52. In de gecombineerde golimumab-behandelingsgroep (n = 230) werden 8 maligniteiten gemeld en in de placebo-behandelingsgroep (n = 79) geen enkele. Bij 1 patiënt werd melding gemaakt van lymfoom, bij 2 patiënten van niet-melanome huidkanker en bij 5 patiënten van andere maligniteiten. Er was geen specifieke clustering van maligniteiten.

Voor het placebogecontroleerde deel van het onderzoek was de incidentie (95 % BI) van alle maligniteiten in de golimumab-groep 3,19 (1,38, 6,28) per 100 proefpersoonjaren in follow-up. Bij dit onderzoek bedroeg voor proefpersonen die met golimumab waren behandeld de incidentie (95 % BI) van lymfoom 0,40 (0,01, 2,20), van niet-melanome huidkanker 0,79 (0,10, 2,86) en van andere maligniteiten 1,99 (0,64, 4,63) per 100 proefpersoonjaren in follow-up. Voor proefpersonen in de placebogroep bedroeg de incidentie (95 % BI) van deze maligniteiten 0,00 (0,00, 2,94) per 100 proefpersoonjaren in follow-up. De significantie van deze bevinding is onbekend.

Neurologische voorvallen

In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van de belangrijkste onderzoeken met een mediane follow-up tot 3 jaar, werd een hogere incidentie van demyelinisatie waargenomen bij patiënten die golimumab 100 mg kregen dan bij patiënten die golimumab 50 mg kregen (zie rubriek 4.4).

Verhoging van de leverenzymen

In de gecontroleerde fase van de belangrijkste RA- en PsA-onderzoeken kwam bij patiënten met RA en PsA in golimumab en in controlepatiënten een vergelijkbaar percentage gevallen voor van lichte ALAT-verhoging (> 1 en < 3 maal de bovengrens van normaal (ULN)) (22,1 % tot 27,4 % van de patiënten); bij de onderzoeken met AS- en nr-Axiale SpA-patiënten kwam lichte ALAT-verhoging vaker voor bij met golimumab behandelde patiënten (26,9 %) dan bij controlepatiënten (10,6 %). In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van de belangrijkste RA- en PsA-onderzoeken met een mediane follow-up van ongeveer 5 jaar, was de incidentie van lichte ALAT-verhoging bij de met golimumab behandelde en de controlepatiënten vergelijkbaar. In de gecontroleerde fase van de belangrijkste UC-onderzoeken met golimumabinductie, kwamen lichte ALAT-verhogingen (> 1 en < 3 x ULN) in vergelijkbare mate bij de met golimumab behandelde patiënten en controlepatiënten voor (respectievelijk 8,0 % en 6,9 %). In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van de belangrijkste UC-onderzoeken met een mediane follow-up van ongeveer 2 jaar, was het percentage patiënten met lichte ALAT-verhogingen 24,7 % bij patiënten die golimumab ontvingen gedurende de onderhoudsfase van het UC-onderzoek.

In de gecontroleerde fase van de belangrijkste RA- en AS-onderzoeken kwam een ALAT-verhoging van ≥ 5 x ULN weinig frequent voor, en werd vaker waargenomen bij met golimumab behandelde patiënten (0,4 % tot 0,9 %) dan bij controlepatiënten (0,0 %). Deze tendens werd niet waargenomen bij de PsA-populatie. In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van de belangrijkste RA-, PsA- en AS-onderzoeken met een mediane follow-up van 5 jaar, was de incidentie van een ALAT-verhoging ≥ 5 x ULN vergelijkbaar voor de met golimumab behandelde en controlepatiënten. Over het algemeen was de verhoging asymptomatisch en verminderden of verdwenen de afwijkingen zowel na voortzetting als na beëindiging van de behandeling met golimumab of na aanpassing van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Er werden geen gevallen gemeld in de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van het nr-Axiale SpA onderzoek (tot 1 jaar). In de gecontroleerde fases van de belangrijkste UC-onderzoeken met golimumabinductie, kwamen ALAT-verhogingen ≥ 5 x ULN in vergelijkbare mate voor bij de met golimumab behandelde patiënten en de met placebo behandelde patiënten (respectievelijk 0,3 % en 1,0 %). In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van de belangrijkste UC-onderzoeken met een mediane follow-up van ongeveer 2 jaar, was het percentage

patiënten met ALAT-verhogingen $\geq 5 \times \text{ULN}$, 0,8 % bij patiënten die golimumab ontvingen gedurende de onderhoudsfase van het UC onderzoek.

Tijdens de belangrijkste RA-, PsA-, AS en nr-Axiale SpA-onderzoeken is in een RA-onderzoek niet-infectieuze dodelijke hepatitis met geelzucht opgetreden bij één met golimumab behandelde patiënt die al bestaande leverafwijkingen had en geneesmiddelen gebruikte die een vergelijkbaar effect hadden. De rol van golimumab als bijdragende of verergerende factor kan niet worden uitgesloten.

Reacties op de injectieplaats

Tijdens de gecontroleerde fases van de belangrijkste onderzoeken, kwamen bij 5,4 % van de met golimumab behandelde patiënten reacties op de injectieplaats voor, in vergelijking met 2,0 % van de controlepatiënten. De aanwezigheid van antilichamen tegen golimumab kan de kans op reacties op de injectieplaats verhogen. Het merendeel van de reacties op de injectieplaats was licht tot matig van aard en de meest voorkomende reactie was erytheem op de injectieplaats. Reacties op de injectieplaats maakten het over het algemeen niet noodzakelijk om het gebruik van het geneesmiddel te staken.

Bij gecontroleerde fase IIb- en/of fase III-onderzoeken bij RA, PsA, AS, nr-Axiale SpA, ernstig persistent astma en fase II/III-onderzoeken bij UC, kwamen bij geen van de patiënten die met golimumab behandeld waren anafylactische reacties voor.

Auto-immuunantilichamen

In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van de belangrijkste onderzoeken werd tot en met een follow-upperiode van 1 jaar bij 3,5 % van de met golimumab behandelde patiënten en bij 2,3 % van de controlepatiënten voor het eerst een positieve ANA-test gevonden (met een titer van 1:160 of hoger). De ontwikkeling van anti-dsDNA antilichamen bij patiënten die bij aanvang van het onderzoek negatief waren voor anti-dsDNA, na een follow-up van 1 jaar was 1,1 %.

Pediatrische patiënten

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

De veiligheid van golimumab is onderzocht in een fase III-onderzoek bij 173 pJIA-patiënten van 2 tot en met 17 jaar. De gemiddelde follow-up was ongeveer 2 jaar. Bij dit onderzoek waren het type en de frequentie van de gemelde bijwerkingen over het algemeen vergelijkbaar met die waargenomen bij RA-onderzoeken bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Bij een klinisch onderzoek zijn intraveneus enkelvoudige doses tot 10 mg/kg toegediend zonder dat er een dosisbeperkende toxiciteit optrad. In het geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te controleren op eventuele klachten of symptomen van bijwerkingen, en direct een passende symptomatische behandeling te starten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, tumornecrosefactor-alfa (TNF α) remmers, ATC-code: L04AB06

Werkingsmechanisme

Golimumab is een humaan monoklonaal antilichaam met een hoge affiniteit voor zowel de oplosbare als transmembrane bioactieve vormen van humaan TNF α . Door de vorming van deze stabiele complexen kan TNF α zich niet meer binden aan de TNF α -receptoren.

Farmacodynamische effecten

Binding van golimumab aan humaan TNF neutraliseert de expressie van de adhesiemoleculen E-selectine, vasculaire-celadhesiemolecuul-1 (VCAM-1) en intracellulair adhesiemolecuul-1 (ICAM-1) door humane endotheelcellen, die plaatsvindt onder invloed van TNF α . *In vitro* werd ook TNF geïnduceerde afgifte van interleukine (IL)-6, IL-8 en granulocyt-macrofaag-koloniestimulerende factor (GM-CSF) door humane endotheelcellen geremd door golimumab.

Ten opzichte van placebogroepen werd een verbetering waargenomen in de concentratie C-reefiefproteïne (CRP) en behandeling met Simponi leidde in vergelijking met de controlebehandeling tot een significante vermindering van de serumconcentraties van IL-6, ICAM-1, matrixmetalloproteïnase-3 (MMP-3) en vasculair-endotheliale groeifactor (VEGF) ten opzichte van de uitgangssituatie. Daarnaast daalde bij patiënten met RA en AS de TNF α -concentratie en bij patiënten met PsA de IL-8-concentratie. Deze veranderingen werden waargenomen tijdens het eerste beoordelingsmoment (week 4) na de eerste Simponi-toediening, en bleven doorgaans bestaan tot tenminste het einde van week 24.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Reumatoïde artritis

De werkzaamheid van Simponi is aangetoond in drie multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken waaraan meer dan 1500 patiënten \geq 18 jaar deelnamen bij wie minimaal 3 maanden voorafgaand aan de screening volgens de criteria van de American College of Rheumatology (ACR) matige tot ernstige actieve RA was vastgesteld. De patiënten hadden minimaal 4 gezwollen en 4 gevoelige gewrichten. Elke 4 weken werd subcutaan Simponi of placebo toegediend.

Bij het GO-FORWARD-onderzoek vond beoordeling plaats van 444 patiënten die ondanks behandeling met een stabiele dosis MTX van minimaal 15 mg/week actieve RA hadden en niet eerder met een anti-TNF-middel waren behandeld. De patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX of Simponi 100 mg + placebo. Na 24 weken werden patiënten in de placebo + MTX groep overgezet op Simponi 50 mg + MTX. Na 52 weken werd de behandeling voortgezet in een langetermijn open-label extensie studie.

Bij het GO-AFTER-onderzoek vond beoordeling plaats van 445 patiënten die voorheen behandeld waren met één of meer van de anti-TNF-middelen adalimumab, etanercept of infliximab. De patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met placebo, Simponi 50 mg of Simponi 100 mg. De patiënten mochten tijdens het onderzoek gelijktijdig gebruikte DMARD-behandeling met MTX, sulfasalazine (SSZ) en/of hydroxychloroquine (HCQ) voortzetten. De redenen voor stopzetten van eerdere anti-TNF-behandelingen waren onvoldoende werkzaamheid (58 %), intolerantie (13 %) en/of redenen die geen verband hielden met de veiligheid of werkzaamheid (29 %, voornamelijk financiële overwegingen).

In GO-BEFORE werden 637 patiënten met actieve RA beoordeeld die MTX-naïef waren en niet eerder met een anti-TNF-middel waren behandeld. Patiënten werden gerandomiseerd naar placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX of Simponi 100 mg + placebo. In week 52 begonnen de patiënten aan een langdurige open-label extensie waarin patiënten die placebo + MTX

kregen en die minstens 1 pijnlijk of gezwollen gewricht hadden, werden overgezet naar Simponi 50 mg + MTX.

In GO-FORWARD waren de (co-)primaire eindpunten het percentage patiënten dat in week 14 een ACR 20-respons had bereikt en de verbetering met betrekking tot de Health Assessment Questionnaire (HAQ) in week 24 ten opzichte van de uitgangssituatie. In GO-AFTER was het primaire eindpunt het percentage patiënten dat in week 14 een ACR 20-respons had bereikt. In GO-BEFORE waren de co-primaire eindpunten het percentage patiënten dat in week 24 een ACR 50-respons had bereikt en de verandering in de van der Heijde-modified Sharp (vdH-S)-score in week 52 ten opzichte van de uitgangssituatie. Naast de beoordeling voor het primaire eindpunt(en) werden er ook andere beoordelingen uitgevoerd, die betrekking hadden op de invloed van behandeling met Simponi op klachten en verschijnselen van artritis, radiografische respons, lichamelijk functioneren en de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven.

Over het algemeen werden er geen klinisch relevante verschillen in werkzaamheid waargenomen tussen Simponi 50 mg en 100 mg doseerschema's gecombineerd met MTX tot ten minste einde van week 104 in GO-FORWARD en GO-BEFORE en tot einde week 24 in GO-AFTER. Volgens de studie-opzet mochten in elke van de RA-studies de patiënten in de langetermijn extensie overgezet worden tussen de 50 mg en 100 mg Simponi doses, dit ter beoordeling van de studie-arts.

Klachten en verschijnselen

De belangrijkste ACR-resultaten voor de dosering van 50 mg Simponi na 14, 24 en 52 weken voor GO-FORWARD, GO-AFTER en GO-BEFORE worden weergegeven in Tabel 2 en hieronder beschreven. Deze responsen werden waargenomen tijdens het eerste beoordelingsmoment (week 4) na de eerste Simponi-toediening.

In GO-FORWARD, van de 89 patiënten die gerandomiseerd werden naar behandeling met Simponi 50 mg + MTX kregen 48 patiënten deze behandeling nog in week 104. Van deze patiënten toonden 40, 33 en 24 patiënten een ACR-respons van respectievelijk 20/50/70 in week 104. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, werden vergelijkbare ACR 20/50/70 responsen gezien van week 104 tot einde week 256.

Bij het GO-AFTER-onderzoek was het percentage patiënten dat een ACR 20-respons kreeg hoger voor patiënten die Simponi kregen dan voor patiënten die placebo kregen, onafhankelijk van de opgegeven reden voor het stopzetten van één of meer eerdere anti-TNF-behandelingen.

Tabel 2
Belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten uit de gecontroleerde delen van GO-FORWARD, GO-AFTER en GO-BEFORE

	GO-FORWARD Actieve RA ondanks MTX		GO-AFTER Actieve RA, eerder behandeld met één of meer anti-TNF-middelen		GO-BEFORE Actieve RA, MTX-naïef	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Responders, % patiënten						
ACR 20						
Week 14	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
Week 24	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
Week 52	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
Week 14	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA

Week 24	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
Week 52	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
Week 14	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
Week 24	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
Week 52	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n verwijst naar het aantal gerandomiseerde patiënten; het aantal patiënten dat daadwerkelijk bij de verschillende eindpunten kon worden beoordeeld kan per moment verschillen.

* p ≤ 0,001

NA: Niet van toepassing

In GO-BEFORE was de primaire analyse bij patiënten met matige tot ernstige reumatoïde artritis (gecombineerde Simponi 50 en 100 mg + MTX-groepen vs MTX alleen voor ACR 50) in week 24 niet statistisch significant (p = 0,053). In week 52 in de algehele populatie was het percentage patiënten in de groep met Simponi 50 mg + MTX dat een ACR-respons bereikte over het algemeen hoger maar niet significant anders dan bij MTX alleen (zie Tabel 2). Verdere analyses werden verricht in subgroepen die representatief waren voor de geïndiceerde populatie patiënten met ernstige, actieve en progressieve RA. In de geïndiceerde populatie werd een over het algemeen groter effect van Simponi 50 mg + MTX versus MTX alleen aangetoond dan in de algehele populatie.

In het GO-FORWARD- en GO-AFTER-onderzoek werden klinisch relevante en statistisch significante responsen wat betreft de Disease Activity Score (DAS)28 waargenomen op ieder vooraf gespecificeerd tijdstip, in week 14 en in week 24 (p ≤ 0,001). Bij patiënten die dezelfde Simponi behandeling bleven krijgen als waarnaar ze gerandomiseerd waren bij de start van de studie, bleven de DAS28 responsen behouden tot en met week 104. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, waren de DAS28 responsen vergelijkbaar van week 104 tot einde week 256.

In GO-BEFORE werd een belangrijke klinische respons gemeten, gedefinieerd als de instandhouding van een ACR 70-respons gedurende een ononderbroken periode van 6 maanden. In week 52 bereikte 15 % van de patiënten in de groep met Simponi 50 mg + MTX een belangrijke klinische respons tegen 7 % van de patiënten in de groep met placebo + MTX (p = 0,018). Van de 159 naar Simponi 50 mg + MTX gerandomiseerde deelnemers waren er in week 104 nog 96 op behandeling. Daarvan hadden 85, 66 resp. 53 patiënten in week 104 een ACR-respons van 20/50/70. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, werden vergelijkbare ACR 20/50/70 responsen gezien van week 104 tot einde week 256.

Radiografische respons

In GO-BEFORE werd de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in vdH-S-score, een samengestelde score voor structurele schade waarbij radiografisch het aantal en de omvang van gewrichtserosies en de mate van vernauwing van de gewrichtsspleet in handen/polsen en voeten wordt gemeten, gebruikt om de mate van structurele schade te beoordelen. De belangrijkste resultaten voor de dosis Simponi 50 mg in week 52 staan in Tabel 3.

Het aantal patiënten met geen nieuwe erosies of een verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in totale vdH-S-Score ≤ 0 was in de met Simponi behandelde groep significant hoger dan in de controlegroep (p = 0,003). De in week 52 waargenomen radiografische effecten hielden tot en met week 104 aan. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, waren de radiografische effecten vergelijkbaar van week 104 tot einde week 256.

Tabel 3
Radiografische gemiddelde (SD) veranderingen ten opzichte van de uitgangssituatie in totale vdH-S-score in week 52 in de algehele populatie van GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Totale score		
Uitgangssituatie	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Verandering t.o.v. uitgangssituatie	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erosiescore		
Uitgangssituatie	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Verandering t.o.v. uitgangssituatie	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN-score		
Uitgangssituatie	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Verandering t.o.v. uitgangssituatie	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n verwijst naar gerandomiseerde patiënten

* p = 0,015

** p = 0,044

Lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

Het lichamelijk functioneren en de mate van belemmering van het dagelijks functioneren werden bij het GO-FORWARD- en het GO-AFTER-onderzoek gehanteerd als een afzonderlijk eindpunt, waarbij gebruik werd gemaakt van de 'Disability Index' van de HAQ DI. Bij deze onderzoeken heeft Simponi in week 24 in vergelijking met de controlegroep een klinisch belangrijke en statistisch significante verbetering laten zien met betrekking tot de HAQ DI ten opzichte van de uitgangssituatie. Bij patiënten die dezelfde Simponi behandeling bleven krijgen als waarnaar ze gerandomiseerd waren bij de start van de studie, bleef de verbetering in HAQ DI behouden tot en met week 104. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, was de verbetering in HAQ DI vergelijkbaar van week 104 tot einde week 256.

Bij het GO-FORWARD-onderzoek werden, op basis van de score voor de lichamelijke component van de SF-36, in vergelijking met placebo voor patiënten behandeld met Simponi klinisch belangrijke en statistisch significante verbeteringen aangetoond met betrekking tot de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in week 24. Bij patiënten die dezelfde Simponi behandeling bleven krijgen als waarnaar ze gerandomiseerd waren bij de start van de studie, bleef verbetering van de SF-36 lichamelijke component behouden tot en met week 104. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, was de verbetering van de SF-36 lichamelijke component vergelijkbaar van week 104 tot einde week 256. Bij het GO-FORWARD- en het GO-AFTER-onderzoek werden op grond van de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue schaal (FACIT-F) statistisch significante verbeteringen waargenomen met betrekking tot de vermoeidheid

Artritis psoriatica

De veiligheid en werkzaamheid van Simponi zijn beoordeeld in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (GO-REVEAL) waaraan 405 volwassen patiënten deelnamen die ondanks behandeling met niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) of DMARD-behandeling leden aan actieve PsA (≥ 3 gezwollen gewrichten en ≥ 3 gevoelige gewrichten). Bij deze patiënten was minimaal 6 maanden voorafgaand aan het onderzoek PsA vastgesteld en was sprake van ten minste milde psoriasis. Aan het onderzoek namen patiënten met elk subtype van artritis psoriatica deel, inclusief polyarticulaire artritis zonder reumanoduli (43 %), asymmetrische perifere artritis (30 %), distale interfalangeale (DIP) gewrichtsartritis (15 %), spondylitis met perifere artritis (11 %) en artritis mutilans (1 %). Eerdere behandeling met een anti-TNF-middel was niet toegestaan. Elke 4 weken werd subcutaan Simponi of placebo toegediend. De patiënten kregen gerandomiseerd placebo, Simponi 50 mg of Simponi 100 mg toegewezen. Patiënten die placebo kregen, werden na

week 24 overgezet naar Simponi 50 mg. De patiënten begonnen in week 52 aan een langdurige open-label extensie. Ongeveer 48 % van de patiënten bleef een stabiele dosering methotrexaat (≤ 25 mg/week) gebruiken. De co-primaire eindpunten waren het percentage patiënten dat in week 14 een ACR 20-respons had bereikt en verandering t.o.v. baseline in totale voor PsA aangepaste vdH-S-score in week 24.

Over het algemeen werden geen klinisch relevante verschillen in werkzaamheid waargenomen tussen de Simponi 50 mg en 100 mg doseerschema's tot einde week 104. Volgens de studie-opzet mochten in elke van de RA-studies de patiënten in de langetermijn extensie overgezet worden tussen de 50 mg en 100 mg Simponi doses, dit ter beoordeling van de studie-arts.

Klachten en verschijnselen

De belangrijkste resultaten voor de dosering van 50 mg in de weken 14 en 24 worden weergegeven in Tabel 4 en hieronder beschreven.

Tabel 4
Belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten uit het GO-REVEAL-onderzoek

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Responders, % patiënten		
ACR 20		
Week 14	9 %	51 %
Week 24	12 %	52 %
ACR 50		
Week 14	2 %	30 %
Week 24	4 %	32 %
ACR 70		
Week 14	1 %	12 %
Week 24	1 %	19 %
PASI^b 75^c		
Week 14	3 %	40 %
Week 24	1 %	56 %

* $p < 0,05$ voor alle vergelijkingen;

^a n verwijst naar het aantal gerandomiseerde patiënten; het aantal patiënten dat daadwerkelijk bij de verschillende eindpunten kon worden beoordeeld kan per moment verschillen.

^b *Psoriasis Area and Severity Index*

^c Gebaseerd op de subset van patiënten met een BSA ≥ 3 % in de uitgangssituatie, 79 patiënten (69,9 %) in de placebogroep en 109 (74,3 %) in de groep die Simponi 50 mg kreeg.

Responsen werden waargenomen tijdens het eerste beoordelingsmoment (week 4) na de eerste Simponi-toediening. Bij patiënten met polyarticulaire artritis zonder reumanoduli en bij PsA-patiënten met asymmetrische perifere artritis werden in week 14 vergelijkbare ACR 20-responsen waargenomen. Het aantal patiënten met andere subtypen van PsA was te klein voor een zinvolle afzonderlijke beoordeling. Voor de groepen die met Simponi behandeld waren werden vergelijkbare responsen waargenomen bij patiënten die wel en patiënten die niet gelijktijdig MTX gebruikten. Van de 146 naar Simponi 50 mg gerandomiseerde patiënten kregen in week 104 70 patiënten deze behandeling nog steeds. Van deze 70 patiënten hadden er resp. 64, 46 en 31 een ACR 20/50/70-respons. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, werden vergelijkbare ACR 20/50/70 responsen gezien van week 104 tot einde week 256.

Statistisch significante responsen in DAS28 werden ook gezien in weken 14 en 24 ($p < 0,05$).

Bij de met Simponi behandelde patiënten werden in week 24 verbeteringen waargenomen met betrekking tot de parameters van de voor artritis psoriatica kenmerkende perifere activiteit (zoals het aantal gezwollen gewrichten, het aantal pijnlijke/gevoelige gewrichten, dactylitis en enthesitis). Behandeling met Simponi leidde tot een significante verbetering in het aan de hand van de HAQ DI

beoordeelde lichamelijk functioneren, en tot een significante verbetering in de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, die beoordeeld werd aan de hand van de SF-36-samenvattende scores met betrekking tot de lichamelijke en de geestelijke component. Bij de patiënten die doorgingen met de behandeling met Simponi waaraan ze aan het begin van de studie waren toegewezen, werd tot en met week 104 een DAS28- en HAQ DI-respons gehandhaafd. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, waren de DAS28 en HAQ DI responsen vergelijkbaar van week 104 tot einde week 256.

Radiografische respons

Structurele schade in zowel handen als voeten werd radiografisch beoordeeld aan de hand van verandering t.o.v. baseline in vdH-S-score, aangepast voor PsA door toevoeging van distale interfalangeale (DIP) gewrichten van de hand.

Behandeling met Simponi 50 mg verminderde de progressiesnelheid van perifere gewrichtsschade vergeleken met de placebobehandeling in week 24, gemeten aan de hand van verandering t.o.v. baseline in totale aangepaste vdH-S-score (gemiddelde \pm SD-score was $0,27 \pm 1,3$ in de placebogroep tegen $-0,16 \pm 1,3$ in de Simponi-groep; $p = 0,011$). Van de 146 naar Simponi 50 mg gerandomiseerde patiënten waren voor 126 patiënten röntgengegevens na 52 weken beschikbaar; van hen vertoonde 77 % geen progressie t.o.v. baseline. In week 104 waren er röntgengegevens beschikbaar voor 114 patiënten; 77 % vertoonde geen progressie t.o.v. baseline. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, vertoonden vergelijkbare aantallen patiënten geen progressie t.o.v. baseline van week 104 tot einde week 256.

Axiale spondyloarthritis

Spondylitis ankylosans

De veiligheid en werkzaamheid van Simponi zijn beoordeeld in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (GO-RAISE) waaraan 356 volwassen patiënten deelnamen met actieve spondylitis ankylosans (gedefinieerd als een Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) van ≥ 4 en een VAS-score voor totale rugpijn van ≥ 4 op een schaal van 0 tot 10 cm). De patiënten die aan dit onderzoek deelnamen hadden ondanks huidige of eerdere behandeling met NSAID's of DMARD's een actieve ziekte en waren niet eerder behandeld met anti-TNF-middelen. Elke 4 weken werd subcutaan Simponi of placebo toegediend. De patiënten werden gerandomiseerd toegewezen aan placebo, Simponi 50 mg of Simponi 100 mg en mochten hun DMARD-behandeling (MTX, SSZ en/of HCQ) voortzetten. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat in week 14 een Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group (ASAS) 20-respons had bereikt. Tot en met week 24 werden er placebogecontroleerde werkzaamheidsgegevens verzameld en geanalyseerd.

De belangrijkste resultaten voor de dosering van 50 mg worden weergegeven in Tabel 5 en hieronder beschreven. Over het algemeen werden er voor de uitkomstmaten voor de werkzaamheid geen klinisch belangrijke verschillen waargenomen tussen de Simponi 50 mg en Simponi 100 mg doseerschema's tot einde week 24. Volgens de studie-opzet mochten in elke van de RA-studies de patiënten in de langetermijn extensie overgezet worden tussen de 50 mg en 100 mg Simponi doses, dit ter beoordeling van de studie-arts.

Tabel 5
Belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten uit het GO-RAISE-onderzoek

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Responders, % patiënten		
ASAS 20		
Week 14	22 %	59 %
Week 24	23 %	56 %
ASAS 40		
Week 14	15 %	45 %
Week 24	15 %	44 %

ASAS 5/6		
Week 14	8 %	50 %
Week 24	13 %	49 %

* $p \leq 0,001$ voor alle vergelijkingen

^a n verwijst naar het aantal gerandomiseerde patiënten; het aantal patiënten dat daadwerkelijk bij de verschillende eindpunten kon worden beoordeeld kan per meetpunt verschillen.

Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, was het percentage patiënten met een ASAS 20 en ASAS 40 respons vergelijkbaar van week 24 tot einde week 256.

In week 14 en week 24 werden ook statistisch significante responsen waargenomen met betrekking tot de BASDAI 50, 70 en 90 ($p \leq 0,017$). Verbeteringen in de belangrijkste maten voor ziekteactiviteit werden waargenomen tijdens de eerste beoordeling (week 4) na de eerste Simponi-toediening en bleven bestaan tot tenminste het einde van week 24. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, werden vergelijkbare veranderingssnelheden t.o.v. baseline in BASDAI gezien van week 24 tot einde week 256. Bij beoordeling van de ASAS 20-responsen in week 14 werd bij de patiënten een constante werkzaamheid waargenomen, onafhankelijk van het gebruik van DMARD's (MTX, sulfasalazine en/of hydroxychloroquine), antigeen HLA-B27 status of de CRP-spiegels in de uitgangssituatie.

Behandeling met Simponi resulteerde in significante verbeteringen in het lichamelijk functioneren ten opzichte van de uitgangssituatie beoordeeld aan de hand van de veranderingen in BASFI in week 14 en 24. Ook de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, die werd bepaald aan de hand van de lichamelijke component van de SF-36-score, was significant verbeterd in week 14 en week 24. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, werden vergelijkbare verbeteringen in het lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven gezien van week 24 tot einde week 256.

Niet-radiografische axiale spondyloartritis

GO-AHEAD

De veiligheid en werkzaamheid van Simponi werden onderzocht in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (GO-AHEAD) bij 197 volwassen patiënten met ernstig actieve nr-Axiale SpA (gedefinieerd als patiënten die voldoen aan de ASAS-classificatiecriteria voor axiale spondyloartritis maar die niet voldeden aan de aangepaste New York-criteria voor AS). Patiënten die deelnamen aan dit onderzoek hadden een actieve ziekte (gedefinieerd als een BASDAI ≥ 4 en een Visuele Analoge Schaal (VAS) ≥ 4 voor totale rugpijn, elk op een schaal van 0-10 cm) ondanks een huidige of eerdere behandeling met NSAID en die niet eerder zijn behandeld met biologische middelen waaronder anti-TNF-therapie. Patiënten werden gerandomiseerd naar placebo of Simponi 50 mg, subcutaan toegediend elke 4 weken. In week 16 gingen patiënten een open-label periode in waarin alle patiënten Simponi 50 mg kregen, subcutaan toegediend elke 4 weken, tot en met week 48 met beoordeling op werkzaamheid uitgevoerd tot en met week 52 en follow-up op veiligheid tot en met week 60. Ongeveer 93 % van de patiënten die bij de aanvang van de open-labelverlenging (week 16) Simponi kregen, bleef onder behandeling tot het einde van het onderzoek (week 52). Analyses werden uitgevoerd op zowel de populatie van All Treated (AT, N = 197) als ook die van Objectieve Tekenen van Infectie (OSI, N = 158, gedefinieerd door verhoogde CRP en/of bewijs van sacro-iliïtis op MRI bij baseline). Placebogecontroleerde werkzaamheidsgegevens werden verzameld en geanalyseerd tot en met week 16. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat in week 16 een ASAS 20 respons had bereikt. De belangrijkste resultaten worden weergegeven in tabel 6 en worden hieronder beschreven.

Tabel 6
Belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten uit GO-AHEAD op week 16

Verbeteringen in tekenen en symptomen				
	All Treated populatie (AT)		Objectieve Teken en van Infectie populatie (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Responders, % patiënten				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS Partial Remission	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Remming van infectie in sacro-iliacale (SI) gewrichten gemeten via MRI				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Mediaanverandering in SPARCC ^d MRI score voor sacro-iliacale gewrichten	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n geeft gerandomiseerde en behandelde patiënten weer

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

^c n geeft aantal patiënten bij baseline en week 16 MRI gegevens weer

^d SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 voor Simponi vs placebo vergelijkingen

* p < 0,05 voor Simponi vs placebo vergelijkingen

Statistisch significante verbeteringen in tekenen en symptomen van ernstig actieve nr-Axiale SpA werden aangetoond bij patiënten die behandeld werden met Simponi 50 mg vergeleken met placebo op week 16 (tabel 6). Verbeteringen werden waargenomen bij de eerste beoordeling (week 4) na de initiële Simponi-toediening. SPARCC-score gemeten via MRI toonde statistisch significante reductie aan in SI-gewrichtontsteking bij patiënten die behandeld werden met Simponi 50 mg vergeleken met placebo op week 16 (tabel 6). Pijn beoordeeld met de Total Back Pain en Nocturnal Back Pain VAS en ziekteactiviteit gemeten via ASDAS-C toonde ook statistisch significante verbetering aan van baseline tot week 16 bij patiënten die werden behandeld met Simponi 50 mg vergeleken met placebo (p < 0,0001).

Statistisch significante verbeteringen in beweeglijkheid van de wervelkolom zoals beoordeeld met BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) en in lichamelijk functioneren zoals beoordeeld met de BASFI werden aangetoond bij patiënten die werden behandeld met Simponi 50 mg vergeleken met patiënten die werden behandeld met placebo (p < 0,0001). Patiënten die met Simponi werden behandeld ondervonden significant meer verbeteringen in gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven zoals waargenomen via ASQoL, EQ-5D en de lichamelijke en mentale componenten van SF-36 en ondervonden significant meer verbeteringen in productiviteit, waargenomen als grotere afname in beperkingen met betrekking tot het uitvoeren van werk (in het algemeen) en activiteiten zoals onderzocht via de WPAI vragenlijst, dan patiënten die placebo kregen.

Voor alle hierboven beschreven eindpunten zijn statistisch significante resultaten ook aangetoond in de OSI populatie op week 16.

Bij zowel de AT- als de OSI-populatie hielden de verbeteringen in de tekenen en symptomen, beweeglijkheid van de wervelkolom, lichamelijk functioneren, kwaliteit van leven en productiviteit aan, waargenomen op week 16 bij patiënten die op week 52 nog in het onderzoek waren en behandeld werden met Simponi 50 mg.

GO-BACK

De werkzaamheid en veiligheid van voortgezette behandeling met golimumab (volledige of verlaagde doseringsfrequentie), in vergelijking met stopzetting van de behandeling, werden beoordeeld bij volwassen patiënten (18-45 jaar) met actieve nr-Axiale SpA. Deze patiënten vertoonden aanhoudende remissie tijdens 10 maanden maandelijkse behandeling met open-label Simponi (GO-BACK). Patiënten kwamen in aanmerking als zij een klinische respons bereikten tegen maand 4 en een inactieve ziektestatus (ASDAS < 1,3) op maand 7 en maand 10. Wanneer zij de dubbelblinde ontwenningfase ingingen, werden de patiënten gerandomiseerd naar voortgezette maandelijkse behandeling met Simponi (volledig behandelingschema, N = 63), elke 2 maanden behandeling met Simponi (verlaagd behandelingschema, N = 63) of maandelijkse placebobehandeling (stopzetting van de behandeling, N = 62) gedurende maximaal ongeveer 12 maanden.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het aandeel patiënten zonder een opvlamming van ziekteactiviteit. Patiënten die een opvlamming ervoeren, kregen opnieuw maandelijks Simponi in een open-label herbehandelingsfase om de klinische respons te omschrijven. Een opvlamming wordt zo omschreven: bij 2 opeenvolgende beoordelingen een ASDAS die beide een absolute score van $\geq 2,1$ of een toename na stopzetting van $\geq 1,1$ vertoonden ten opzichte van maand 10 (einde van open-labelperiode).

Klinische respons na stopzetting van de dubbelblinde behandeling

Van de 188 patiënten met inactieve ziekte die ten minste één dosis dubbelblinde behandeling kregen, ervoer een significant ($p < 0,001$) groter deel van de patiënten geen opvlamming van de ziekte bij het voortzetten van Simponi met ofwel de volledige behandeling (84,1 %), of verminderde behandeling (68,3 %) in vergelijking met stopzetting van de behandeling (33,9 %) (Tabel 7).

Tabel 7
Analyse van het aandeel deelnemers zonder opvlamming^a
Volledige analyseset populatie (Periode 2 – dubbelblind)

Behandeling	n/N	%	Verskil in % vs placebo	
			Schatting (95 %-BI) ^b	p-waarde ^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		

De volledige analyseset omvat alle gerandomiseerde deelnemers die inactieve ziekte bereikten in periode 1 en ten minste één dosis geblindeerde onderzoeksbehandeling kregen.

^a Gedefinieerd als ASDAS bij 2 opeenvolgende bezoeken die beide een absolute score van $\geq 2,1$ of een stijging na stopzetting van $\geq 1,1$ laten zien ten opzichte van maand 10 (bezoek 23).

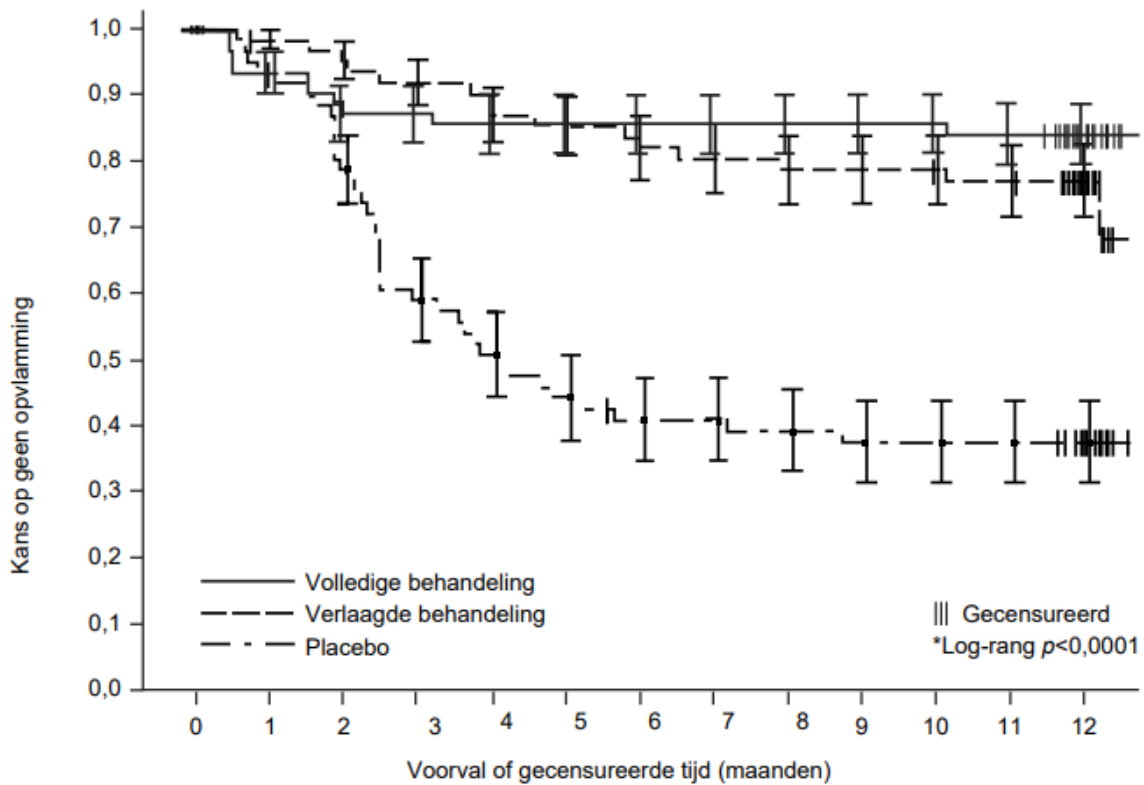
^b Type I-foutpercentage over de meervoudige behandelingsvergelijkingen (GLM SC QMT versus placebo en GLM SC Q2MT versus placebo) werd gecontroleerd met behulp van een sequentiële (step-down) testprocedure. Afgeleid op basis van de gestratificeerde Miettinen- en Nurminen-methode met CRP-waarde (> 6 mg/l of ≤ 6 mg/l) als stratificatiefactor.

Deelnemers die periode 2 voortijdig en voorafgaand aan een opvlamming hebben afgebroken, worden geteld als deelnemers met een opvlamming.

N = Totaal aantal deelnemers; n = aantal deelnemers zonder opvlamming; GLM = golimumab; SC = subcutaan, QMT = maandelijkse dosering; Q2MT = om de andere maand doseren.

Het verschil in tijd tot eerste opvlamming tussen de stopzetting-groep en beide Simponi-behandelingsgroepen wordt weergegeven in figuur 1 (log-rank $p < 0,0001$ voor elke vergelijking). In de placebogroep begonnen de opvlammingen ongeveer 2 maanden nadat Simponi was stopgezet. De meeste opvlammingen traden op binnen 4 maanden na stopzetting van de behandeling (figuur 1).

Figuur 1: Kaplan-Meier analyse van tijd tot eerste opvlamming



Deelnemers at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
GLM QMT	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM Q2MT	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	48	46	45	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	23	22	22	22	10

*Eindpunt niet aangepast voor multiplicititeit. Gestratificeerd naar CRP-niveau (> 6 mg/l of ≤ 6 mg/l). Opvlamming werd gedefinieerd als een ASDAS bij 2 opeenvolgende bezoeken die beide een absolute score van ≥ 2,1 vertoonden of een toename na stopzetting van ≥ 1,1 ten opzichte van maand 10 (bezoek 23). Deelnemers zonder opvlamming werden gecensureerd op het moment van stopzetting of maand 13 van periode 2 dubbelblinde behandeling. Begin van periode 2 vertegenwoordigt dag 1 van de Kaplan-Meier-analyse voor de volledige analyseset.

Klinische respons op herbehandeling voor een opvlamming van de ziekte

Klinische respons werd gedefinieerd als een BASDAI-verbetering van ≥ 2 of ≥ 50 % ten opzichte van het gemiddelde van de 2 opeenvolgende BASDAI-scores die werden toegeschreven aan de opvlamming van de ziekte. Van de 53 deelnemers aan de schema's met verlaagde dosering of stopzetting van de behandeling die een bevestigde opvlamming van de ziekte hadden, bereikten er 51 (96,2 %) een klinische respons op Simponi binnen de eerste 3 maanden na herbehandeling. Maar minder patiënten (71,7 %) konden deze handhaven gedurende de gehele 3 maanden.

Colitis ulcerosa

De werkzaamheid van Simponi werd onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies met volwassen patiënten.

De inductiestudie (PURSUIT-Induction) evalueerde patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (Mayo-score 6 – 12; endoscopie subscore ≥ 2) die een inadequate respons hadden op, of conventionele behandelingen niet verdroegen, of die afhankelijk waren van corticosteroiden. In het dosisbevestigingsonderdeel van de studie werden 761 patiënten gerandomiseerd naar ofwel 400 mg Simponi s.c. op week 0 en 200 mg op week 2, of 200 mg Simponi s.c. op week 0 en 100 mg op week 2, of placebo s.c. op weken 0 en 2. Gelijktijdig toegediende stabiele doses van orale aminosalicylaten, corticosteroiden en/of immunomodulerende middelen, waren toegestaan. De werkzaamheid van Simponi tot en met week 6 werd onderzocht in deze studie.

De resultaten van het onderzoek naar de onderhoudsbehandeling (PURSUIT-Maintenance) waren gebaseerd op de evaluatie van 456 patiënten die een klinische respons bereikten na de voorafgaande inductie met Simponi. Patiënten werden gerandomiseerd naar Simponi 50 mg, Simponi 100 mg of placebo, subcutaan toegediend elke 4 weken. Gelijktijdig toegediende stabiele doses van orale aminosalicylaten en/of immunomodulerende middelen waren toegestaan. Corticosteroiden moesten worden afgebouwd bij aanvang van de onderhoudsstudie. De werkzaamheid van Simponi tot en met week 54 werd onderzocht in deze studie. Patiënten die het onderzoek naar de onderhoudsbehandeling tot met week 54 afmaakten, zetten de behandeling voort in een onderzoeksverlenging waarbij werkzaamheid werd beoordeeld tot en met week 216. De beoordeling op werkzaamheid in de onderzoeksverlenging was gebaseerd op veranderingen in corticosteroïdegebruik, Physician's Global Assessment (PGA) op ziekteactiviteit en verbetering in kwaliteit van leven zoals gemeten met de Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Tabel 8
Belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten uit het PURSUIT-Induction- en het PURSUIT-Maintenance-onderzoek

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Percentage patiënten			
Patiënten met klinische respons op week 6 ^a	30 %	51 %**	
Patiënten in klinische remissie op week 6 ^b	6 %	18 %**	
Patiënten met mucosaal herstel op week 6 ^c	29 %	42 %**	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Percentage patiënten			
Behoud van respons (Patiënten met klinische respons tot en met week 54) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Aanhoudende remissie (Patiënten in klinische remissie op zowel week 30 als week 54) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

N = aantal patiënten

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

^a gedefinieerd als een afname van baseline in de Mayo-score met $\geq 30\%$ en ≥ 3 punten, vergezeld met een afname in de rectale bloedingsubscore met ≥ 1 of een rectale bloedingsubscore van 0 of 1.

^b Gedefinieerd als een Mayo-score van ≤ 2 punten, met geen individuele subscore > 1 .

^c Gedefinieerd als 0 of 1 op de endoscopie subscore van de Mayo-score.

^d Alleen Simponi-inductie.

^e Patiënten werden elke 4 weken beoordeeld voor UC-ziekteactiviteit door een gedeeltelijke Mayo-score (verlies van respons werd bevestigd door endoscopie). Daarom was een patiënt met behoud van respons in een staat van continue klinische respons tijdens elke evaluatie tot en met week 54.

^f Een patiënt moest in remissie zijn zowel op week 30 als op week 54 (zonder een verlies van respons tot en met week 54) om aanhoudende remissie te bereiken.

^g Bij patiënten die minder dan 80 kg wogen, liet een groter percentage patiënten die 50 mg onderhoudsbehandeling kregen aanhoudende klinische remissie zien vergeleken met diegenen die placebo kregen.

Meer met Simponi behandelde patiënten lieten aanhoudend mucosaal herstel zien (mucosaal herstel op zowel week 30 als week 54) in de 50 mg-groep (42 %, nominale $p < 0,05$) en 100 mg-groep (42 %, $p < 0,005$) vergeleken met patiënten in de placebogroep (27 %).

Onder de 54 % van de patiënten (247/456) die gelijktijdig corticosteroiden kregen bij aanvang van het PURSUIT-Maintenance-onderzoek was het percentage patiënten dat klinische respons behield tot en met week 54, en die geen gelijktijdige corticosteroiden meer kregen op week 54, groter in de 50 mg-groep (38 %, 30/78) en 100 mg-groep (30 %, 25/82) vergeleken met de placebogroep (21 %, 18/87). Het percentage patiënten bij wie het gebruik van corticosteroiden op week 54 geheel geëlimineerd was, was groter in de 50 mg-groep (41 %, 32/78) en de 100 mg-groep (33 %, 27/82), vergeleken met de placebogroep (22 %, 19/87). Bij patiënten die deelnamen aan de onderzoeksverlenging bleef het percentage patiënten dat corticosteroïdevrij bleef in het algemeen gelijk tot en met week 216.

Patiënten die in de PURSUIT-Induction-onderzoeken op week 6 geen klinische respons bereikten kregen in het PURSUIT-Maintenance-onderzoek iedere 4 weken Simponi 100 mg toegediend. Op week 14 bereikte 28 % van deze patiënten een respons gedefinieerd door een gedeeltelijke Mayo-score (verlaagd met ≥ 3 punten vergeleken met de start van inductie). Op week 54 waren de klinische uitkomsten die bij deze patiënten waren waargenomen vergelijkbaar met de klinische uitkomsten die gemeld waren bij patiënten die op week 6 een klinische respons hadden bereikt.

In week 6 verbeterde Simponi significant de kwaliteit van leven, gemeten ten opzichte van baseline via een ziektespecifieke maat: IBDQ (Inflammatory bowel disease questionnaire). Onder de patiënten die een onderhoudsbehandeling met Simponi kregen, hield de verbetering in kwaliteit van leven, gemeten via de IBDQ, aan tot en met week 54.

Ongeveer 63 % van de patiënten die bij aanvang van de onderzoeksverlenging (week 56) Simponi kregen, bleef onder behandeling tot het einde van het onderzoek (laatste toediening van golimumab op week 212).

Immunogeniteit

Bij de fase III-RA, PsA en AS-onderzoeken werden tot en met week 52 bij 5 % (105/2062) van de met golimumab behandelde patiënten met de enzym-immunoassay (EIA-)methode antilichamen tegen golimumab aangetoond. Wanneer *in vitro* testen uitgevoerd werden, waren vrijwel alle antilichamen neutraliserend. Voor de verschillende reumatologische indicaties werden vergelijkbare percentages gevonden. Bij combinatie met MTX was het aantal patiënten dat antilichamen tegen golimumab vormde lager dan bij patiënten die golimumab zonder MTX kregen (ongeveer 3 % [41/1235] versus 8 % [64/827] respectievelijk).

Bij nr-Axiale SpA werden tot en met week 52 bij 7 % (14/193) van de met golimumab behandelde patiënten met de EIA-methode antilichamen tegen golimumab aangetoond.

In de fase II en III UC studies werden tot en met week 54 bij 3 % (26/946) van de met golimumab behandelde patiënten met de EIA-methode antilichamen tegen golimumab aangetoond. Van de antilichamenpositieve patiënten had 68 % (21/31) *in vitro* neutraliserende antilichamen. Gelijktijdige behandeling met immunomodulatoren (azathioprine, 6-mercaptopurine en MTX) resulteerde in een lager percentage patiënten met antilichamen tegen golimumab (1 % (4/308) dan bij patiënten die golimumab kregen zonder immunomodulatoren (3 % (22/638)). Bij patiënten die in de onderzoeksverlenging bleven en die monsters hadden die beoordeeld konden worden tot en met week 228, werden bij 4 % (23/604) van de met golimumab behandelde patiënten antilichamen tegen golimumab aangetoond. Van de antilichamenpositieve patiënten had 82 % (18/22) *in vitro* neutraliserende antilichamen.

Bij het pJIA-onderzoek werd een geneesmiddeltolerante EIA-methode gebruikt voor de detectie van antilichamen tegen golimumab. Als gevolg van de hogere gevoeligheid en verbeterde geneesmiddeltolerantie, werd verwacht een hogere incidentie van antilichamen tegen golimumab te detecteren met de geneesmiddeltolerante EIA-methode dan met de EIA-methode. Bij het fase III pJIA-onderzoek tot en met week 48 werden met de geneesmiddeltolerante EIA-methode antilichamen tegen golimumab gedetecteerd bij 40 % (69/172) van de kinderen die met golimumab werden behandeld van wie de meerderheid een titer lager dan 1:1000 had. Bij titers van $> 1:100$ werd een effect waargenomen op serumgolimumabconcentraties, terwijl een effect op de werkzaamheid niet werd

waargenomen tot titers > 1:1000, alhoewel het aantal kinderen met titers > 1:1000 laag was (N = 8). Onder de kinderen die positief getest waren op antilichamen tegen golimumab, had 39 % (25/65) neutraliserende antilichamen. De hogere incidentie van antilichamen met de geneesmiddeltolerante EIA-methode had geen zichtbaar effect op geneesmiddelconcentraties, -werkzaamheid en -veiligheid omdat het voornamelijk lage-titer antilichamen betrof en geeft daarom geen nieuw veiligheidssignaal weer.

De aanwezigheid van antilichamen tegen golimumab kan de kans op reacties op de injectieplaats verhogen (zie rubriek 4.4). Het kleine aantal patiënten dat positief is wat betreft antilichamen tegen golimumab, beperkt de mogelijkheid om definitieve conclusies te trekken met betrekking tot het verband tussen de aanwezigheid van antilichamen tegen golimumab en de klinische werkzaamheid of veiligheid.

Aangezien immunogeniteitsanalyses product- en assayspecifiek zijn, is het niet mogelijk om deze antilichaamvorming te vergelijken met die van andere producten.

Pediatrische patiënten

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

De veiligheid en werkzaamheid van Simponi werden onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek op onthouding (GO-KIDS) bij 173 kinderen (van 2 tot en met 17 jaar) met actieve pJIA met ten minste 5 gewrichten met actieve artritis en een onvoldoende respons op MTX. Kinderen met JIA met polyarticulaire ontwikkeling (reumafactor positieve of negatieve polyarthritis, uitgebreide oligoarthritis, juveniele artritis psoriatica of systemische JIA zonder aanwezige systemische symptomen) werden geïnccludeerd in het onderzoek. Het mediane aantal actieve gewrichten bij baseline was 12 en de mediane CRP was 0,17 mg/dl.

Deel 1 van het onderzoek bestond uit een 16 weken durende open-label fase waaraan 173 kinderen deelnamen die elke 4 weken subcutaan Simponi 30 mg/m² kregen (maximaal 50 mg) en MTX. De 154 kinderen die een ACR Ped 30 respons bereikten op week 16 namen deel aan Deel 2 van het onderzoek, de gerandomiseerde onthoudingsfase, en kregen elke 4 weken Simponi 30 mg/m² (maximaal 50 mg) + MTX of placebo + MTX. Na opvlamming van de ziekte kregen de kinderen Simponi 30 mg/m² (maximaal 50 mg) + MTX. Op week 48 gingen de kinderen over op een langetermijn extensiestudie.

Bij deze studie vertoonden kinderen vanaf week 4 ACR Ped 30, 50, 70 en 90 responsen.

Op week 16 was 87 % van de kinderen ACR Ped 30 responder en was 79 %, 66 % en 36 % van de kinderen respectievelijk ACR Ped 50, ACR Ped 70 en ACR Ped 90 responder. Op week 16 had 34 % van de kinderen een inactieve ziekte die werd gedefinieerd als de aanwezigheid van alle volgende symptomen: geen gewrichten met actieve artritis; geen koorts, huiduitslag, serositis, splenomegalie, hepatomegalie of gegeneraliseerd lymfadenopathie ten gevolge van JIA; geen actieve uveïtis; normale BSE (< 20 mm/uur) of CRP (< 1,0 mg/dl); globale bepaling van ziekteactiviteit door de arts (≤ 5 mm op de VAS); duur van ochtendstijfheid < 15 minuten.

Op week 16 vertoonden alle ACR Ped componenten klinisch relevante verbetering ten opzichte van baseline (zie tabel 9).

Tabel 9
Verbeteringen ten opzichte van baseline in ACR Ped componenten op week 16^a

	Mediane percentage verbetering
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Globale bepaling van ziekte door de arts (VAS ^c 0-10 cm)	88 %
Globale bepaling van algeheel welzijn door patiënt/ouder (VAS 0-10 cm)	67 %
Aantal actieve gewrichten	92 %

Aantal gewrichten met beperkt bewegingsbereik	80 %
Lichamelijk functioneren volgens CHAQ ^d	50 %
BSE (mm/u) ^e	33 %

^a baseline = week 0

^b “n” geeft aantal deelnemende patiënten weer

^c VAS: *Visual Analogue Scale*

^d CHAQ: *Child Health Assessment Questionnaire*

^e BSE (mm/u): bloedbezinkingssnelheid erythrocyten (millimeter per uur)

Het primaire eindpunt, het aantal kinderen dat op week 16 ACR Ped 30 responder was en geen opvlamming had tussen week 16 en week 48, werd niet behaald. De meerderheid van de kinderen had geen opvlamming tussen week 16 en week 48 (respectievelijk 59 % in de Simponi + MTX-groep en 53 % in de placebo + MTX-groep; $p = 0,41$).

Vooraf gespecificeerde subgroepanalyses van het primaire eindpunt op baseline CRP (≥ 1 mg/dl vs < 1 mg/dl) vertoonden hogere percentages van opvlamming bij patiënten die behandeld werden met placebo + MTX vs Simponi + MTX en die op baseline CRP ≥ 1 mg/dl (87 % vs 40 %; $p = 0,0068$) hadden.

Op week 48 waren 53 % en 55 % van de kinderen in respectievelijk de Simponi + MTX-groep en placebo + MTX-groep ACR Ped 30 responders en bereikten 40 % en 28 % van de kinderen in respectievelijk de Simponi + MTX-groep en placebo + MTX-groep inactieve ziekte.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Simponi in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met colitis ulcerosa (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening van een enkele dosis golimumab aan gezonde proefpersonen of RA-patiënten was de mediane duur tot het bereiken van de maximale serumconcentratie (T_{max}) 2 tot 6 dagen. Toediening van een subcutane injectie met 50 mg golimumab aan gezonde proefpersonen resulteerde in een gemiddelde (\pm standaarddeviatie) maximale serumconcentratie (C_{max}) van $3,1 \pm 1,4$ μ g/ml.

Na een enkele subcutane injectie met 100 mg werd voor de bovenarm, de buik en het bovenbeen een vergelijkbare absorptie van golimumab waargenomen, met een gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van 51 %. Aangezien de farmacokinetiek van golimumab na subcutane toediening ongeveer dosisproportioneel bleek te zijn, wordt verwacht dat de absolute biologische beschikbaarheid van een golimumab 50 mg- of 200 mg-dosis vergelijkbaar zal zijn.

Distributie

Na een eenmalige intraveneuze (IV) toediening was het gemiddelde verdelingsvolume 115 ± 19 ml/kg.

Eliminatie

De berekende systemische klaring van golimumab bedroeg $6,9 \pm 2,0$ ml/dag/kg. De berekende terminale halfwaardetijd bij gezonde proefpersonen bedroeg ongeveer 12 ± 3 dagen en bij patiënten met RA, PsA, AS of UC werden vergelijkbare waarden waargenomen.

Wanneer elke 4 weken subcutaan 50 mg golimumab werd toegediend aan patiënten met RA, PsA of AS, werden in week 12 steady-state-serumconcentraties bereikt. Wanneer elke 4 weken subcutaan 50 mg golimumab werd toegediend, met gelijktijdig gebruik van MTX, bedroeg de gemiddelde (\pm standaarddeviatie) dalserumconcentratie tijdens steady-state voor RA-patiënten met actieve RA ondanks behandeling met MTX ongeveer $0,6 \pm 0,4$ μ g/ml, voor patiënten met actieve PsA ongeveer $0,5 \pm 0,4$ μ g/ml, en voor patiënten met AS ongeveer $0,8 \pm 0,4$ μ g/ml. Bij patiënten met nr-Axiale SpA

waren *steady-state* dalserumconcentraties van golimumab vergelijkbaar met die waargenomen bij patiënten met AS die elke 4 weken subcutaan 50 mg golimumab toegediend kregen.

Patiënten met RA, PsA of AS die niet gelijktijdig MTX gebruikten, hadden ongeveer 30 % lagere *steady-state* dalconcentraties van golimumab dan patiënten die golimumab met MTX kregen. Bij een beperkt aantal RA patiënten, die gedurende 6 maanden werden behandeld met subcutaan golimumab, verminderde gelijktijdig gebruik van MTX de schijnbare klaring van golimumab met ongeveer 36 %. Farmacokinetische populatieanalyse wees er echter op dat gelijktijdig gebruik van NSAID's, orale corticosteroiden of sulfasalazine geen invloed had op de schijnbare klaring van golimumab.

Na inductiedoses bij patiënten met UC van respectievelijk 200 mg en 100 mg golimumab op week 0 en 2 en onderhoudsdoses van 50 mg of 100 mg golimumab subcutaan iedere 4 weken daarna, bereikten de serumconcentraties golimumab *steady-state* na ongeveer 14 weken na aanvang van de behandeling. Behandeling met 50 mg of 100 mg subcutaan golimumab iedere 4 weken gedurende de onderhoudsbehandeling, resulteerde in een gemiddelde *steady-state* dalconcentratie van ongeveer $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ en $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$, respectievelijk.

Bij UC-patiënten die werden behandeld met 50 mg of 100 mg subcutaan golimumab iedere 4 weken, had het gelijktijdig gebruik van immunomodulators geen substantieel effect op de *steady-state* dalserumconcentraties van golimumab.

Patiënten die antilichamen tegen golimumab ontwikkelden hadden doorgaans lage *steady-state* dalserumconcentraties van golimumab (zie rubriek 5.1).

Lineariteit

Bij patiënten met RA werd voor golimumab na een enkelvoudige intraveneus toegediende dosering een ongeveer dosisproportionele farmacokinetiek waargenomen voor het doseringsbereik van 0,1 tot 10,0 mg/kg. Na een enkelvoudige s.c. dosis bij gezonde personen, werd een ongeveer dosisproportionele farmacokinetiek waargenomen over een doseringsbereik van 50 tot 400 mg.

Involed van gewicht op de farmacokinetiek

Er was een trend richting hogere schijnbare klaring bij toename van het lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van golimumab is bepaald bij 173 kinderen met pJIA in de leeftijd van 2 tot en met 17 jaar. Bij het pJIA-onderzoek hadden kinderen, die elke 4 weken subcutaan golimumab 30 mg/m^2 kregen (maximaal 50 mg), mediane *steady-state* dalconcentraties golimumab die vergelijkbaar waren tussen verschillende leeftijdsgroepen en die tevens vergelijkbaar waren met of enigszins hoger waren dan die waargenomen bij volwassen RA-patiënten die elke 4 weken 50 mg golimumab kregen.

Modellering en simulatie van populatiefarmacokinetiek/farmacodynamiek bij kinderen met pJIA bevestigde de relatie tussen serumblootstelling aan golimumab en klinische werkzaamheid en ondersteunt dat het doseringsschema van elke 4 weken golimumab 50 mg bij kinderen met pJIA, die ten minste 40 kg wegen, vergelijkbare blootstellingen bereikt die aangetoond werkzaam zijn bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er is met golimumab geen onderzoek uitgevoerd op het gebied van mutageniteit, vruchtbaarheid bij dieren of carcinogeniteit op de lange termijn.

Bij een onderzoek naar de vruchtbaarheid en het algemene vermogen tot reproductie van muizen, waarbij een analoog antilichaam gebruikt werd dat selectief de functionele activiteit van TNF α van muizen remt, werd een daling gezien in het aantal zwangere muizen. Het is niet bekend of deze bevinding het resultaat was van een effect op de mannelijke en/of de vrouwelijke dieren. Bij een onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit bij muizen na toediening van hetzelfde analoge antilichaam en bij Java-ape die golimumab kregen, werd geen indicatie gevonden van maternale toxiciteit, embryotoxiciteit of teratogeniteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sorbitol (E 420)
Histidine
Histidinehydrochloridemonohydraat
Polysorbaat 80
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde pen of voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Simponi kan maximaal 30 aaneengesloten dagen worden bewaard bij een temperatuur tot maximaal 25 °C. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum die op de verpakking staat mag hierbij niet overschreden worden. De nieuwe houdbaarheidsdatum moet op de verpakking geschreven worden (maximaal 30 dagen na de datum waarop het uit de koelkast gehaald is).

Zodra Simponi bij kamertemperatuur is bewaard, mag het niet worden teruggezet in de koelkast. Simponi moet worden weggegooid als het bij bewaring bij kamertemperatuur niet binnen 30 dagen is gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Simponi 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

0,5 ml oplossing in een voorgevulde pen die een voorgevulde spuit (glas van type 1) met een vaste naald (roestvrij staal) en een naaldbescherming (latexhoudend rubber) bevat. Simponi is beschikbaar als verpakkingen met 1 voorgevulde pen en meervoudige verpakkingen met 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde pennen.

Simponi 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

0,5 ml oplossing in een voorgevulde spuit (glas van type 1) met een vaste naald (roestvrij staal) en een naaldbescherming (latexhoudend rubber). Simponi is beschikbaar als verpakkingen met 1 voorgevulde spuit en meervoudige verpakkingen met 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Simponi wordt geleverd in een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik met de naam SmartJect of in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik. Elke verpakking bevat instructies voor gebruik, waarin een volledige beschrijving is opgenomen van het gebruik van de pen of de spuit. Nadat de voorgevulde pen of de voorgevulde spuit uit de koelkast is genomen moet voordat Simponi geïnjecteerd kan worden 30 minuten worden gewacht zodat deze op kamertemperatuur kan komen. De pen of spuit dient niet te worden geschud.

De oplossing is helder tot licht opalescent, kleurloos tot lichtgeel, en kan een aantal kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten. Dit is niet ongebruikelijk bij eiwithoudende oplossingen. Simponi dient niet te worden gebruikt als de oplossing verkleurd is, troebel is of zichtbare vreemde deeltjes bevat.

De bijsluiter bevat uitgebreide instructies voor de bereiding en toediening van Simponi in een voorgevulde pen of een voorgevulde spuit.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/546/001 1 voorgevulde pen
EU/1/09/546/002 3 voorgevulde pennen

EU/1/09/546/003 1 voorgevulde spuit
EU/1/09/546/004 3 voorgevulde spuiten

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 oktober 2009
Datum van laatste verlenging: 19 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/10/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Simponi 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.
Simponi 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Simponi 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen van 1 ml bevat 100 mg golimumab*.

Simponi 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit van 1 ml bevat 100 mg golimumab*.

* Humaan IgG1 κ monoklonaal antilichaam dat met behulp van recombinant-DNA-technologie door een muizen-hybridomacellijn is vervaardigd.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke voorgevulde pen bevat 41 mg sorbitol per dosis van 100 mg.

Elke voorgevulde spuit bevat 41 mg sorbitol per dosis van 100 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (injectie), SmartJect.

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (injectie).

De oplossing is helder tot licht opalescent, kleurloos tot lichtgeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis (RA)

Simponi, in combinatie met methotrexaat (MTX), is geïndiceerd voor:

- de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassenen die onvoldoende reageerden op behandeling met DMARD's (disease-modifying anti-rheumatic drugs), waaronder MTX.
- de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij niet eerder met MTX behandelde volwassenen.

Het is aangetoond dat Simponi, in combinatie met MTX, de progressiesnelheid van radiologisch gemeten gewrichtsschade vermindert en het lichamelijk functioneren verbetert.

Voor informatie met betrekking tot de polyarticulaire juveniele idiopathische artritis indicatie, zie de SmPC van Simponi 50 mg.

Artritis psoriatica (PsA)

Simponi, alleen of gecombineerd met MTX, is geïndiceerd voor de behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassenen die onvoldoende reageerden op eerdere behandeling met DMARD's. Het is aangetoond dat Simponi de progressiesnelheid van perifere gewrichtsschade vermindert, radiologisch gemeten bij patiënten met polyarticulaire symmetrische subtypes van de aandoening (zie rubriek 5.1) en het lichamelijk functioneren verbetert.

Axiale spondyloartritis

Spondylitis ankylosans (AS)

Simponi is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylosans bij volwassenen die onvoldoende reageerden op de conventionele behandeling.

Niet-radiografische axiale spondyloartritis (nr-Axiale SpA)

Simponi is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige actieve niet-radiografische axiale spondyloartritis bij volwassenen met objectieve tekenen van ontsteking aangetoond door verhoogd C-reactief proteïne (CRP) en/of door bewijs verkregen met magnetic resonance imaging (MRI), die onvoldoende reageerden op niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) of deze niet verdroegen.

Colitis ulcerosa (UC)

Simponi is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa bij volwassen patiënten die onvoldoende reageerden op een conventionele therapie met inbegrip van corticosteroiden en 6-mercaptopurine (6-MP) of azathioprine (AZA), of die dergelijke therapieën niet verdragen of bij wie een medische contra-indicatie bestaat voor dergelijke therapieën.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld en gecontroleerd door medische specialisten die ervaring hebben met het diagnosticeren en behandelen van reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylosans, niet-radiografische axiale spondyloartritis of colitis ulcerosa. Patiënten die met Simponi worden behandeld dienen de herinneringskaart voor patiënten te ontvangen.

Dosering

Reumatoïde artritis

Simponi 50 mg eenmaal per maand toe te dienen, altijd op dezelfde dag van de maand. Simponi dient in combinatie met MTX te worden toegediend.

Artritis psoriatica, spondylitis ankylosans of niet-radiografische axiale spondyloartritis

Simponi 50 mg eenmaal per maand toe te dienen, altijd op dezelfde dag van de maand.

Voor alle bovengenoemde indicaties wijzen beschikbare onderzoeksgegevens erop dat doorgaans binnen 12 tot 14 behandelingsweken (na 3 à 4 doses) een klinische respons wordt verkregen. Als binnen deze periode geen therapeutisch voordeel wordt waargenomen, moet voortzetting van de behandeling heroverwogen worden.

Patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg

Voor alle bovengenoemde indicaties geldt dat als bij patiënten met RA, PsA, AS of nr-Axiale SpA met een lichaamsgewicht > 100 kg de klinische respons na 3 à 4 doses nog onvoldoende is, overwogen kan worden om de dosering golimumab te verhogen naar 100 mg eenmaal per maand, waarbij rekening moet worden gehouden met het verhoogde risico op bepaalde ernstige bijwerkingen met de dosis 100 mg in vergelijking met de dosis 50 mg (zie rubriek 4.8). Als na 3 tot 4 extra doseringen van 100 mg nog geen therapeutisch voordeel wordt waargenomen, moet voortzetting van de behandeling heroverwogen worden.

Colitis ulcerosa

Patiënten met een lichaamsgewicht < 80 kg

Simponi als startdosering van 200 mg toe te dienen, gevolgd door 100 mg op week 2. Patiënten die voldoende respons bereiken moeten 50 mg op week 6 krijgen en vervolgens iedere 4 weken. Patiënten die onvoldoende respons bereiken kunnen voordeel hebben bij voortzetting met 100 mg op week 6 en vervolgens iedere 4 weken (zie rubriek 5.1).

Patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 80 kg
Simponi als startdosering van 200 mg toe te dienen, gevolgd door 100 mg op week 2, daarna vervolgens 100 mg iedere 4 weken (zie rubriek 5.1).

Gedurende de onderhoudsbehandeling kunnen corticosteroiden worden afgebouwd in overeenstemming met de klinische richtlijnen.

Beschikbare data suggereren dat de klinische respons gewoonlijk bereikt wordt binnen 12-14 behandelweken (na 4 doses). Vervolgtherapie moet worden heroverwogen bij patiënten bij wie gedurende deze periode geen bewijs van therapeutisch voordeel wordt gezien.

Overgeslagen dosis

Indien een patiënt vergeet om Simponi op de geplande datum te injecteren, moet de patiënt direct als hij/zij eraan denkt de vergeten dosis alsnog injecteren. De patiënten moet duidelijk gemaakt worden dat zij geen dubbele dosis dienen te injecteren om een vergeten dosis in te halen.

De volgende dosis moet volgens de onderstaande richtlijnen worden toegediend:

- als het minder dan twee weken is na de geplande dosering, moet de patiënt de vergeten dosering injecteren en het oorspronkelijke schema blijven volgen
- als het meer dan twee weken is na de geplande dosering, moet de patiënt de vergeten dosering injecteren en moet vanaf de dag van deze injectie een nieuw schema voor de toediening worden gehanteerd.

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

Bij ouderen hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Nier- en leverfunctiestoornis

Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van Simponi bij deze patiëntenpopulaties. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Pediatrische patiënten

Simponi 100 mg wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

Simponi is voor subcutaan gebruik. Als de arts dit aangewezen vindt, kunnen patiënten zelf injecteren na goede training in de techniek van subcutaan injecteren; medische follow-up kan plaatsvinden naar behoefte. De patiënten moet duidelijk gemaakt worden dat zij de volledige hoeveelheid Simponi moeten injecteren overeenkomstig de uitgebreide instructies voor gebruik die in de bijsluiter worden weergegeven. Als er meerdere injecties noodzakelijk zijn, dan moeten deze op verschillende plaatsen op het lichaam worden toegediend.

Voor de toedieningsinstructies, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Actieve tuberculose (tbc) of andere ernstige infecties als sepsis en opportunistische infecties (zie rubriek 4.4).

Matig of ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infecties

Patiënten moeten voorafgaand aan, tijdens en na behandeling met golimumab zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties, waaronder tuberculose. Aangezien de eliminatie van golimumab tot 5 maanden kan duren, moet gedurende deze periode de controle worden voortgezet. Wanneer een patiënt een ernstige infectie of sepsis ontwikkelt, mag geen verdere behandeling met golimumab plaatsvinden (zie rubriek 4.3).

Golimumab mag niet worden toegediend aan patiënten met een klinisch belangrijke, actieve infectie. Wanneer overwogen wordt om bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van terugkerende infectie golimumab te gebruiken, is voorzichtigheid geboden. Patiënten moeten op gepaste wijze geadviseerd worden over, en blootstelling vermijden aan, potentiële risicofactoren voor infectie.

Patiënten die TNF-blokkers gebruiken zijn vatbaarder voor ernstige infecties. Bij patiënten die golimumab kregen is melding gemaakt van bacteriële (waaronder sepsis en pneumonie), mycobacteriële (waaronder tuberculose), invasieve schimmel- en opportunistische infecties, waaronder met fatale afloop. Een aantal van deze ernstige infecties is opgetreden bij patiënten die gelijktijdig een immunosuppressieve behandeling ondergingen die hen, in combinatie met hun onderliggende aandoening, vatbaar gemaakt zou kunnen hebben voor infecties. Patiënten die tijdens de behandeling met golimumab een nieuwe infectie ontwikkelen, dienen nauwgezet te worden gevolgd en een volledige diagnostische beoordeling te ondergaan. Als een patiënt een nieuwe ernstige infectie of sepsis ontwikkelt, moet de toediening van golimumab worden gestaakt en moet behandeling met passende antimicrobiële of antischimmelmiddelen worden gestart tot de infectie onder controle is.

Bij patiënten die gewoond of gereisd hebben in een gebied waar invasieve schimmelinfecties als histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose endemisch zijn, moeten de voordelen en risico's van behandeling met golimumab zorgvuldig worden afgewogen alvorens te starten met de behandeling met golimumab. Bij risicopatiënten die met golimumab worden behandeld, moet aan een invasieve schimmelinfectie worden gedacht als deze patiënten een ernstige systemische ziekte ontwikkelen. De diagnose en toediening van empirische antifungale therapie moeten bij deze patiënten, indien mogelijk, worden gedaan in overleg met een arts die ervaren is in de behandeling van invasieve schimmelinfecties.

Tuberculose

Er is melding gemaakt van tuberculose bij patiënten die golimumab kregen. Er moet worden opgemerkt dat tuberculose in het merendeel van deze gevallen extrapulmonaal was en zich manifesteerde als een plaatselijk optredende of gedissemineerde ziekte.

Voordat met behandeling met golimumab wordt begonnen, dienen alle patiënten te worden gecontroleerd op zowel actieve als inactieve ('latente') tuberculose. Bij deze controle moet een gedetailleerde medische voorgeschiedenis met een persoonlijke voorgeschiedenis van tuberculose of mogelijk eerdere blootstelling aan tuberculose, en vroegere en/of huidige immunosuppressieve behandeling worden opgesteld. Bij alle patiënten moeten geschikte screeningsonderzoeken, d.w.z. tuberculinehuid- of bloedtest en een thoraxfoto, worden uitgevoerd (er kunnen lokale aanbevelingen van toepassing zijn). Er wordt aanbevolen om op de herinneringskaart voor patiënten te vermelden welke onderzoeken zijn uitgevoerd. Voorschrijvers moeten zich bewust zijn van de kans op een fout-negatieve uitslag van de tuberculinehuidtest, met name bij patiënten die ernstig ziek zijn of bij wie het immuunsysteem onderdrukt is.

Als actieve tuberculose wordt vastgesteld, dient niet te worden gestart met de behandeling met golimumab (zie rubriek 4.3).

Bij een vermoeden van latente tuberculose moet een arts geraadpleegd worden die deskundig is op het gebied van de behandeling van tuberculose. Bij alle onderstaande situaties moeten de voordelen en risico's van behandeling met golimumab zeer zorgvuldig worden afgewogen.

Als inactieve ('latente') tuberculose wordt vastgesteld, moet eerst gestart worden met anti-tuberculose therapie ter behandeling van latente tuberculose, overeenkomstig de lokale aanbevelingen, alvorens begonnen kan worden met de behandeling met golimumab.

Bij patiënten bij wie sprake is van meerdere of significante risicofactoren voor tuberculose en bij wie de uitslag van de test voor latente tuberculose negatief was, moet anti-tuberculose behandeling overwogen worden voorafgaand aan het gebruik van golimumab. Het gebruik van anti-tuberculose behandeling voorafgaand aan de behandeling met golimumab moet ook overwogen worden bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van latente of actieve tuberculose en bij wie een toereikend verloop van de behandeling niet bevestigd kan worden.

Er hebben zich gevallen van actieve tuberculose voorgedaan bij patiënten behandeld met golimumab tijdens en na de behandeling van latente tuberculose. Patiënten die golimumab krijgen, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van actieve tuberculose, inclusief patiënten die negatief werden getest op latente tuberculose, patiënten die worden behandeld voor latente tuberculose of patiënten die eerder werden behandeld voor tuberculose-infectie.

Alle patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij medisch advies moeten inwinnen als tijdens of na de behandeling met golimumab klachten/verschijnselen optreden die kunnen wijzen op tuberculose (bijvoorbeeld aanhoudende hoest, vermagering/gewichtsverlies, lichte koorts).

Reactivering van het hepatitis B-virus

Reactivering van hepatitis B is opgetreden bij patiënten die chronische dragers van dit virus waren (positief voor het oppervlakte-antigeen) en TNF-antagonisten, waaronder golimumab, kregen. Sommige gevallen kenden een dodelijke afloop.

Patiënten moeten vóór aanvang van de behandeling met golimumab op HBV-infectie worden getest. Voor patiënten die positief voor HBV-infectie testen, wordt aanbevolen te overleggen met een arts die deskundig is in de behandeling van hepatitis B.

Dragers van het hepatitis B-virus (HBV) die met golimumab behandeld moeten worden, dienen tijdens de behandeling en gedurende een aantal maanden na beëindiging van de behandeling nauwlettend te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van een actieve hepatitis B-infectie. Toereikende gegevens zijn niet beschikbaar over de behandeling van dragers van HBV die gelijktijdig met een TNF-antagonisten-behandeling antivirale middelen krijgen om reactivering van HBV te voorkomen. Bij patiënten bij wie reactivering van HBV optreedt, dient het gebruik van golimumab te worden stopgezet en moet begonnen worden met effectieve antivirale behandeling en een passende ondersteunende behandeling.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Het is niet bekend welke invloed behandeling met TNF-blokkers kan hebben op de ontwikkeling van maligniteiten. Op basis van de huidige kennis kan niet worden uitgesloten dat patiënten die met TNF-antagonisten behandeld worden een mogelijk risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen, leukemie of andere maligniteiten. Wanneer overwogen wordt om behandeling met TNF-blokkers toe te passen bij patiënten met een voorgeschiedenis van maligniteiten of om de behandeling voort te zetten bij patiënten die een maligniteit ontwikkelen, is voorzichtigheid geboden.

Maligniteit bij kinderen

Maligniteiten, soms fataal, zijn gemeld bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen (tot 22 jaar) behandeld met TNF-blokkers (start van de behandeling \leq 18 jaar) in de postmarketingssituatie. Ongeveer in de helft van de gevallen ging het om een lymfoom. De andere gevallen betroffen een aantal verschillende maligniteiten, waaronder zeldzame maligniteiten die gewoonlijk in verband

worden gebracht met immunosuppressie. Een risico op ontwikkeling van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met TNF-blokkers kan niet worden uitgesloten.

Lymfoom en leukemie

Bij de placebogecontroleerde onderdelen van klinische onderzoeken met alle TNF-blokkers, waaronder golimumab, werden bij patiënten die anti-TNF-behandeling kregen meer gevallen van lymfoom waargenomen dan bij patiënten uit de controlegroep. Bij het klinische fase IIb- en fase III-onderzoek met Simponi bij RA, PsA en AS was de incidentie van lymfomen bij de patiënten die met golimumab werden behandeld hoger dan te verwachten was bij de algemene populatie. Er zijn gevallen van leukemie gemeld bij patiënten die behandeld werden met golimumab. Er is een verhoogd achtergrondrisico op lymfoom en leukemie bij patiënten met reumatoïde artritis waarbij sprake is van een langdurig aanhoudende, zeer actieve ontstekingsziekte. Dit maakt de risicoschatting moeilijk.

Na het in de handel brengen zijn zeldzame gevallen van heptosplenisch T-cellymfoom (HSTCL) gemeld bij patiënten die behandeld werden met andere TNF-blokkers (zie rubriek 4.8). Deze zeldzame vorm van T-cellymfoom kent een zeer agressief ziekteverloop en is meestal fataal. Het merendeel van de gevallen werd gemeld bij adolescente en jongvolwassen mannen die bijna allemaal gelijktijdig werden behandeld met azathioprine (AZA) of 6-mercaptopurine (6-MP) voor inflammatoire darmziekten. Het potentiële risico van de combinatie van AZA of 6-MP met golimumab dient zorgvuldig te worden afgewogen. Een risico op het ontwikkelen van heptosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die behandeld worden met TNF-blokkers kan niet worden uitgesloten.

Maligniteiten anders dan lymfoom

Bij de placebogecontroleerde onderdelen van klinische fase IIb- en fase III-onderzoeken met Simponi bij RA, PsA, AS en UC was de incidentie van maligniteiten anders dan lymfoom (met uitzondering van niet-melanome huidkanker) bij de golimumab- en de controlegroep vergelijkbaar.

Colondysplasie/coloncarcinoom

Het is niet bekend of behandeling met golimumab invloed heeft op het risico om dysplasie of coloncarcinoom te ontwikkelen. Alle patiënten met colitis ulcerosa met een verhoogd risico op dysplasie of coloncarcinoom (bijvoorbeeld patiënten met een reeds lang bestaande colitis ulcerosa of primaire scleroserende cholangitis), of die een voorgeschiedenis van dysplasie of coloncarcinoom hebben, moeten met regelmatige intervallen vóór de behandeling en tijdens hun ziekteverloop gescreend worden op dysplasie. Deze evaluatie moet bestaan uit colonoscopie en biopsieën in overeenstemming met lokale aanbevelingen. Bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde dysplasie die worden behandeld met golimumab, moeten de risico's en voordelen voor de individuele patiënt zorgvuldig worden beoordeeld en moet er een afweging worden gemaakt of de therapie moet worden voortgezet.

Bij een verkennend klinisch onderzoek ter beoordeling van het gebruik van golimumab bij patiënten met ernstig persistent astma werden bij patiënten die behandeld werden met golimumab meer maligniteiten gemeld dan bij patiënten uit de controlegroep (zie rubriek 4.8). De betekenis van deze bevinding is onbekend.

Bij een verkennend klinisch onderzoek ter beoordeling van het gebruik van een ander anti-TNF-middel, infliximab, bij patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD), werden bij patiënten die met infliximab behandeld werden meer maligniteiten, overwegend in de longen en het hoofd-halsgebied, gemeld dan bij de patiënten uit de controlegroep. Alle patiënten hadden een voorgeschiedenis van zwaar roken. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het gebruik van een TNF-antagonist bij patiënten die lijden aan COPD en bij patiënten die doordat zij veel hebben gerookt een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van maligniteiten.

Huidkanker

Bij patiënten behandeld met TNF-blokkerende stoffen, waaronder golimumab, zijn melanomen en Merkelcelcarcinomen gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Periodiek onderzoek van de huid wordt aanbevolen, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor huidkanker.

Congestief hartfalen (CHF)

Met TNF-blokkers, waaronder golimumab, zijn gevallen van verergering van congestief hartfalen (CHF) en nieuw opgetreden CHF gemeld. Enkele gevallen hadden een fatale afloop. Bij een klinisch onderzoek met een andere TNF-antagonist is verergering van congestief hartfalen en toegenomen mortaliteit als gevolg van CHF waargenomen. Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van golimumab bij patiënten met CHF. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van golimumab bij patiënten met mild hartfalen (NYHA-klasse I/II). De patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd en indien sprake is van nieuwe of verergerende symptomen van hartfalen moet de behandeling met golimumab worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Neurologische voorvallen

Het gebruik van TNF-blokkers, waaronder golimumab, is in verband gebracht met gevallen van nieuw optreden of exacerbatie van de klinische symptomen en/of op röntgenfoto's aantoonbare klachten van aandoeningen die gepaard gaan met demyelinisatie van het centrale zenuwstelsel, waaronder multipole sclerose en perifere demyeliniserende aandoeningen. Bij patiënten met bestaande of onlangs opgetreden demyeliniserende aandoeningen dienen de voordelen en risico's van anti-TNF-behandeling zorgvuldig te worden afgewogen alvorens te beginnen met de behandeling met golimumab. Als deze aandoeningen optreden, moet worden overwogen golimumab stop te zetten (zie rubriek 4.8).

Chirurgische ingrepen

Er is beperkte ervaring wat betreft de veiligheid van behandeling met golimumab bij patiënten die chirurgische ingrepen, waaronder artroplastiek, hebben ondergaan. Bij het plannen van een chirurgische ingreep moet rekening gehouden worden met de lange halfwaardetijd. Een patiënt die tijdens de behandeling met golimumab een chirurgische ingreep moet ondergaan, dient zorgvuldig te worden gecontroleerd op infecties en passende maatregelen moeten worden genomen.

Immunosuppressie

Aangezien TNF een belangrijke rol speelt bij het tot stand brengen van ontstekingsprocessen en de regulatie van cellulaire immunoresponsen, bestaat er een mogelijkheid dat TNF-blokkers, waaronder golimumab, bij de gastheer het afweersysteem tegen infecties en maligniteiten aantasten.

Auto-immuunprocessen

De relatieve TNF α -deficiëntie als gevolg van anti-TNF-behandeling kan een auto-immuunproces in gang zetten. Indien een patiënt na behandeling met golimumab symptomen krijgt die een lupusachtig syndroom doen vermoeden, en aantoonbaar over antilichamen tegen dubbelstrengig DNA beschikt, dient de behandeling met golimumab te worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

Hematologische reacties

Er zijn meldingen geweest van pancytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose, aplastische anemie en trombocytopenie bij patiënten die TNF-blokkers gebruiken, waaronder golimumab. Alle patiënten dienen te worden geadviseerd om direct medische hulp te zoeken wanneer zij klachten en verschijnselen ontwikkelen die duiden op bloedstoringen (bijvoorbeeld aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen, bleke gelaatskleur). Het beëindigen van de golimumab behandeling dient te worden overwogen bij patiënten met vastgestelde significante hematologische afwijkingen.

Gelijktijdige toediening van TNF-antagonisten en anakinra

Ernstige infecties en neutropenie zonder extra klinisch voordeel zijn gezien tijdens klinische onderzoeken waarbij anakinra en een andere TNF blokker, etanercept, gelijktijdig werden gebruikt. Vanwege de aard van de ongewenste effecten die gezien werden bij deze combinatietherapie, kan vergelijkbare toxiciteit ook optreden bij de combinatie van anakinra met andere TNF-blokkers. De combinatie van golimumab en anakinra wordt daarom niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening van TNF-antagonisten en abatacept

Tijdens klinische onderzoeken is gelijktijdige toediening van TNF-antagonisten en abatacept, vergeleken met TNF-antagonisten alleen, in verband gebracht met een verhoogde kans op infecties, waaronder ernstige infecties, zonder klinisch voordeel. De combinatie van golimumab en abatacept wordt daarom niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening met andere biologische geneesmiddelen

Er is onvoldoende informatie over het gelijktijdig gebruik van golimumab met andere biologische geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van dezelfde aandoeningen als waarvoor golimumab wordt gebruikt. Het gelijktijdig gebruik van golimumab met deze biologische geneesmiddelen wordt niet aanbevolen vanwege het mogelijk verhoogde risico op infectie en andere potentiële farmacologische interacties.

Wisselen tussen biologische *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD's)

Voorzichtigheid is geboden en patiënten moeten onder toezicht blijven bij het overstappen van het ene biologische geneesmiddel op het andere, omdat overlappende biologische activiteit de kans op bijwerkingen, waaronder infecties, verder kan vergroten.

Vaccinaties/therapeutische infectieuze agentia

Patiënten die met golimumab behandeld worden mogen tijdens hun behandeling gevaccineerd worden, maar niet met levende vaccins (zie rubrieken 4.5 en 4.6). Van patiënten die anti-TNF-therapie ontvangen, zijn er beperkte gegevens beschikbaar over de respons op een vaccinatie met levende vaccins of op de secundaire overdracht van infecties door levende vaccins. Het gebruik van levende vaccins kan resulteren in klinische infecties, waaronder gedissemineerde infecties.

Ander gebruik van therapeutische infectieuze agentia zoals levende verzwakte bacteriën (bijvoorbeeld BCG-blaasinstillatie voor de behandeling van kanker) kan resulteren in klinische infecties waaronder gedissemineerde infecties. Het wordt aangeraden therapeutische infectieuze agentia niet gelijktijdig met golimumab toe te dienen.

Allergische reacties

Sinds de introductie van het geneesmiddel zijn ernstige systemische overgevoeligheidsreacties gemeld (waaronder anafylactische reactie) na toediening van golimumab. Sommige van deze reacties traden op na de eerste toediening van golimumab. Indien een anafylactische reactie of een andere ernstige allergische reactie optreedt, dient de toediening van golimumab direct te worden beëindigd en moet er een passende behandeling worden gestart.

Overgevoeligheid voor latex

De naaldbescherming van de voorgevulde pen of voorgevulde spuit is vervaardigd van droog natuurlijk rubber dat latex bevat en kan bij personen die overgevoelig zijn voor latex allergische reacties veroorzaken.

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

Bij de fase III-onderzoeken bij RA, PsA, AS en UC werden tussen de patiënten van 65 jaar of ouder die golimumab kregen en de jongere patiënten over het geheel genomen geen verschillen waargenomen met betrekking tot de ongewenste effecten (AEs), ernstige ongewenste effecten (SAEs) en ernstige infecties. Voorzichtigheid is echter geboden bij de behandeling van ouderen en speciale aandacht dient te worden besteed aan het optreden van infecties. Het nr-Axiale SpA-onderzoek is niet uitgevoerd bij patiënten van 45 jaar of ouder.

Nier- en leverfunctiestoornis

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd die specifiek gericht waren op het gebruik van golimumab bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van golimumab bij personen met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Simponi bevat sorbitol (E420). Bij patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, dient rekening gehouden te worden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding (zie rubriek 2).

Risico op medicatiefouten

Simponi is geregistreerd in sterktes van 50 mg en 100 mg voor subcutane toediening. Het is belangrijk dat de juiste sterkte wordt gebruikt om de goede dosis toe te dienen zoals aangegeven in de doseringsvoorschriften (zie rubriek 4.2). Men moet goed opletten dat de juiste sterkte wordt geleverd zodat de patiënt niet ondergedoseerd of overgedoseerd wordt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gelijktijdig gebruik met andere biologische geneesmiddelen

Het gebruik van golimumab in combinatie met andere biologische geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van dezelfde aandoeningen als waarvoor golimumab wordt gebruikt, waaronder anakinra en abatacept, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Levende vaccins/therapeutische infectieuze agentia

Levende vaccins mogen niet gelijktijdig met golimumab worden toegediend (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Therapeutische infectieuze agentia mogen niet gelijktijdig met golimumab worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Methotrexaat

Hoewel gelijktijdig gebruik van MTX bij patiënten met RA, PsA of AS leidt tot hogere steady-state dalconcentraties van golimumab, wijzen de onderzoeksgegevens er niet op dat de golimumab- of de MTX-dosering moet worden aangepast (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Om zwangerschap te voorkomen moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken en het gebruik daarvan tot ten minste zes maanden na de laatste behandeling met golimumab voortzetten.

Zwangerschap

Er zijn prospectief ongeveer 400 zwangerschappen verzameld die zijn blootgesteld aan golimumab met een bekende uitkomst van de levendgeborene. Hiervan zijn 220 zwangerschappen blootgesteld in het eerste trimester. Een bevolkingsonderzoek in Noord-Europa omvatte 131 zwangerschappen (en 134 zuigelingen). Hierin waren 6/134 (4,5 %) gevallen met ernstige aangeboren afwijkingen na blootstelling in de baarmoeder aan Simponi tegenover 599/10.823 (5,5 %) gevallen bij niet-biologische systemische behandeling in vergelijking met 4,6 % in de algemene populatie van het onderzoek. De voor *confounding* gecorrigeerde odds-ratio's waren respectievelijk OR 0,79 (95 %-BI 0,35-1,81) voor Simponi ten opzichte van de niet-biologische systemische behandeling en OR 0,95 (95 %-BI 0,42-2,16) voor Simponi tegenover de algemene bevolking.

Doordat golimumab TNF remt, zou toediening van golimumab tijdens de zwangerschap de normale immuunreacties van de pasgeborene kunnen beïnvloeden. In dierstudies worden geen aanwijzingen gevonden voor directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, op de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). De beschikbare klinische ervaring is beperkt. Gebruik golimumab alleen tijdens de zwangerschap als het strikt noodzakelijk is.

Golimumab passeert de placenta. Na behandeling tijdens de zwangerschap met een TNF-blokkerend monoklonaal antilichaam, is het antilichaam in het serum van de zuigeling gedetecteerd tot 6 maanden na de geboorte van de zuigeling van de behandelde vrouw. Deze zuigelingen kunnen als gevolg hiervan een verhoogd risico op infectie hebben. Toediening van levende vaccins aan zuigelingen die *in utero* zijn blootgesteld aan golimumab wordt niet aanbevolen gedurende 6 maanden na de laatste injectie aan de moeder tijdens de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Borstvoeding

Het is niet bekend of golimumab via de moedermelk wordt uitgescheiden of na inname systemisch wordt geabsorbeerd. Bij apen is aangetoond dat golimumab overgaat in de moedermelk en aangezien humane immuunglobulinen in de moedermelk worden uitgescheiden, mogen vrouwen tijdens en gedurende minimaal zes maanden na de behandeling met golimumab geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er is met golimumab geen onderzoek naar vruchtbaarheid bij dieren gedaan. In een vruchtbaarheidsonderzoek bij muizen waarbij een analoog antilichaam werd gebruikt dat selectief de functionele activiteit van het TNF α van de muis remt, is geen relevant effect op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Simponi heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na toediening van Simponi zou echter duizeligheid kunnen optreden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de gecontroleerde fase van de belangrijkste onderzoeken bij RA, PsA, AS, nr-Axiale SpA en UC, was bovensteluchtweginfectie de meest voorkomende bijwerking die werd gemeld bij 12,6 % van de met golimumab behandelde patiënten tegen 11,0 % in de controlegroep. De ernstigste voor golimumab gemelde bijwerkingen zijn ernstige infecties (waaronder sepsis, pneumonie, TB, invasieve fungale en opportunistische infecties), demyeliniserende aandoeningen, HBV-reactivatie, CHF, auto-immuunprocessen (lupus-achtig syndroom), hematologische reacties, ernstige systemische overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie), vasculitis, lymfoom en leukemie (zie rubriek 4.4).

Overzicht van bijwerkingen

In Tabel 1 staan de bijwerkingen die zijn waargenomen bij klinische onderzoeken met golimumab en die wereldwijd sinds de introductie van golimumab gemeld zijn. De bijwerkingen worden binnen de aangewezen systeem/orgaanklassen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende conventies worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst.

Tabel 1
Overzicht van bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak: bovensteluchtweginfecties (nasofaryngitis, faryngitis, laryngitis en rhinitis)
	Vaak: bacteriële infecties (zoals cellulitis), ondersteluchtweginfecties (zoals pneumonie), virale infecties (zoals influenza en herpes), bronchitis, sinusitis, oppervlakkige schimmelinfecties, abces.
	Soms: sepsis waaronder septische shock, pyelonefritis
	Zelden: tuberculose, opportunistische infecties (zoals invasieve schimmelinfecties [histoplasmose, coccidioïdomycose, pneumocystose], bacteriële, atypische mycobacteriële en protozoïsche infectie), hepatitis B-reactivering, bacteriële artritis, infectieve bursitis

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	Soms: neoplasmata (zoals huidkanker, plaveiselcelcarcinoom en melanocytische naevus(kwaadaardige moedervlek)) Zelden: lymfoom, leukemie, melanoom, Merkelcelcarcinoom Niet bekend: heptosplenisch T-cellymfoom*, Kaposi-sarcoom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak: leukopenie (waaronder neutropenie), anemie Soms: trombocytopenie, pancytopenie Zelden: aplastische anemie, agranulocytose
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak: allergische reacties (bronchospasme, overgevoeligheid, urticaria), auto-antilichaam positief Zelden: ernstige systemische overgevoelighedsreacties (waaronder anafylactische reactie), vasculitis (systemisch), sarcoïdose
Endocriene aandoeningen	Soms: schildklier-aandoeningen (zoals hypothyroïdie, hyperthyroïdie en struma)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms: verhoogd glucose in het bloed, verhoogd lipidengehalte
Psychische aandoeningen	Vaak: depressie, insomnie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie Soms: evenwichtsstoornissen Zelden: demyeliniserende aandoeningen (centraal en perifeer), dysgeusie
Oogaandoeningen	Soms: visuele stoornissen (zoals wazig zien en minder scherp zien), conjunctivitis, oogallergie (zoals pruritus en irritatie)
Hartaandoeningen	Soms: aritmie, ischemische coronaire arterie aandoeningen Zelden: congestief hartfalen (nieuw optredend of verergering)
Bloedvataandoeningen	Vaak: hypertensie Soms: trombose (zoals diepveneuze en aortische), blozen Zelden: syndroom van Raynaud
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen	Vaak: astma en gerelateerde symptomen (zoals piepen en bronchiale hyperactiviteit) Soms: interstitiële longziekte
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak: dyspepsie, gastro-intestinale pijn en abdominale pijn, misselijkheid, maag-darmstelselontstekingsaandoeningen (zoals gastritis en colitis), stomatitis Soms: verstopping, gastro-oesofageale reflux
Lever- en galaandoeningen	Vaak: toename van alanine-aminotransferase, toename van aspartaataminotransferase Soms: cholelithiasis, leveraandoeningen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: pruritus, rash, alopecia, dermatitis

	Soms: bulleuze huidreacties, psoriasis (nieuw optreden of verergering van al bestaande psoriasis, palmar/plantair en pustulair), urticaria Zelden: lichenoïde reacties, huidexfoliatie, vasculitis (cutaan) Niet bekend: verergeren van symptomen van dermatomyositis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden: lupusachtig syndroom
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden: blaasaandoeningen, nieraandoeningen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms: borstaandoeningen, menstratiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak: pyrexie, asthenie, reacties op de injectieplaats (zoals erytheem, urticaria, verharding, pijn, bloeding, pruritus, irritatie en paresthesie op de injectieplaats), borstongemak Zelden: verstoorde genezing
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak: botbreuken

* Waargenomen bij andere TNF-blokkers.

In deze hele rubriek wordt de mediane duur van de follow-up (ongeveer 4 jaar) in het algemeen weergegeven voor alle gebruikswijzen van golimumab. Wanneer het gebruik van golimumab wordt omschreven door middel van dosis, varieert de mediane duur van de follow-up (ongeveer 2 jaar voor de 50 mg dosis, ongeveer 3 jaar voor de 100 mg dosis) aangezien patiënten van dosis gewisseld kunnen zijn.

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

In de gecontroleerde fase van de belangrijkste onderzoeken was bovensteluchtweginfectie de bijwerking die het vaakst werd gemeld. Deze bijwerking trad op bij 12,6 % van de met golimumab behandelde patiënten (incidentie per 100 proefpersoonjaren: 60,8; 95 %-BI: 55,0, 67,1), vergeleken met 11,0 % van de controlepatiënten (incidentie per 100 proefpersoonjaren: 54,5; 95 %-BI: 46,1, 64,0). In gecontroleerde en niet-gecontroleerde delen van de onderzoeken met een mediane follow-up van ongeveer 4 jaar was de incidentie van bovensteluchtweginfecties 34,9 voorvallen per 100 proefpersoonjaren; 95 %-BI: 33,8, 36,0 voor patiënten behandeld met golimumab.

In de gecontroleerde fase van de belangrijkste onderzoeken werden infecties waargenomen bij 23,0 % van de met golimumab behandelde patiënten (incidentie per 100 proefpersoonjaren: 132,0; 95 %-BI: 123,3, 141,1), in vergelijking met 20,2 % van de patiënten uit de controlegroepen (incidentie per 100 proefpersoonjaren: 122,3; 95 %-BI: 109,5, 136,2). In gecontroleerde en niet-gecontroleerde delen van de onderzoeken met een mediane follow-up van ongeveer 4 jaar, was de incidentie van infecties 81,1 voorvallen per 100 proefpersoonjaren; 95 %-BI: 79,5, 82,8 voor patiënten behandeld met golimumab.

In de gecontroleerde fase van onderzoeken bij patiënten met RA, PsA, AS en nr-Axiale SpA werden ernstige infecties waargenomen bij 1,2 % van de met golimumab behandelde patiënten en bij 1,2 % van de patiënten uit de controlegroep. De incidentie van ernstige infecties in de gecontroleerde fase van de RA-, PsA-, AS- en nr-Axiale SpA onderzoeken was 7,3 per 100 proefpersoonjaren in follow-up, 95 %-BI: 4,6, 11,1, voor de golimumab 100 mg groep, 2,9 voor de golimumab 50 mg groep, 95 %-BI: 1,2, 6,0 en 3,6 voor de placebogroep, 95 %-BI: 1,5, 7,0. In de gecontroleerde fase van de UC-onderzoeken met golimumabinductie, werden ernstige infecties waargenomen bij 0,8 % van de

met golimumab behandelde patiënten en bij 1,5 % van de patiënten uit de controlegroep. Ernstige infecties die werden waargenomen bij patiënten die met golimumab behandeld waren, omvatten tuberculose, bacteriële infecties, waaronder sepsis en pneumonie, invasieve schimmelinfecties en andere opportunistische infecties. Sommige van deze infecties hadden een dodelijke afloop. In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde delen van de belangrijkste onderzoeken met een mediane follow-up tot 3 jaar, was de incidentie van ernstige infecties, waaronder opportunistische infecties en TBC bij patiënten die met golimumab 100 mg werden behandeld groter dan bij patiënten die met golimumab 50 mg werden behandeld. De incidentie van alle ernstige infecties per 100 proefpersoonjaren was 4,1; 95 %-BI: 3,6, 4,5 bij patiënten die 100 mg golimumab kregen en 2,5; 95 %-BI: 2,0, 3,1 bij patiënten die 50 mg golimumab kregen.

Maligniteiten

Lymfoom

Tijdens de belangrijkste onderzoeken was de incidentie van lymfoom bij patiënten die met golimumab werden behandeld hoger dan te verwachten was bij de algemene populatie. In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde delen van deze studies werd met een mediane follow-up tot 3 jaar bij patiënten die met golimumab 100 mg werden behandeld een hogere incidentie van lymfoom gezien dan bij patiënten die met golimumab 50 mg behandeld werden. Lymfoom werd vastgesteld bij 11 patiënten (1 in de golimumab 50 mg behandelgroepen en 10 in de golimumab 100 mg behandelgroepen) met een incidentie (95 %-BI) per 100 proefpersoonjaren van 0,03 (0,00, 0,15) voorvallen voor de golimumab 50 mg groep, 0,13 (0,06, 0,24) voorvallen voor de golimumab 100 mg groep en 0,00 (0,00, 0,57) voorvallen voor de placebogroep. De meeste lymfomen traden op in de GO-AFTER-studie, waaraan patiënten deelnamen die eerder aan anti-TNF-middelen waren blootgesteld en bij wie de ziekte langer had geduurd en zich moeilijker liet behandelen (zie rubriek 4.4).

Maligniteiten anders dan lymfoom

Tijdens gecontroleerde fases van de belangrijkste onderzoeken en tot en met een follow-upperiode van ongeveer 4 jaar, was de incidentie van maligniteiten anders dan lymfoom (met uitzondering van niet-melanome huidkanker) vergelijkbaar tussen de golimumab- en de controlegroepen. Gedurende de follow-upperiode van ongeveer 4 jaar, was de incidentie van maligniteiten anders dan lymfoom (met uitzondering van niet-melanome huidkanker) vergelijkbaar met die in de algemene populatie.

In de gecontroleerde en niet gecontroleerde fases van de belangrijkste onderzoeken met een mediane follow-upperiode tot 3 jaar, werd niet-melanome huidkanker vastgesteld bij 5 met placebo behandelde, 10 met 50 mg golimumab behandelde en 31 met 100 mg golimumab behandelde proefpersonen, met een incidentie (95 %-BI) van 0,36 (0,26, 0,49) per 100 proefpersoonjaren in follow-up voor de gecombineerde golimumab-groepen en 0,87 (0,28, 2,04) voor placebo.

In de gecontroleerde en niet gecontroleerde fases van de belangrijkste onderzoeken met een mediane follow-upperiode tot 3 jaar, werden maligniteiten anders dan melanoom, niet-melanome huidkanker en lymfoom vastgesteld bij 5 met placebo behandelde, 21 met 50 mg golimumab behandelde en 34 met 100 mg golimumab behandelde proefpersonen, met een incidentie (95 %-BI) van 0,48 (0,36, 0,62) per 100 proefpersoonjaren in follow-up voor de gecombineerde golimumabgroepen en 0,87 (0,28, 2,04) voor placebo (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen gemeld bij klinisch onderzoek met astmapatiënten

Bij een verkennend klinisch onderzoek kregen patiënten met ernstig persisterend astma in week 0 subcutaan een oplaaddosis (150 % van de toegewezen behandel dosis) golimumab toegediend, gevolgd door elke 4 weken subcutane toediening van 200 mg golimumab, 100 mg golimumab of 50 mg golimumab tot en met week 52. In de gecombineerde golimumab-behandelgroep (n = 230) werden 8 maligniteiten gemeld en in de placebo-behandelgroep (n = 79) geen enkele. Bij 1 patiënt werd melding gemaakt van lymfoom, bij 2 patiënten van niet-melanome huidkanker en bij 5 patiënten van andere maligniteiten. Er was geen specifieke clustering van maligniteiten.

Voor het placebogecontroleerde deel van het onderzoek was de incidentie (95 %-BI) van alle maligniteiten in de golimumab-groep 3,19 (1,38, 6,28) per 100 proefpersoonjaren in follow-up. Bij dit onderzoek bedroeg voor proefpersonen die met golimumab waren behandeld de incidentie (95 %-BI)

van lymfoom 0,40 (0,01, 2,20), van niet-melanome huidkanker 0,79 (0,10, 2,86) en van andere maligniteiten 1,99 (0,64, 4,63) per 100 proefpersoonjaren in follow-up. Voor proefpersonen in de placebogroep bedroeg de incidentie (95 %-BI) van deze maligniteiten 0,00 (0,00, 2,94) per 100 proefpersoonjaren in follow-up. De significantie van deze bevinding is onbekend.

Neurologische voorvallen

In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van de belangrijkste onderzoeken met een mediane follow-up tot 3 jaar, werd een hogere incidentie van demyelinisatie waargenomen bij patiënten die golimumab 100 mg kregen dan bij patiënten die golimumab 50 mg kregen (zie rubriek 4.4).

Verhoging van de leverenzymen

In de gecontroleerde fase van de belangrijkste RA- en PsA-onderzoeken kwam bij patiënten met RA en PsA in golimumab en in controlepatiënten een vergelijkbaar percentage gevallen voor van lichte ALAT-verhoging (> 1 en < 3 maal de bovengrens van normaal (ULN)) (22,1 % tot 27,4 % van de patiënten); bij de onderzoeken met AS- en nr-Axiale SpA-patiënten kwam lichte ALAT-verhoging vaker voor bij met golimumab behandelde patiënten (26,9 %) dan bij controlepatiënten (10,6 %). In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van de belangrijkste RA- en PsA-onderzoeken met een mediane follow-up van ongeveer 5 jaar, was de incidentie van lichte ALAT-verhoging bij de met golimumab behandelde en de controlepatiënten vergelijkbaar. In de gecontroleerde fase van de belangrijkste UC-onderzoeken met golimumabinductie, kwamen lichte ALAT-verhogingen (> 1 en < 3 x ULN) in vergelijkbare mate bij de met golimumab behandelde patiënten en controlepatiënten voor (respectievelijk 8,0 % en 6,9 %). In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van de belangrijkste UC-onderzoeken met een mediane follow-up van ongeveer 2 jaar, was het percentage patiënten met lichte ALAT-verhogingen 24,7 % bij patiënten die golimumab ontvingen gedurende de onderhoudsfase van het UC-onderzoek.

In de gecontroleerde fase van de belangrijkste RA- en AS-onderzoeken kwam een ALAT-verhoging van ≥ 5 x ULN weinig frequent voor, en werd vaker waargenomen bij met golimumab behandelde patiënten (0,4 % tot 0,9 %) dan bij controlepatiënten (0,0 %). Deze tendens werd niet waargenomen bij de PsA-populatie. In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van de belangrijkste RA-, PsA- en AS-onderzoeken met een mediane follow-up van 5 jaar, was de incidentie van een ALAT-verhoging ≥ 5 x ULN vergelijkbaar voor de met golimumab behandelde en controlepatiënten. Over het algemeen was de verhoging asymptomatisch en verminderden of verdwenen de afwijkingen zowel na voortzetting als na beëindiging van de behandeling met golimumab of na aanpassing van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Er werden geen gevallen gemeld in de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van het nr-Axiale SpA onderzoek (tot 1 jaar). In de gecontroleerde fases van de belangrijkste UC-onderzoeken met golimumabinductie, kwamen ALAT-verhogingen ≥ 5 x ULN in vergelijkbare mate voor bij de met golimumab behandelde patiënten en de met placebo behandelde patiënten (respectievelijk 0,3 % en 1,0 %). In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van de belangrijkste UC-onderzoeken met een mediane follow-up van ongeveer 2 jaar, was het percentage patiënten met ALAT-verhogingen ≥ 5 x ULN, 0,8 % bij patiënten die golimumab ontvingen gedurende de onderhoudsfase van het UC onderzoek.

Tijdens de belangrijkste RA-, PsA-, AS en nr-Axiale SpA-onderzoeken is in een RA-onderzoek niet-infectieuze dodelijke hepatitis met geelzucht opgetreden bij één met golimumab behandelde patiënt die al bestaande leverafwijkingen had en geneesmiddelen gebruikte die een vergelijkbaar effect hadden. De rol van golimumab als bijdragende of verergerende factor kan niet worden uitgesloten.

Reacties op de injectieplaats

Tijdens de gecontroleerde fases van de belangrijkste onderzoeken, kwamen bij 5,4 % van de met golimumab behandelde patiënten reacties op de injectieplaats voor, in vergelijking met 2,0 % van de controlepatiënten. De aanwezigheid van antilichamen tegen golimumab kan de kans op reacties op de injectieplaats verhogen. Het merendeel van de reacties op de injectieplaats was licht tot matig van aard en de meest voorkomende reactie was erytheem op de injectieplaats. Reacties op de injectieplaats maakten het over het algemeen niet noodzakelijk om het gebruik van het geneesmiddel te staken.

Bij gecontroleerde fase IIb- en/of fase III-onderzoeken bij RA, PsA, AS, nr-Axiale SpA, ernstig persistierend astma en fase II/III-onderzoeken bij UC, kwamen bij geen van de patiënten die met golimumab behandeld waren anafylactische reacties voor.

Auto-immuunantilichamen

In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde fases van de belangrijkste onderzoeken werd tot en met een follow-upperiode van 1 jaar bij 3,5 % van de met golimumab behandelde patiënten en bij 2,3 % van de controlepatiënten voor het eerst een positieve ANA-test gevonden (met een titer van 1:160 of hoger). De ontwikkeling van anti-dsDNA antilichamen bij patiënten die bij aanvang van het onderzoek negatief waren voor anti-dsDNA, na een follow-up van 1 jaar was 1,1 %.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Bij een klinisch onderzoek zijn intraveneus enkelvoudige doses tot 10 mg/kg toegediend zonder dat er een dosisbeperkende toxiciteit optrad. In het geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te controleren op eventuele klachten of symptomen van bijwerkingen, en direct een passende symptomatische behandeling te starten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva tumornecrosefactor-alfa (TNF α) remmers, ATC-code: L04AB06

Werkingsmechanisme

Golimumab is een humaan monoklonaal antilichaam met een hoge affiniteit voor zowel de oplosbare als transmembrane bioactieve vormen van humaan TNF α . Door de vorming van deze stabiele complexen kan TNF α zich niet meer binden aan de TNF α -receptoren.

Farmacodynamische effecten

Binding van golimumab aan humaan TNF neutraliseert de expressie van de adhesiemoleculen E-selectine, vasculaire-celadhesiemolecuul-1 (VCAM-1) en intracellulair adhesiemolecuul-1 (ICAM-1) door humane endotheelcellen, die plaatsvindt onder invloed van TNF α . *In vitro* werd ook TNF geïnduceerde afgifte van interleukine (IL)-6, IL-8 en granulocyt-macrofaag-koloniestimulerende factor (GM-CSF) door humane endotheelcellen geremd door golimumab.

Ten opzichte van placebogroepen werd een verbetering waargenomen in de concentratie C-reefiefproteïne (CRP) en behandeling met Simponi leidde in vergelijking met de controlebehandeling tot een significante vermindering van de serumconcentraties van IL-6, ICAM-1, matrixmetalloproteïnase-3 (MMP-3) en vasculair-endotheliale groeifactor (VEGF) ten opzichte van de

uitgangssituatie. Daarnaast daalde bij patiënten met RA en AS de TNF α -concentratie en bij patiënten met PsA de IL-8-concentratie. Deze veranderingen werden waargenomen tijdens het eerste beoordelingsmoment (week 4) na de eerste Simponi-toediening, en bleven doorgaans bestaan tot tenminste het einde van week 24.

Klinische werkzaamheid

Reumatoïde artritis

De werkzaamheid van Simponi is aangetoond in drie multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken waaraan meer dan 1500 patiënten \geq 18 jaar deelnamen bij wie minimaal 3 maanden voorafgaand aan de screening volgens de criteria van de American College of Rheumatology (ACR) matige tot ernstige actieve RA was vastgesteld. De patiënten hadden minimaal 4 gezwollen en 4 gevoelige gewrichten. Elke 4 weken werd subcutaan Simponi of placebo toegediend.

Bij het GO-FORWARD-onderzoek vond beoordeling plaats van 444 patiënten die ondanks behandeling met een stabiele dosis MTX van minimaal 15 mg/week actieve RA hadden en niet eerder met een anti-TNF-middel waren behandeld. De patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX of Simponi 100 mg + placebo. Na 24 weken werden patiënten in de placebo + MTX groep overgezet op Simponi 50 mg + MTX. Na 52 weken, werd de behandeling voortgezet in een langetermijn open-label extensie studie.

Bij het GO-AFTER-onderzoek vond beoordeling plaats van 445 patiënten die voorheen behandeld waren met één of meer van de anti-TNF-middelen adalimumab, etanercept of infliximab. De patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met placebo, Simponi 50 mg of Simponi 100 mg. De patiënten mochten tijdens het onderzoek gelijktijdig gebruikte DMARD-behandeling met MTX, sulfasalazine (SSZ) en/of hydroxychloroquine (HCQ) voortzetten. De redenen voor stopzetten van eerdere anti-TNF-behandelingen waren onvoldoende werkzaamheid (58 %), intolerantie (13 %) en/of redenen die geen verband hielden met de veiligheid of werkzaamheid (29 %, voornamelijk financiële overwegingen).

In GO-BEFORE werden 637 patiënten met actieve RA beoordeeld die MTX-naïef waren en niet eerder met een anti-TNF-middel waren behandeld. Patiënten werden gerandomiseerd naar placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX of Simponi 100 mg + placebo. In week 52 begonnen de patiënten aan een langdurige open-label extensie waarin patiënten die placebo + MTX kregen en die minstens 1 pijnlijk of gezwollen gewricht hadden, werden overgezet naar Simponi 50 mg + MTX.

In GO-FORWARD waren de (co-)primaire eindpunten het percentage patiënten dat in week 14 een ACR 20-respons had bereikt en de verbetering met betrekking tot de Health Assessment Questionnaire (HAQ) in week 24 ten opzichte van de uitgangssituatie. In GO-AFTER was het primaire eindpunt het percentage patiënten dat in week 14 een ACR 20-respons had bereikt. In GO-BEFORE waren de co-primaire eindpunten het percentage patiënten dat in week 24 een ACR 50-respons had bereikt en de verandering in de van der Heijde-modified Sharp (vdH-S)-score in week 52 ten opzichte van de uitgangssituatie. Naast de beoordeling voor het primaire eindpunt (en) werden er ook andere beoordelingen uitgevoerd, die betrekking hadden op de invloed van behandeling met Simponi op tekenen en symptomen van artritis, radiografische respons, lichamelijk functioneren en de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven.

Over het algemeen werden er geen klinisch relevante verschillen in werkzaamheid waargenomen tussen Simponi 50 mg en 100 mg doseerschema's gecombineerd met MTX tot ten minste einde van week 104 in GO-FORWARD en GO-BEFORE en tot einde week 24 in GO-AFTER. Volgens de studie-opzet mochten in elke van de RA-studies de patiënten in de langetermijn extensie overgezet worden tussen de 50 mg en 100 mg Simponi doses, dit ter beoordeling van de studie-arts.

Klachten en verschijnselen

De belangrijkste ACR-resultaten voor de dosering van 50 mg Simponi na 14, 24 en 52 weken voor GO-FORWARD, GO-AFTER en GO-BEFORE worden weergegeven in Tabel 2 en hieronder

beschreven. Deze responsen werden waargenomen tijdens het eerste beoordelingsmoment (week 4) na de eerste Simponi-toediening.

In GO-FORWARD, van de 89 patiënten die gerandomiseerd werden naar behandeling met Simponi 50 mg + MTX kregen 48 patiënten deze behandeling nog in week 104. Van deze patiënten toonden 40, 33 en 24 patiënten een ACR-respons van respectievelijk 20/50/70 in week 104. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, werden vergelijkbare ACR 20/50/70 responsen gezien van week 104 tot einde week 256.

Bij het GO-AFTER-onderzoek was het percentage patiënten dat een ACR 20-respons kreeg hoger voor patiënten die Simponi kregen dan voor patiënten die placebo kregen, onafhankelijk van de opgegeven reden voor het stopzetten van één of meer eerdere anti-TNF-behandelingen.

Tabel 2
Belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten uit de gecontroleerde delen van GO-FORWARD, GO-AFTER en GO-BEFORE

	GO-FORWARD Actieve RA ondanks MTX		GO-AFTER Actieve RA, eerder behandeld met één of meer anti-TNF-middelen		GO-BEFORE Actieve RA, MTX-naïef	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Responders, % patiënten						
ACR 20						
Week 14	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
Week 24	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
Week 52	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
Week 14	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
Week 24	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
Week 52	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
Week 14	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
Week 24	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
Week 52	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n verwijst naar het aantal gerandomiseerde patiënten; het aantal patiënten dat daadwerkelijk bij de verschillende eindpunten kon worden beoordeeld kan per moment verschillen.

* p ≤ 0,001

NA: Niet van toepassing

In GO-BEFORE was de primaire analyse bij patiënten met matige tot ernstige reumatoïde artritis (gecombineerde Simponi 50 en 100 mg + MTX-groepen vs MTX alleen voor ACR50) in week 24 niet statistisch significant (p = 0,053). In week 52 in de gehele populatie was het percentage patiënten in de groep met Simponi 50 mg + MTX dat een ACR-respons bereikte over het algemeen hoger maar niet significant anders dan bij MTX alleen (zie Tabel 2). Verdere analyses werden verricht in subgroepen die representatief waren voor de geïndiceerde populatie patiënten met ernstige, actieve en progressieve RA. In de geïndiceerde populatie werd een over het algemeen groter effect van Simponi 50 mg + MTX versus MTX alleen aangetoond dan in de gehele populatie.

In het GO-FORWARD- en GO-AFTER-onderzoek werden klinisch relevante en statistisch significante responsen wat betreft de Disease Activity Score (DAS)28 waargenomen op ieder vooraf

gespecificeerd tijdstip, in week 14 en in week 24 ($p \leq 0,001$). Bij patiënten die dezelfde Simponi behandeling bleven krijgen als waarnaar ze gerandomiseerd waren bij de start van de studie, bleven de DAS28 responsen behouden tot en met week 104. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, waren de DAS28 responsen vergelijkbaar van week 104 tot einde week 256.

In GO-BEFORE werd een belangrijke klinische respons gemeten, gedefinieerd als de instandhouding van een ACR 70-respons gedurende een ononderbroken periode van 6 maanden. In week 52 bereikte 15 % van de patiënten in de groep met Simponi 50 mg + MTX een belangrijke klinische respons tegen 7 % van de patiënten in de groep met placebo + MTX ($p = 0,018$). Van de 159 naar Simponi 50 mg + MTX gerandomiseerde deelnemers waren er in week 104 nog 96 op behandeling. Daarvan hadden 85, 66 resp. 53 patiënten in week 104 een ACR-respons van 20/50/70. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, werden vergelijkbare ACR 20/50/70 responsen gezien van week 104 tot einde week 256.

Radiografische respons

In GO-BEFORE werd de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in vdH-S-score, een samengestelde score voor structurele schade waarbij radiografisch het aantal en de omvang van gewrichtserosies en de mate van vernauwing van de gewrichtsspleet in handen/polsen en voeten wordt gemeten, gebruikt om de mate van structurele schade te beoordelen. De belangrijkste resultaten voor de dosis Simponi 50 mg in week 52 staan in Tabel 3.

Het aantal patiënten met geen nieuwe erosies of een verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in totale vdH-S-Score ≤ 0 was in de met Simponi behandelde groep significant hoger dan in de controlegroep ($p = 0,003$). De in week 52 waargenomen radiografische effecten hielden tot en met week 104 aan. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, waren de radiografische effecten vergelijkbaar van week 104 tot einde week 256.

Tabel 3
Radiografische gemiddelde (SD) veranderingen ten opzichte van de uitgangssituatie in totale vdH-S-score in week 52 in de algehele populatie van GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Totale score		
Uitgangssituatie	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Verandering t.o.v. uitgangssituatie	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erosiescore		
Uitgangssituatie	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Verandering t.o.v. uitgangssituatie	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN-score		
Uitgangssituatie	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Verandering t.o.v. uitgangssituatie	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n verwijst naar gerandomiseerde patiënten

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

Het lichamelijk functioneren en de mate van belemmering van het dagelijks functioneren werden bij het GO-FORWARD- en het GO-AFTER-onderzoek gehanteerd als een afzonderlijk eindpunt, waarbij gebruik werd gemaakt van de 'Disability Index' van de HAQ DI. Bij deze onderzoeken heeft Simponi in week 24 in vergelijking met de controlegroep een klinisch belangrijke en statistisch significante verbetering laten zien met betrekking tot de HAQ DI ten opzichte van de uitgangssituatie. Bij patiënten die dezelfde Simponi behandeling bleven krijgen als waarnaar ze gerandomiseerd waren bij

de start van de studie, bleef de verbetering in HAQ DI behouden tot en met week 104. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, was de verbetering in HAQ DI vergelijkbaar van week 104 tot einde week 256.

Bij het GO-FORWARD-onderzoek werden, op basis van de score voor de lichamelijke component van de SF-36, in vergelijking met placebo voor patiënten behandeld met Simponi klinisch belangrijke en statistisch significante verbeteringen aangetoond met betrekking tot de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven in week 24. Bij patiënten die dezelfde Simponi behandeling bleven krijgen als waarnaar ze gerandomiseerd waren bij de start van de studie, bleef verbetering van de SF-36 lichamelijke component behouden tot en met week 104. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, was de verbetering van de SF-36 lichamelijke component vergelijkbaar van week 104 tot einde week 256. Bij het GO-FORWARD- en het GO-AFTER-onderzoek werden op grond van de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue schaal (FACIT-F) statistisch significante verbeteringen waargenomen met betrekking tot de vermoeidheid.

Artritis psoriatica

De veiligheid en werkzaamheid van Simponi zijn beoordeeld in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (GO-REVEAL) waaraan 405 volwassen patiënten deelnamen die ondanks behandeling met niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) of DMARD-behandeling leden aan actieve PsA (≥ 3 gezwollen gewrichten en ≥ 3 gevoelige gewrichten). Bij deze patiënten was minimaal 6 maanden voorafgaand aan het onderzoek PsA vastgesteld en was sprake van ten minste milde psoriasis. Aan het onderzoek namen patiënten met elk subtype van artritis psoriatica deel, inclusief polyarticulaire artritis zonder reumanoduli (43 %), asymmetrische perifere artritis (30 %), distale interfalangeale (DIP) gewrichtsartritis (15 %), spondylitis met perifere artritis (11 %) en artritis mutilans (1 %). Eerdere behandeling met een anti-TNF-middel was niet toegestaan. Elke 4 weken werd subcutaan Simponi of placebo toegediend. De patiënten kregen gerandomiseerd placebo, Simponi 50 mg of Simponi 100 mg toegewezen. Patiënten die placebo kregen, werden na week 24 overgezet naar Simponi 50 mg. De patiënten begonnen in week 52 aan een langdurige open-label extensie.

Ongeveer 48 % van de patiënten bleef een stabiele dosering methotrexaat (≤ 25 mg/week) gebruiken. De co-primaire eindpunten waren het percentage patiënten dat in week 14 een ACR 20-respons had bereikt en verandering t.o.v. baseline in totale voor PsA aangepaste vdH-S-score in week 24.

Over het algemeen werden geen klinisch relevante verschillen in werkzaamheid waargenomen tussen de Simponi 50 mg en 100 mg doseerschema's tot einde week 104. Volgens de studie-opzet mochten in elke van de RA-studies de patiënten in de langetermijn extensie overgezet worden tussen de 50 mg en 100 mg Simponi doses, dit ter beoordeling van de studie-arts.

Klachten en verschijnselen

De belangrijkste resultaten voor de dosering van 50 mg in de weken 14 en 24 worden weergegeven in Tabel 4 en hieronder beschreven.

Tabel 4
Belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten uit het GO-REVEAL-onderzoek

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Responders, % patiënten		
ACR 20		
Week 14	9 %	51 %
Week 24	12 %	52 %
ACR 50		
Week 14	2 %	30 %
Week 24	4 %	32 %
ACR 70		
Week 14	1 %	12 %

	Week 24	1 %	19 %
PASI^b 75^c			
	Week 14	3 %	40 %
	Week 24	1 %	56 %

* $p < 0,05$ voor alle vergelijkingen;

^a n verwijst naar het aantal gerandomiseerde patiënten; het aantal patiënten dat daadwerkelijk bij de verschillende eindpunten kon worden beoordeeld kan per moment verschillen.

^b *Psoriasis Area and Severity Index*

^c Gebaseerd op de subset van patiënten met een BSA ≥ 3 % in de uitgangssituatie, 79 patiënten (69,9 %) in de placebogroep en 109 (74,3 %) in de groep die Simponi 50 mg kreeg.

Responsen werden waargenomen tijdens het eerste beoordelingsmoment (week 4) na de eerste Simponi-toediening. Bij patiënten met polyarticulaire artritis zonder reumanoduli en bij PsA-patiënten met asymmetrische perifere artritis werden in week 14 vergelijkbare ACR 20-responsen waargenomen. Het aantal patiënten met andere subtypen van PsA was te klein voor een zinvolle afzonderlijke beoordeling. Voor de groepen die met Simponi behandeld waren werden vergelijkbare responsen waargenomen bij patiënten die wel en patiënten die niet gelijktijdig MTX gebruikten. Van de 146 naar Simponi 50 mg gerandomiseerde patiënten kregen in week 104 70 patiënten deze behandeling nog steeds. Van deze 70 patiënten hadden er resp. 64, 46 en 31 een ACR 20/50/70-respons. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, werden vergelijkbare ACR 20/50/70 responsen gezien van week 104 tot einde week 256.

Statistisch significante responsen in DAS28 werden ook gezien in weken 14 en 24 ($p < 0,05$).

Bij de met Simponi behandelde patiënten werden in week 24 verbeteringen waargenomen met betrekking tot de parameters van de voor artritis psoriatica kenmerkende perifere activiteit (zoals het aantal gezwollen gewrichten, het aantal pijnlijke/gevoelige gewrichten, dactylitis en enthesitis). Behandeling met Simponi leidde tot een significante verbetering in het aan de hand van de HAQ DI beoordeelde lichamelijk functioneren, en tot een significante verbetering in de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, die beoordeeld werd aan de hand van de SF-36-samenvattende scores met betrekking tot de lichamelijke en de geestelijke component. Bij de patiënten die doorgingen met de behandeling met Simponi waaraan ze aan het begin van de studie waren toegewezen, werd tot en met week 104 een DAS28- en HAQ DI-respons gehandhaafd. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, waren de DAS28 en HAQ DI responsen vergelijkbaar van week 104 tot einde week 256.

Radiografische respons

Structurele schade in zowel handen als voeten werd radiografisch beoordeeld aan de hand van verandering t.o.v. baseline in vdH-S-score, aangepast voor PsA door toevoeging van distale interfalangeale (DIP) gewrichten van de hand.

Behandeling met Simponi 50 mg verminderde de progressiesnelheid van perifere gewrichtsschade vergeleken met de placebobehandeling in week 24, gemeten aan de hand van verandering t.o.v. baseline in totale aangepaste vdH-S-score (gemiddelde \pm SD-score was $0,27 \pm 1,3$ in de placebogroep tegen $-0,16 \pm 1,3$ in de Simponi-groep; $p = 0,011$). Van de 146 naar Simponi 50 mg gerandomiseerde patiënten waren voor 126 patiënten röntgengegevens na 52 weken beschikbaar; van hen vertoonde 77 % geen progressie t.o.v. baseline. In week 104 waren er röntgengegevens beschikbaar voor 114 patiënten; 77 % vertoonde geen progressie t.o.v. baseline. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, vertoonden vergelijkbare aantallen patiënten geen progressie t.o.v. baseline van week 104 tot einde week 256.

Axiale spondyloartritis

Spondylitis ankylosans

De veiligheid en werkzaamheid van Simponi zijn beoordeeld in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (GO-RAISE) waaraan 356 volwassen patiënten deelnamen met actieve spondylitis ankylosans (gedefinieerd als een Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) van ≥ 4 en een VAS-score voor totale rugpijn van ≥ 4 op een schaal

van 0 tot 10 cm). De patiënten die aan dit onderzoek deelnamen hadden ondanks huidige of eerdere behandeling met NSAID's of DMARD's een actieve ziekte en waren niet eerder behandeld met anti-TNF-middelen. Elke 4 weken werd subcutaan Simponi of placebo toegediend. De patiënten werden gerandomiseerd toegewezen aan placebo, Simponi 50 mg of Simponi 100 mg en mochten hun DMARD-behandeling (MTX, SSZ en/of HCQ) voortzetten. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat in week 14 een Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group (ASAS) 20-respons had bereikt. Tot en met week 24 werden er placebogecontroleerde werkzaamheidsgegevens verzameld en geanalyseerd.

De belangrijkste resultaten voor de dosering van 50 mg worden weergegeven in Tabel 5 en hieronder beschreven. Over het algemeen werden er voor de uitkomstmaten voor de werkzaamheid geen klinisch belangrijke verschillen waargenomen tussen de Simponi 50 mg en Simponi 100 mg doseerschema's tot einde week 24. Volgens de studie-opzet mochten in elke van de RA-studies de patiënten in de langetermijn extensie overgezet worden tussen de 50 mg en 100 mg Simponi doses, dit ter beoordeling van de studie-arts.

Tabel 5
Belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten uit het GO-RAISE-onderzoek

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Responders, % patiënten		
ASAS 20		
Week 14	22 %	59 %
Week 24	23 %	56 %
ASAS 40		
Week 14	15 %	45 %
Week 24	15 %	44 %
ASAS 5/6		
Week 14	8 %	50 %
Week 24	13 %	49 %

* $p \leq 0,001$ voor alle vergelijkingen

^a n verwijst naar het aantal gerandomiseerde patiënten; het aantal patiënten dat daadwerkelijk bij de verschillende eindpunten kon worden beoordeeld kan per meetpunt verschillen.

Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, was het percentage patiënten met een ASAS 20 en ASAS 40 respons vergelijkbaar van week 24 tot einde week 256.

In week 14 en week 24 werden ook statistisch significante responsen waargenomen met betrekking tot de BASDAI 50, 70 en 90 ($p \leq 0,017$). Verbeteringen in de belangrijkste maten voor ziekteactiviteit werden waargenomen tijdens de eerste beoordeling (week 4) na de eerste Simponi-toediening en bleven bestaan tot tenminste het einde van week 24. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, werden vergelijkbare veranderingssnelheden t.o.v. baseline in BASDAI gezien van week 24 tot einde week 256. Bij beoordeling van de ASAS 20-responsen in week 14 werd bij de patiënten een constante werkzaamheid waargenomen, onafhankelijk van het gebruik van DMARD's (MTX, sulfasalazine en/of hydroxychloroquine), antigeen HLA-B27 status en de CRP-spiegels in de uitgangssituatie.

Behandeling met Simponi resulteerde in significante verbeteringen in het lichamelijk functioneren ten opzichte van de uitgangssituatie beoordeeld aan de hand van de veranderingen in BASFI in week 14 en 24. Ook de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, die werd bepaald aan de hand van de lichamelijke component van de SF-36-score, was significant verbeterd in week 14 en week 24. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met Simponi, werden vergelijkbare verbeteringen in het lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven gezien van week 24 tot einde week 256.

GO-AHEAD

De veiligheid en werkzaamheid van Simponi werden onderzocht in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (GO-AHEAD) bij 197 volwassen patiënten met ernstig actieve nr-Axiale SpA (gedefinieerd als patiënten die voldoen aan de ASAS-classificatiecriteria voor axiale spondyloarthritis maar die niet voldeden aan de aangepaste New York-criteria voor AS). Patiënten die deelnamen aan dit onderzoek hadden een actieve ziekte (gedefinieerd als een BASDAI ≥ 4 en een Visuele Analoge Schaal (VAS) ≥ 4 voor totale rugpijn, elk op een schaal van 0-10 cm) ondanks een huidige of eerdere behandeling met NSAID en die niet eerder zijn behandeld met biologische middelen waaronder anti-TNF-therapie. Patiënten werden gerandomiseerd naar placebo of Simponi 50 mg, subcutaan toegediend elke 4 weken. In week 16 gingen patiënten een open-label periode in waarin alle patiënten Simponi 50 mg kregen, subcutaan toegediend elke 4 weken, tot en met week 48 met beoordeling op werkzaamheid uitgevoerd tot en met week 52 en follow-up op veiligheid tot en met week 60. Ongeveer 93 % van de patiënten die bij de aanvang van de open-labelverlenging (week 16) Simponi kregen, bleef onder behandeling tot het einde van het onderzoek (week 52). Analyses werden uitgevoerd op zowel de populatie van All Treated (AT, N = 197) als ook die van Objectieve Tekenen van Infectie (OSI, N = 158, gedefinieerd door verhoogde CRP en/of bewijs van sacro-iliitis op MRI bij baseline). Placebogecontroleerde werkzaamheidsgegevens werden verzameld en geanalyseerd tot en met week 16. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat in week 16 een ASAS 20 respons had bereikt. De belangrijkste resultaten worden weergegeven in tabel 6 en worden hieronder beschreven.

Tabel 6
Belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten uit GO-AHEAD op week 16

Verbeteringen in tekenen en symptomen				
	All Treated populatie (AT)		Objectieve Tekenen van Infectie populatie (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Responders, % patiënten				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS Partial Remission	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Remming van infectie in sacro-iliacale (SI) gewrichten gemeten via MRI				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Mediaanverandering in SPARCC ^d MRI score voor sacro-iliacale gewrichten	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n geeft gerandomiseerde en behandelde patiënten weer

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

^c n geeft aantal patiënten bij baseline en week 16 MRI gegevens weer

^d SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 voor Simponi vs placebo vergelijkingen

* p < 0,05 voor Simponi vs placebo vergelijking

Statistisch significante verbeteringen in tekenen en symptomen van ernstig actieve nr-Axiale SpA werden aangetoond bij patiënten die behandeld werden met Simponi 50 mg vergeleken met placebo op week 16 (tabel 6). Verbeteringen werden waargenomen bij de eerste beoordeling (week 4) na de initiële Simponi-toediening. SPARCC-score gemeten via MRI toonde statistisch significante reductie

aan in SI-gewrichtontsteking bij patiënten die behandeld werden met Simponi 50 mg vergeleken met placebo op week 16 (tabel 6). Pijn beoordeeld met de Total Back Pain en Nocturnal Back Pain VAS en ziekteactiviteit gemeten via ASDAS-C toonde ook statistisch significante verbetering aan van baseline tot week 16 bij patiënten die werden behandeld met Simponi 50 mg vergeleken met placebo ($p < 0,0001$).

Statistisch significante verbeteringen in beweeglijkheid van de wervelkolom zoals beoordeeld met BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) en in lichamelijk functioneren zoals beoordeeld met de BASFI werden aangetoond bij patiënten die werden behandeld met Simponi 50 mg vergeleken met patiënten die werden behandeld met placebo ($p < 0,0001$). Patiënten die met Simponi werden behandeld ondervonden significant meer verbeteringen in gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven zoals waargenomen via ASQoL, EQ-5D en de lichamelijke en mentale componenten van SF-36 en ondervonden significant meer verbeteringen in productiviteit, waargenomen als grotere afname in beperkingen met betrekking tot het uitvoeren van werk (in het algemeen) en activiteiten zoals onderzocht via de WPAI vragenlijst, dan patiënten die placebo kregen.

Voor alle hierboven beschreven eindpunten zijn statistisch significante resultaten ook aangetoond in de OSI populatie op week 16.

Bij zowel de AT- als de OSI-populatie hielden de verbeteringen in de tekenen en symptomen, beweeglijkheid van de wervelkolom, lichamelijk functioneren, kwaliteit van leven en productiviteit aan, waargenomen op week 16 bij patiënten die op week 52 nog in het onderzoek waren en behandeld werden met Simponi 50 mg.

GO-BACK

De werkzaamheid en veiligheid van voortgezette behandeling met golimumab (volledige of verlaagde doseringsfrequentie), in vergelijking met stopzetting van de behandeling, werden beoordeeld bij volwassen patiënten (18-45 jaar) met actieve nr-Axiale SpA. Deze patiënten vertoonden aanhoudende remissie tijdens 10 maanden maandelijkse behandeling met open-label Simponi (GO-BACK). Patiënten kwamen in aanmerking als zij een klinische respons bereikten tegen maand 4 en een inactieve ziektestatus ($ASDAS < 1,3$) op maand 7 en maand 10. Wanneer zij de dubbelblinde ontwenningfase ingingen, werden de patiënten gerandomiseerd naar voortgezette maandelijkse behandeling met Simponi (volledig behandelingschema, $N = 63$), elke 2 maanden behandeling met Simponi (verlaagd behandelingschema, $N = 63$) of maandelijkse placebobehandeling (stopzetting van de behandeling, $N = 62$) voor maximaal ongeveer 12 maanden.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage patiënten zonder een opvlamming van ziekteactiviteit. Patiënten die een opvlamming ervoeren, kregen opnieuw maandelijks Simponi in een open-label herbehandelingsfase om de klinische respons te omschrijven. Een opvlamming wordt zo omschreven: bij 2 opeenvolgende beoordelingen een ASDAS die beide een absolute score van $\geq 2,1$ of een toename na stopzetting van $\geq 1,1$ vertoonden ten opzichte van maand 10 (einde van open-labelperiode).

Klinische respons na stopzetting van de dubbelblinde behandeling

Van de 188 patiënten met inactieve ziekte die ten minste één dosis dubbelblinde behandeling kregen, ervoer een significant ($p < 0,001$) groter deel van de patiënten geen opvlamming van de ziekte bij het voortzetten van Simponi met ofwel de volledige behandeling (84,1 %), of verminderde behandeling (68,3 %) in vergelijking met stopzetting van de behandeling (33,9 %) (Tabel 7).

Tabel 7
Analyse van het aandeel deelnemers zonder opvlamming^a
Volledige analyseset populatie (Periode 2 – dubbelblind)

Behandeling	n/N	%	Verskil in % vs placebo	
			Schatting (95 %-BI) ^b	p-waarde ^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	
---------	-------	------	--

De volledige analyseset omvat alle gerandomiseerde deelnemers die een inactieve ziekte bereikten in periode 1 en ten minste één dosis geblindeerde onderzoeksbehandeling kregen.

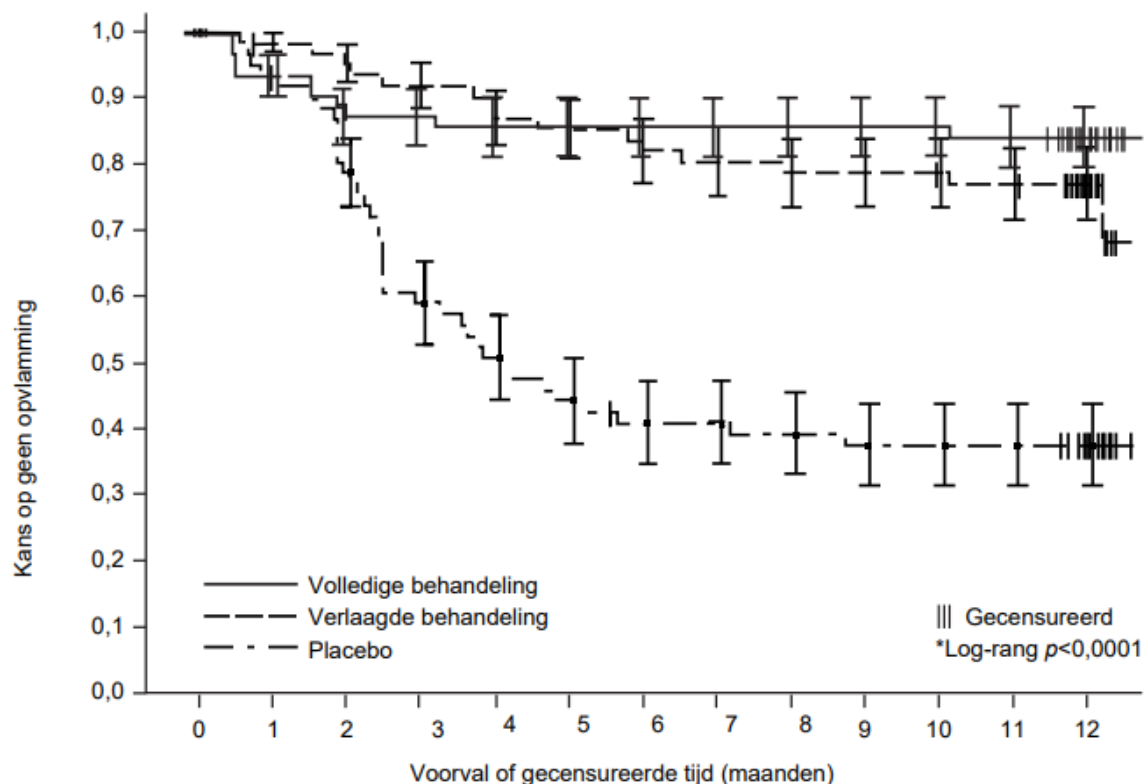
- ^a Gedefinieerd als ASDAS bij 2 opeenvolgende bezoeken die beide een absolute score van $\geq 2,1$ of een stijging na stopzetting van $\geq 1,1$ laten zien ten opzichte van maand 10 (bezoek 23).
- ^b Type I-foutpercentage over de meervoudige behandelingsvergelijkingen (GLM SC QMT versus placebo en GLM SC Q2MT versus placebo) werd gecontroleerd met behulp van een sequentiële (step-down) testprocedure. Afgeleid op basis van de gestratificeerde Miettinen- en Nurminen-methode met CRP-waarde (> 6 mg/l of ≤ 6 mg/l) als stratificatiefactor.

Deelnemers die periode 2 voortijdig en voorafgaand aan een opvlamming hebben afgebroken, worden geteld als hebbende een opvlamming.

N = Totaal aantal deelnemers; n = aantal deelnemers zonder opvlamming; GLM = golimumab; SC = subcutaan, QMT = maandelijks dosering; Q2MT = om de andere maand doseren.

Het verschil in tijd tot eerste opvlamming tussen de stopzetting-groep en beide Simponi-behandelingsgroepen wordt weergegeven in figuur 1 (log-rank $p < 0,0001$ voor elke vergelijking). In de placebogroep begonnen de opvlammingen ongeveer 2 maanden nadat Simponi was stopgezet. De meeste opvlammingen traden op binnen 4 maanden na stopzetting van de behandeling (figuur 1).

Figuur 1: Kaplan-Meier analyse van tijd tot eerste opvlamming



Deelnemers at risk

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

*Eindpunt niet aangepast voor multiplicititeit. Gestratificeerd naar CRP-niveau (> 6 mg/l of ≤ 6 mg/l). Opvlamming werd gedefinieerd als een ASDAS bij 2 opeenvolgende bezoeken die beide een absolute score van $\geq 2,1$ vertoonden of een toename na stopzetting van $\geq 1,1$ ten opzichte van maand 10 (bezoek 23). Deelnemers zonder opvlamming werden gecensureerd op het moment van stopzetting of maand 13 van periode 2 dubbelblinde behandeling. Begin van periode 2 vertegenwoordigt dag 1 van de Kaplan-Meier-analyse voor de volledige analyseset.

Klinische respons op herbehandeling voor een opvlamming van de ziekte

Klinische respons werd gedefinieerd als een BASDAI-verbetering van ≥ 2 of $\geq 50\%$ ten opzichte van het gemiddelde van de 2 opeenvolgende BASDAI-scores die werden toegeschreven aan de opvlamming van de ziekte. Van de 53 deelnemers aan de schema's met verlaagde dosering of

stopzetting van de behandeling die een bevestigde opvlamming van de ziekte hadden, bereikten er 51 (96,2 %) een klinische respons op Simponi binnen de eerste 3 maanden na herbehandeling. Maar minder patiënten (71,7 %) konden deze volhouden voor alle 3 maanden.

Colitis ulcerosa

De werkzaamheid van Simponi werd onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies met volwassen patiënten.

De inductiestudie (PURSUIT-Induction) evalueerde patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (Mayo-score 6 – 12; endoscopie subscore ≥ 2) die een inadequate respons hadden op, of conventionele behandelingen niet verdroegen, of die afhankelijk waren van corticosteroiden. In het dosisbevestigingsonderdeel van de studie werden 761 patiënten gerandomiseerd naar ofwel 400 mg Simponi s.c. op week 0 en 200 mg op week 2, of 200 mg Simponi s.c. op week 0 en 100 mg op week 2, of placebo s.c. op weken 0 en 2. Gelijktijdig toegediende stabiele doses van orale aminosalicylaten, corticosteroiden en/of immunomodulerende middelen, waren toegestaan. De werkzaamheid van Simponi tot en met week 6 werd onderzocht in deze studie.

De resultaten van het onderzoek naar de onderhoudsbehandeling (PURSUIT-Maintenance) waren gebaseerd op de evaluatie van 456 patiënten die een klinische respons bereikten na de voorafgaande inductie met Simponi. Patiënten werden gerandomiseerd naar Simponi 50 mg, Simponi 100 mg of placebo, subcutaan toegediend elke 4 weken. Gelijktijdig toegediende stabiele doses van orale aminosalicylaten en/of immunomodulerende middelen waren toegestaan. Corticosteroiden moesten worden afgebouwd bij aanvang van de onderhoudsstudie. De werkzaamheid van Simponi tot en met week 54 werd onderzocht in deze studie. Patiënten die het onderzoek naar de onderhoudsbehandeling tot met week 54 afmaakten, zetten de behandeling voort in een onderzoeksverlenging waarbij werkzaamheid werd beoordeeld tot en met week 216. De beoordeling op werkzaamheid in de onderzoeksverlenging was gebaseerd op veranderingen in corticosteroïdegebruik, Physician's Global Assessment (PGA) op ziekteactiviteit en verbetering in kwaliteit van leven zoals gemeten met de Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Tabel 8
Belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten uit het PURSUIT-Induction- en het PURSUIT-Maintenance-onderzoek

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Percentage patiënten			
Patiënten met klinische respons op week 6 ^a	30 %	51 %**	
Patiënten in klinische remissie op week 6 ^b	6 %	18 %**	
Patiënten met mucosaal herstel op week 6 ^c	29 %	42 %**	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Percentage patiënten			
Behoud van respons (Patiënten met klinische respons tot en met week 54) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Aanhoudende remissie (Patiënten in klinische remissie op zowel week 30 als week 54) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

N = aantal patiënten

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

^a gedefinieerd als een afname van baseline in de Mayo-score met $\geq 30\%$ en ≥ 3 punten, vergezeld met een afname in de rectale bloedingssubscore met ≥ 1 of een rectale bloedingssubscore van 0 of 1.

^b Gedefinieerd als een Mayo-score van ≤ 2 punten, met geen individuele subscore > 1 .

^c Gedefinieerd als 0 of 1 op de endoscopiesubscore van de Mayo-score.

^d Alleen Simponi-inductie.

^e Patiënten werden beoordeeld voor UC-ziekteactiviteit door een gedeeltelijke Mayo-score elke 4 weken (verlies van respons werd bevestigd door endoscopie). Daarom was een patiënt met behoud van respons in een staat van continue klinische respons tijdens elke evaluatie tot en met week 54.

^f Een patiënt moest in remissie zijn zowel op week 30 als op week 54 (zonder een verlies van respons tot en met week 54) om aanhoudende remissie te bereiken.

^g Bij patiënten die minder dan 80 kg wogen, liet een groter percentage patiënten die 50 mg onderhoudsbehandeling kregen aanhoudende klinische remissie zien vergeleken met diegenen die placebo kregen.

Meer met Simponi behandelde patiënten lieten aanhoudend mucosaal herstel zien (mucosaal herstel op zowel week 30 als week 54) in de 50 mg-groep (42 %, nominale $p < 0,05$) en 100 mg-groep (42 %, $p < 0,005$) vergeleken met patiënten in de placebogroep (27 %).

Onder de 54 % van de patiënten (247/456) die gelijktijdig corticosteroiden kregen bij aanvang van het PURSUIT-Maintenance-onderzoek was het percentage patiënten dat klinische respons behield tot en met week 54, en die geen gelijktijdige corticosteroiden meer kregen op week 54, groter in de 50 mg-groep (38 %, 30/78) en 100 mg-groep (30 %, 25/82) vergeleken met de placebogroep (21 %, 18/87). Het percentage patiënten bij wie het gebruik van corticosteroiden op week 54 geheel geëlimineerd was, was groter in de 50 mg-groep (41 %, 32/78) en de 100 mg-groep (33 %, 27/82), vergeleken met de placebogroep (22 %, 19/87). Bij patiënten die deelnamen aan de onderzoeksverlenging bleef het percentage patiënten dat corticosteroïdevrij bleef in het algemeen gelijk tot en met week 216.

Patiënten die in de PURSUIT-Induction-onderzoeken op week 6 geen klinische respons bereikten kregen in het PURSUIT-Maintenance-onderzoek iedere 4 weken Simponi 100 mg toegediend. Op week 14 bereikte 28 % van deze patiënten een respons gedefinieerd door een gedeeltelijke Mayo-score (verlaagd met ≥ 3 punten vergeleken met de start van inductie). Op week 54 waren de klinische uitkomsten die bij deze patiënten waren waargenomen vergelijkbaar met de klinische uitkomsten die gemeld waren bij patiënten die op week 6 een klinische respons hadden bereikt.

In week 6 verbeterde Simponi significant de kwaliteit van leven, gemeten ten opzichte van baseline via een ziektespecifieke maat: IBDQ (Inflammatory bowel disease questionnaire). Onder de patiënten die een onderhoudsbehandeling met Simponi kregen, hield de verbetering in kwaliteit van leven, gemeten via de IBDQ, aan tot en met week 54.

Ongeveer 63 % van de patiënten die bij aanvang van de onderzoeksverlenging (week 56) Simponi kregen, bleef onder behandeling tot het einde van het onderzoek (laatste toediening van golimumab op week 212).

Immunogeniteit

Bij de fase III-RA, PsA en AS-onderzoeken werden tot en met week 52 bij 5 % (105/2062) van de met golimumab behandelde patiënten antilichamen tegen golimumab aangetoond. Wanneer *in vitro* testen uitgevoerd werden, waren vrijwel alle antilichamen neutraliserend. Voor de verschillende reumatologische indicaties werden vergelijkbare percentages gevonden. Bij combinatie met MTX was het aantal patiënten dat antilichamen tegen golimumab vormde lager dan bij patiënten die golimumab zonder MTX kregen (ongeveer 3 % [41/1235] versus 8 % [64/827] respectievelijk).

Bij nr-Axiale SpA werden tot en met week 52 bij 7 % (14/193) van de met golimumab behandelde patiënten antilichamen tegen golimumab aangetoond.

In de fase II en III UC studies werden tot en met week 54 bij 3 % (26/946) van de met golimumab behandelde patiënten antilichamen tegen golimumab aangetoond. Van de antilichamenpositieve

patiënten had 68 % (21/31) *in vitro* neutraliserende antilichamen. Gelijktijdige behandeling met immunomodulatoren (azathioprine, 6-mercaptopurine en MTX) resulteerde in een lager percentage patiënten met antilichamen tegen golimumab (1 % (4/308) dan bij patiënten die golimumab kregen zonder immunomodulatoren (3 % (22/638)). Bij patiënten die in de onderzoeksverlenging bleven en die monsters hadden die beoordeeld konden worden tot en met week 228, werden bij 4 % (23/604) van de met golimumab behandelde patiënten antilichamen tegen golimumab aangetoond. Van de antilichamenpositieve patiënten had 82 % (18/22) *in vitro* neutraliserende antilichamen.

De aanwezigheid van antilichamen tegen golimumab kan de kans op reacties op de injectieplaats verhogen (zie rubriek 4.4). Het kleine aantal patiënten dat positief is wat betreft antilichamen tegen golimumab, beperkt de mogelijkheid om definitieve conclusies te trekken met betrekking tot het verband tussen de aanwezigheid van antilichamen tegen golimumab en de klinische werkzaamheid of veiligheid.

Aangezien immunogeniteitsanalyses product- en assayspecifiek zijn, is het niet mogelijk om deze antilichaamvorming te vergelijken met die van andere producten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Simponi in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met colitis ulcerosa (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening van een enkele dosis golimumab aan gezonde proefpersonen of RA-patiënten was de mediane duur tot het bereiken van de maximale serumconcentratie (T_{max}) 2 tot 6 dagen.

Toediening van een subcutane injectie met 50 mg golimumab aan gezonde proefpersonen resulteerde in een gemiddelde (\pm standaarddeviatie) maximale serumconcentratie (C_{max}) van $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$.

Na een enkele subcutane injectie met 100 mg werd voor de bovenarm, de buik en het bovenbeen een vergelijkbare absorptie van golimumab waargenomen, met een gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van 51 %. Aangezien de farmacokinetiek van golimumab na subcutane toediening ongeveer dosisproportioneel bleek te zijn, wordt verwacht dat de absolute biologische beschikbaarheid van een golimumab 50 mg- of 200 mg-dosis vergelijkbaar zal zijn.

Distributie

Na een eenmalige intraveneuze (IV) toediening was het gemiddelde verdelingsvolume 115 ± 19 ml/kg.

Eliminatie

De berekende systemische klaring van golimumab bedroeg $6,9 \pm 2,0$ ml/dag/kg. De berekende terminale halfwaardetijd bij gezonde proefpersonen bedroeg ongeveer 12 ± 3 dagen en bij patiënten met RA, PsA, AS of UC werden vergelijkbare waarden waargenomen.

Wanneer elke 4 weken subcutaan 50 mg golimumab werd toegediend aan patiënten met RA, PsA of AS, werden in week 12 steady-state-serumconcentraties bereikt. Wanneer elke 4 weken subcutaan 50 mg golimumab werd toegediend, met gelijktijdig gebruik van MTX, bedroeg de gemiddelde (\pm standaarddeviatie) dal serumconcentratie tijdens *steady-state* voor RA-patiënten met actieve RA ondanks behandeling met MTX ongeveer $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$, voor patiënten met actieve PsA ongeveer $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$, en voor patiënten met AS ongeveer $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$. Bij patiënten met nr-Axiale SpA waren steady-state dalserumconcentraties van golimumab vergelijkbaar met die waargenomen bij patiënten met AS die elke 4 weken subcutaan 50 mg golimumab toegediend kregen.

Patiënten met RA, PsA of AS die niet gelijktijdig MTX gebruikten, hadden ongeveer 30 % lagere steady-state dalconcentraties van golimumab dan patiënten die golimumab met MTX kregen. Bij een beperkt aantal RA patiënten, die gedurende 6 maanden werden behandeld met subcutaan golimumab, verminderde gelijktijdig gebruik van MTX de schijnbare klaring van golimumab met ongeveer 36 %.

Farmacokinetische populatieanalyse wees er echter op dat gelijktijdig gebruik van NSAID's, orale corticosteroiden of sulfasalazine geen invloed had op de schijnbare klaring van golimumab.

Na inductiedoses bij patiënten met UC van respectievelijk 200 mg en 100 mg golimumab op week 0 en 2 en onderhoudsdoses van 50 mg of 100 mg golimumab subcutaan iedere 4 weken daarna, bereikten de serumconcentraties golimumab *steady-state* na ongeveer 14 weken na aanvang van de behandeling. Behandeling met 50 mg of 100 mg subcutaan golimumab iedere 4 weken gedurende de onderhoudsbehandeling, resulteerde in een gemiddelde *steady-state* dalconcentratie van ongeveer $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ en $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$, respectievelijk.

Bij UC-patiënten die werden behandeld met 50 mg of 100 mg subcutaan golimumab iedere 4 weken, had het gelijktijdig gebruik van immunomodulators geen substantieel effect op de *steady-state* dalconcentraties van golimumab.

Patiënten die antilichamen tegen golimumab ontwikkelden hadden doorgaans lage *steady-state* dal serumconcentraties van golimumab (zie rubriek 5.1).

Lineariteit

Bij patiënten met RA werd voor golimumab na een enkelvoudige intraveneus toegediende dosering een ongeveer dosisproportionele farmacokinetiek waargenomen voor het doseringsbereik van 0,1 tot 10,0 mg/kg. Na een enkelvoudige s.c. dosis bij gezonde personen, werd een ongeveer dosisproportionele farmacokinetiek waargenomen over een doseringsbereik van 50 tot 400 mg.

Involed van gewicht op de farmacokinetiek

Er was een trend richting hogere schijnbare klaring bij toename van het lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er is met golimumab geen onderzoek uitgevoerd op het gebied van mutageniteit, vruchtbaarheid bij dieren of carcinogeniteit op de lange termijn.

Bij een onderzoek naar de vruchtbaarheid en het algemene vermogen tot reproductie van muizen, waarbij een analoog antilichaam gebruikt werd dat selectief de functionele activiteit van TNF α van muizen remt, werd een daling gezien in het aantal zwangere muizen. Het is niet bekend of deze bevinding het resultaat was van een effect op de mannelijke en/of de vrouwelijke dieren. Bij een onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit bij muizen na toediening van hetzelfde analoge antilichaam en bij Java-ape die golimumab kregen, werd geen indicatie gevonden van maternale toxiciteit, embryotoxiciteit of teratogeniteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sorbitol (E 420)

Histidine

Histidinehydrochloride-monohydraat

Polysorbaat 80

Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde pen of voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Simponi kan maximaal 30 aaneengesloten dagen worden bewaard bij een temperatuur tot maximaal 25 °C. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum die op de verpakking staat mag hierbij niet overschreden worden. De nieuwe houdbaarheidsdatum moet op de verpakking geschreven worden (maximaal 30 dagen na de datum waarop het uit de koelkast gehaald is).

Zodra Simponi bij kamertemperatuur is bewaard, mag het niet worden teruggezet in de koelkast. Simponi moet worden weggegooid als het bij bewaring bij kamertemperatuur niet binnen 30 dagen is gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Simponi 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

1 ml oplossing in een voorgevulde pen die een voorgevulde spuit (glas van type 1) met een vaste naald (roestvrij staal) en een naaldbescherming (latexhoudend rubber) bevat. Simponi is beschikbaar als verpakkingen met 1 voorgevulde pen en meervoudige verpakkingen met 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde pennen.

Simponi 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 ml oplossing in een voorgevulde spuit (glas van type 1) met een vaste naald (roestvrij staal) en een naaldbescherming (latexhoudend rubber). Simponi is beschikbaar als verpakkingen met 1 voorgevulde spuit en meervoudige verpakkingen met 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Simponi wordt geleverd in een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik met de naam SmartJect of in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik. Elke verpakking bevat instructies voor gebruik, waarin een volledige beschrijving is opgenomen van het gebruik van de pen of de spuit. Nadat de voorgevulde pen of de voorgevulde spuit uit de koelkast is genomen moet voordat Simponi geïnjecteerd kan worden 30 minuten worden gewacht zodat deze op kamertemperatuur kan komen. De pen of spuit dient niet te worden geschud.

De oplossing is helder tot licht opalescent, kleurloos tot lichtgeel, en kan een aantal kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten. Dit is niet ongebruikelijk bij eiwithoudende oplossingen. Simponi dient niet te worden gebruikt als de oplossing verkleurd is, troebel is of zichtbare vreemde deeltjes bevat.

De bijsluiter bevat uitgebreide instructies voor de bereiding en toediening van Simponi in een voorgevulde pen of een voorgevulde spuit.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/546/005 1 voorgevulde pen
EU/1/09/546/006 3 voorgevulde pennen

EU/1/09/546/007 1 voorgevulde spuit
EU/1/09/546/008 3 voorgevulde spuiten

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 oktober 2009
Datum van laatste verlenging: 19 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/10/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.