Dit document bevat de goedgekeurde productinformatie voor SIMPONI, waarbij de wijzigingen ten opzichte van de vorige procedure met wijzigingen in de productinformatie (EMA/H/C/000992/N/0120) zijn gemarkeerd.

Zie voor meer informatie de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/simponi>

**BIJLAGE I**

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 IgG1κ 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**

Juveniele idiopathische artritis

*Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (pJIA)*

Simponi, in combinatie met methotrexaat (MTX) is geïndiceerd voor de behandeling van polyarticulaire juveniele 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 pediatrische patiënten. Elke voorgevulde pen is bestemd voor eenmalig gebruik bij één patiënt, en dient na gebruik onmiddellijk te worden weggegooid.

*Pediatrische patiënten*

Juveniele idiopathische artritis

*Polyarticulaire juveniele 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 juveniele 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 juveniele 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-tuberculosetherapie 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 ≤ 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 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 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 multipele 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 TNFα-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 bloeddyscrasiën (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 spondyloartritis (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 TNFα 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 (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1000, < 1/100); zelden (≥ 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**

|  |  |
| --- | --- |
| 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: | hepatosplenisch 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 overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactische reactie), vasculitis (systemisch), sarcoïdose |
| Endocriene aandoeningen |  |
| Soms: | schildklieraandoeningen (zoals hypothyroïdie, hyperthyroïdie en struma) |
| 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, palmair/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, menstruatiestoornissen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen |  |
| Vaak: | pyrexie, asthenie, reacties op de injectieplaats (zoals erytheem, urticaria, verharding, pijn, bloeduitstorting, 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 behandeldosis) 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 het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**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 (TNFα) 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 TNFα. Door de vorming van deze stabiele complexen kan TNFα zich niet meer binden aan de TNFα-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 TNFα. *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 TNFα-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 polyartritis, uitgebreide oligoartritis, juveniele artritis psoriatica of systemische JIA zonder aanwezige systemische symptomen) werden geïncludeerd 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 16a**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Mediane percentage verbetering** |
|  | Simponi 30 mg/m2  nb = 173 |
| Globale bepaling van ziekte door de arts (VASc 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 CHAQd | 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 erytrocyten (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 ≥ 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 |
| na | 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 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 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\* |
| na | 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 % |
| **PASIb 75c** |  |  |
| 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*  cGebaseerd 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 ± SD-score was 0,27 ± 1,3 in de placebogroep tegen -0,16 ± 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 (Tmax) 2 tot 6 dagen. Toediening van een subcutane injectie met 50 mg golimumab aan gezonde proefpersonen resulteerde in een gemiddelde (± standaarddeviatie) maximale serumconcentratie (Cmax) van 3,1 ± 1,4 µg/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 ± 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 (± standaarddeviatie) dalserumconcentratie tijdens *steady-state* voor RA-patiënten met actieve RA ondanks behandeling met MTX ongeveer 0,6 ± 0,4 µg/ml, voor patiënten met actieve PsA ongeveer 0,5 ± 0,4 µg/ml, en voor patiënten met AS ongeveer 0,8 ± 0,4 µg/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 corticosteroïden 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 ± 0,5 µg/ml en 1,8 ± 1,1 µg/ml, respectievelijk.

Bij UC-patiënten die werden behandeld met 50 mg of 100 mg subcutaan golimumab iedere 4 weken, had het gelijktijdig gebruik van immunomodulatoren 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/m2 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 het doseringsschema van elke 4 weken golimumab 30 mg/m2 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 TNFα 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-apen die golimumab kregen, werd geen indicatie gevonden van maternale toxiciteit, embryotoxiciteit of teratogeniteit.

**6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sorbitol (E420)

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-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

**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**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://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 IgG1κ 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 lichamelijk functioneren verbetert.

Juveniele 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 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-steroïdale 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 corticosteroïden 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 corticosteroïden 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‑tuberculosetherapie 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 ≤ 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 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 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 multipele 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 TNFα‑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 bloeddyscrasiën (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 TNFα 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 (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1000, < 1/100); zelden (≥ 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: | hepatosplenisch 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 overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactische reactie), vasculitis (systemisch), sarcoïdose |
| Endocriene aandoeningen |  |
| Soms: | schildklieraandoeningen (zoals hypothyroïdie, hyperthyroïdie en struma) |
| 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, palmair/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, menstruatiestoornissen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen |  |
| Vaak: | pyrexie, asthenie, reacties op de injectieplaats (zoals erytheem, urticaria, verharding, pijn, bloeduitstorting, 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 behandeldosis) 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 het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)

**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 (TNFα) 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 TNFα. Door de vorming van deze stabiele complexen kan TNFα zich niet meer binden aan de TNFα‑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 TNFα. *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 TNFα‑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 ≥ 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 |
| na | 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\* |
| na | 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 % |
| **PASIb 75c** |  |  |
| 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*  cGebaseerd 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 ± SD‑score was 0,27 ± 1,3 in de placebogroep tegen ‑0,16 ± 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\* |
| na | 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 ≤ 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 ≤ 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 Tekenen van Infectie populatie (OSI) | |
| Placebo | Simponi 50 mg | Placebo | Simponi 50 mg |
| na | 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 SPARCCd 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 ontwenningsfase ingingen, werden de patiënten gerandomiseerd naar voortgezette maandelijkse behandeling met Simponi (volledig behandelschema, N = 63), elke 2 maanden behandeling met Simponi (verlaagd behandelschema, 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 ≥ 2,1 of een toename na stopzetting van ≥ 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**

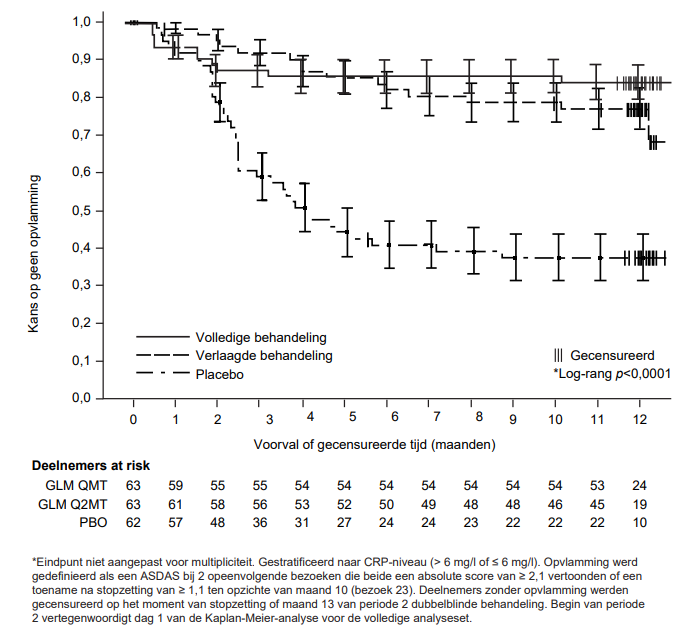
**Analyse van het aandeel deelnemers zonder opvlamminga**

**Volledige analyseset populatie (Periode 2 – dubbelblind)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | **Verschil in % vs placebo** | |
| **Behandeling** | **n/N** | **%** | **Schatting (95 %-BI)b** | **p-waardeb** |
| 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 ≥ 2,1 of een stijging na stopzetting van ≥ 1,1 laten zien ten opzichte van maand 10 (bezoek 23).  bType 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**



*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; endoscopiesubscore ≥ 2) die een inadequate respons hadden op, of conventionele behandelingen niet verdroegen, of die afhankelijk waren van corticosteroïden. 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, corticosteroïden 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. Corticosteroïden 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 6a | 30 % | 51 %\*\* | |
| Patiënten in klinische remissie op week 6b | 6 % | 18 %\*\* | |
| Patiënten met mucosaal herstel op week 6c | 29 % | 42 %\*\* | |
| **PURSUIT‑Maintenance** | | | |
|  | **Placebod**  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 ≤ 0,001  \* p ≤ 0,01  a gedefinieerd als een afname van baseline in de Mayo‑score met ≥ 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 endoscopiesubscore 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 corticosteroïden 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 corticosteroïden 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 corticosteroïden 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 polyartritis, uitgebreide oligoartritis, juveniele artritis psoriatica of systemische JIA zonder aanwezige systemische symptomen) werden geïncludeerd 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 16a**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Mediane percentage verbetering** |
|  | Simponi 30 mg/m2  nb = 173 |
| Globale bepaling van ziekte door de arts (VASc 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 CHAQd | 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 erytrocyten (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 (Tmax) 2 tot 6 dagen. Toediening van een subcutane injectie met 50 mg golimumab aan gezonde proefpersonen resulteerde in een gemiddelde (± standaarddeviatie) maximale serumconcentratie (Cmax) van 3,1 ± 1,4 µg/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 ± 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 (± standaarddeviatie) dalserumconcentratie tijdens steady‑state voor RA‑patiënten met actieve RA ondanks behandeling met MTX ongeveer 0,6 ± 0,4 µg/ml, voor patiënten met actieve PsA ongeveer 0,5 ± 0,4 µg/ml, en voor patiënten met AS ongeveer 0,8 ± 0,4 µg/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 corticosteroïden 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 ± 0,5 µg/ml en 1,8 ± 1,1 µg/ml, respectievelijk.

Bij UC‑patiënten die werden behandeld met 50 mg of 100 mg subcutaan golimumab iedere 4 weken, had het gelijktijdig gebruik van immunomodulatoren 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.

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/m2 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 TNFα 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‑apen die golimumab kregen, werd geen indicatie gevonden van maternale toxiciteit, embryotoxiciteit of teratogeniteit.

**6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sorbitol (E420)

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-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

**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**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://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 IgG1κ 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-steroïdale 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 corticosteroïden 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 corticosteroïden 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‑tuberculosetherapie 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 ≤ 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 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 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 multipele 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 TNFα‑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 bloeddyscrasiën (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 TNFα 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 (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1000, < 1/100); zelden (≥ 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: | hepatosplenisch 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 overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactische reactie), vasculitis (systemisch), sarcoïdose |
| Endocriene aandoeningen |  |
| Soms: | schildklieraandoeningen (zoals hypothyroïdie, hyperthyroïdie en struma) |
| 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: | verstopping, 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, palmair/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, menstruatiestoornissen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen |  |
| Vaak: | pyrexie, asthenie, reacties op de injectieplaats (zoals erytheem, urticaria, verharding, pijn, bloeduitstorting, 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 behandeldosis) 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 %.

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 het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)

**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 (TNFα) 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 TNFα. Door de vorming van deze stabiele complexen kan TNFα zich niet meer binden aan de TNFα‑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 TNFα. *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 TNFα‑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 ≥ 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 |
| na | 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 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\* |
| na | 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 % |
| **PASIb 75c** |  |  |
| 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*  cGebaseerd 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 ± SD‑score was 0,27 ± 1,3 in de placebogroep tegen ‑0,16 ± 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\* |
| na | 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 ≤ 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 ≤ 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.

*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 Tekenen van Infectie populatie (OSI) | |
| Placebo | Simponi 50 mg | Placebo | Simponi 50 mg |
| na | 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 SPARCCd 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 ontwenningsfase ingingen, werden de patiënten gerandomiseerd naar voortgezette maandelijkse behandeling met Simponi (volledig behandelschema, N = 63), elke 2 maanden behandeling met Simponi (verlaagd behandelschema, 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 ≥ 2,1 of een toename na stopzetting van ≥ 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**

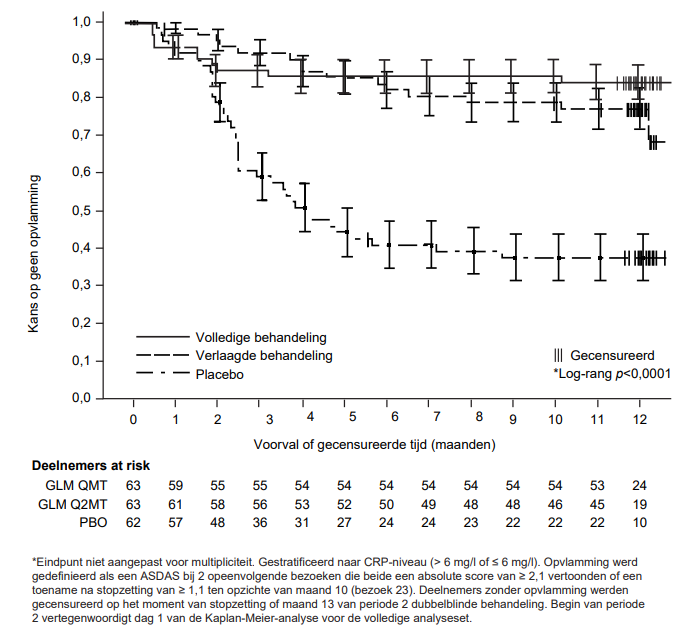
**Analyse van het aandeel deelnemers zonder opvlamminga**

**Volledige analyseset populatie (Periode 2 – dubbelblind)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | **Verschil in % vs placebo** | |
| **Behandeling** | **n/N** | **%** | **Schatting (95 %-BI)b** | **p-waardeb** |
| 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 ≥ 2,1 of een stijging na stopzetting van ≥ 1,1 laten zien ten opzichte van maand 10 (bezoek 23).  bType 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 = 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**



*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 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; endoscopiesubscore ≥ 2) die een inadequate respons hadden op, of conventionele behandelingen niet verdroegen, of die afhankelijk waren van corticosteroïden. 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, corticosteroïden 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. Corticosteroïden 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 6a | 30 % | 51 %\*\* | |
| Patiënten in klinische remissie op week 6b | 6 % | 18 %\*\* | |
| Patiënten met mucosaal herstel op week 6c | 29 % | 42 %\*\* | |
| **PURSUIT‑Maintenance** | | | |
|  | **Placebod**  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 ≤ 0,001  \* p ≤ 0,01  a gedefinieerd als een afname van baseline in de Mayo‑score met ≥ 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 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 corticosteroïden 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 corticosteroïden 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 corticosteroïden 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 (Tmax) 2 tot 6 dagen. Toediening van een subcutane injectie met 50 mg golimumab aan gezonde proefpersonen resulteerde in een gemiddelde (± standaarddeviatie) maximale serumconcentratie (Cmax) van 3,1 ± 1,4 µg/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 ± 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 (± standaarddeviatie) dal serumconcentratie tijdens *steady‑state* voor RA‑patiënten met actieve RA ondanks behandeling met MTX ongeveer 0,6 ± 0,4 µg/ml, voor patiënten met actieve PsA ongeveer 0,5 ± 0,4 µg/ml, en voor patiënten met AS ongeveer 0,8 ± 0,4 µg/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 corticosteroïden 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 ± 0,5 µg/ml en 1,8 ± 1,1 µg/ml, respectievelijk.

Bij UC‑patiënten die werden behandeld met 50 mg of 100 mg subcutaan golimumab iedere 4 weken, had het gelijktijdig gebruik van immunomodulatoren 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.

Invloed 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 TNFα 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‑apen die golimumab kregen, werd geen indicatie gevonden van maternale toxiciteit, embryotoxiciteit of teratogeniteit.

**6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sorbitol (E420)

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-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

**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**

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

**BIJLAGE II**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nederland

Janssen Sciences Ireland UC

Barnahely

Ringaskiddy

Co. Cork

Ierland

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

* Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

* **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP‑aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP‑wordt ingediend:

* op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
* steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico’s of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico’s tot een minimum) is bereikt.
* **Extra risicobeperkende maatregelen**

Het educatieve programma bestaat uit een herinneringskaart voor de patiënt die deze bij zich moet dragen. De kaart heeft als doel te helpen herinneren om alle datums en resultaten van specifieke testen te noteren en om het voor de patiënt mogelijk te maken om speciale informatie met betrekking tot de lopende behandeling met het product te delen met zorgverleners die de patiënt behandelen.

**De herinneringskaart voor de patiënt** moet de volgende essentiële boodschappen bevatten:

* Een herinnering voor patiënten om de herinneringskaart aan alle behandelende zorgverleners te tonen, ook bij noodgevallen, alsook een mededeling voor de zorgverlener dat de patiënt Simponi gebruikt.
* Een vermelding dat de merknaam en het partijnummer moeten worden genoteerd.
* De mogelijkheid om het type, de datum en het resultaat van tbc-screenings te noteren.
* Dat behandeling met Simponi het risico verhoogt op ernstige infecties, opportunistische infecties, tuberculose, hepatitis B-reactivatie en doorbraakinfecties na toediening van levende vaccins bij zuigelingen die *in utero* blootgesteld zijn aan golimumab en wanneer de patiënt de zorgverlener moet waarschuwen.
* Contactgegevens van de voorschrijver.

**BIJLAGE III**

**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**VOORGEVULDE PEN VOOR PEDIATRISCH GEBRUIK DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

golimumab

Voor pediatrische patiënten < 40 kg

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén voorgevulde pen van 0,45 ml bevat 45 mg golimumab

1 ml bevat 100 mg golimumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sorbitol (E420), histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80, water voor injecties. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (VarioJect)

1 voorgevulde pen

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Niet schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De naaldbescherming bevat latexrubber. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

Laat de pen vóór gebruik buiten de doos gedurende 30 minuten op kamertemperatuur komen.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

EXP bij bewaring bij kamertemperatuur\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

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

Kan 30 aaneengesloten dagen bewaard worden bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C). De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum mag hierbij niet overschreden worden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

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

EU/1/09/546/009

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Simponi 45 mg/0,45 ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BINNENKANT VAN DE DOOS**

**Voorafgaand aan het gebruik van Simponi:**

* Lees de bijgesloten bijsluiter
* Het product niet schudden
* Controleer de uiterste gebruiksdatum en de verzegeling
* Wacht 30 minuten zodat het product op kamertemperatuur kan komen

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**VOORGEVULDE PEN VOOR PEDIATRISCH GEBRUIK ETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Simponi 45 mg/0,45 ml injectie

golimumab

SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,45 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Simponi 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

golimumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sorbitol (E420), histidine, histidinehydrochloride‑monohydraat, polysorbaat 80, water voor injecties. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SmartJect)

1 voorgevulde pen

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Niet schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De naaldbescherming bevat latexrubber. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

Laat de pen vóór gebruik buiten de doos gedurende 30 minuten op kamertemperatuur komen.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

EXP bij bewaring bij kamertemperatuur\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

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

Kan 30 aaneengesloten dagen bewaard worden bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C). De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum mag hierbij niet overschreden worden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET‑GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

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

EU/1/09/546/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

simponi 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR 1 VOORGEVULDE PEN, TE GEBRUIKEN ALS TUSSENVERPAKKING/ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Simponi 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

golimumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sorbitol (E420), histidine, histidinehydrochloride‑monohydraat, polysorbaat 80, water voor injecties. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SmartJect)

1 voorgevulde pen

Onderdeel van een multiverpakking, kan niet apart verkocht worden.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Niet schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De naaldbescherming bevat latexrubber. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

Laat de pen vóór gebruik buiten de doos gedurende 30 minuten op kamertemperatuur komen.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

EXP bij bewaring bij kamertemperatuur\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

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

Kan 30 aaneengesloten dagen bewaard worden bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C). De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum mag hierbij niet overschreden worden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET‑GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

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

EU/1/09/546/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

simponi 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR MULTIVERPAKKING MET 3 VERPAKKINGEN (MET BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Simponi 50 mg

oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

golimumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sorbitol (E420), histidine, histidinehydrochloride‑monohydraat, polysorbaat 80, water voor injecties. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SmartJect)

Multiverpakking: 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde pennen

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Niet schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De naaldbescherming bevat latexrubber. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

Laat de pen vóór gebruik buiten de doos gedurende 30 minuten op kamertemperatuur komen.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET‑GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

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

EU/1/09/546/002 (3 verpakkingen, die elk 1 voorgevulde pen bevatten)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

simponi 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BINNENKANT VAN DE DOOS**

Voorafgaand aan het gebruik van Simponi:

* Lees de bijgesloten bijsluiter
* Het product niet schudden
* Controleer de uiterste gebruiksdatum en de verzegeling
* Wacht 30 minuten zodat het product op kamertemperatuur kan komen

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOOR VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Simponi 50 mg oplossing voor injectie

golimumab

SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Simponi 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

golimumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sorbitol (E420), histidine, histidinehydrochloride‑monohydraat, polysorbaat 80, water voor injecties. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Niet schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De naaldbescherming bevat latexrubber. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

Laat de spuit vóór gebruik buiten de doos gedurende 30 minuten op kamertemperatuur komen.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

EXP bij bewaring bij kamertemperatuur\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

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

Kan 30 aaneengesloten dagen bewaard worden bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C). De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum mag hierbij niet overschreden worden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET‑GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

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

EU/1/09/546/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

simponi 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR 1 VOORGEVULDE SPUIT, TE GEBRUIKEN ALS TUSSENVERPAKKING/ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Simponi 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

golimumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sorbitol (E420), histidine, histidinehydrochloride‑monohydraat, polysorbaat 80, water voor injecties. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit

Onderdeel van een multiverpakking, kan niet apart verkocht worden.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Niet schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De naaldbescherming bevat latexrubber. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

Laat de spuit vóór gebruik buiten de doos gedurende 30 minuten op kamertemperatuur komen.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

EXP bij bewaring bij kamertemperatuur\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

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

Kan 30 aaneengesloten dagen bewaard worden bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C). De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum mag hierbij niet overschreden worden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET‑GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

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

EU/1/09/546/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

simponi 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR MULTIVERPAKKING MET 3 VERPAKKINGEN (MET BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Simponi 50 mg

oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

golimumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sorbitol (E420), histidine, histidinehydrochloride‑monohydraat, polysorbaat 80, water voor injecties. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Multiverpakking: 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde spuiten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Niet schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De naaldbescherming bevat latexrubber. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

Laat de spuit vóór gebruik buiten de doos gedurende 30 minuten op kamertemperatuur komen.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET‑GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

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

EU/1/09/546/004 (3 verpakkingen, die elk 1 voorgevulde spuit bevatten)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

simponi 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BINNENKANT VAN DE DOOS**

Voorafgaand aan het gebruik van Simponi:

* Lees de bijgesloten bijsluiter
* Het product niet schudden
* Controleer de uiterste gebruiksdatum en de verzegeling
* Wacht 30 minuten zodat het product op kamertemperatuur kan komen

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOOR VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Simponi 50 mg

injectie

golimumab

SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Simponi 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

golimumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde pen van 1 ml bevat 100 mg golimumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sorbitol (E420), histidine, histidinehydrochloride‑monohydraat, polysorbaat 80, water voor injecties. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SmartJect)

1 voorgevulde pen

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Niet schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De naaldbescherming bevat latexrubber. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

Laat de pen vóór gebruik buiten de doos gedurende 30 minuten op kamertemperatuur komen.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

EXP bij bewaring bij kamertemperatuur\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

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

Kan 30 aaneengesloten dagen bewaard worden bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C). De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum mag hierbij niet overschreden worden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET‑GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

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

EU/1/09/546/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

simponi 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR 1 VOORGEVULDE PEN, TE GEBRUIKEN ALS TUSSENVERPAKKING/ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Simponi 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

golimumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde pen van 1 ml bevat 100 mg golimumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sorbitol (E420), histidine, histidinehydrochloride‑monohydraat, polysorbaat 80, water voor injecties. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SmartJect)

1 voorgevulde pen

Onderdeel van een multiverpakking, kan niet apart verkocht worden.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Niet schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De naaldbescherming bevat latexrubber. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

Laat de pen vóór gebruik buiten de doos gedurende 30 minuten op kamertemperatuur komen.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

EXP bij bewaring bij kamertemperatuur\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

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

Kan 30 aaneengesloten dagen bewaard worden bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C). De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum mag hierbij niet overschreden worden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET‑GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

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

EU/1/09/546/006

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

simponi 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR MULTIVERPAKKING MET 3 VERPAKKINGEN (MET BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Simponi 100 mg

oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

golimumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde pen van 1 ml bevat 100 mg golimumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sorbitol (E420), histidine, histidinehydrochloride‑monohydraat, polysorbaat 80, water voor injecties. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SmartJect)

Multiverpakking: 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde pennen

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Niet schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De naaldbescherming bevat latexrubber. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

Laat de pen vóór gebruik buiten de doos gedurende 30 minuten op kamertemperatuur komen.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET‑GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

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

EU/1/09/546/006 (3 verpakkingen, die elk 1 voorgevulde pen bevatten)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

simponi 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BINNENKANT VAN DE DOOS**

Voorafgaand aan het gebruik van Simponi:

* Lees de bijgesloten bijsluiter
* Het product niet schudden
* Controleer de uiterste gebruiksdatum en de verzegeling
* Wacht 30 minuten zodat het product op kamertemperatuur kan komen

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOOR VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Simponi 100 mg oplossing voor injectie

golimumab

SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Simponi 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

golimumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit van 1 ml bevat 100 mg golimumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sorbitol (E420), histidine, histidinehydrochloride‑monohydraat, polysorbaat 80, water voor injecties. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Niet schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De naaldbescherming bevat latexrubber. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

Laat de spuit vóór gebruik buiten de doos gedurende 30 minuten op kamertemperatuur komen.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

EXP bij bewaring bij kamertemperatuur\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

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

Kan 30 aaneengesloten dagen bewaard worden bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C). De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum mag hierbij niet overschreden worden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET‑GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

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

EU/1/09/546/007

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

simponi 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR 1 VOORGEVULDE SPUIT, TE GEBRUIKEN ALS TUSSENVERPAKKING/ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Simponi 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

golimumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit van 1 ml bevat 100 mg golimumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sorbitol (E420), histidine, histidinehydrochloride‑monohydraat, polysorbaat 80, water voor injecties. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit

Onderdeel van een multiverpakking, kan niet apart verkocht worden.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Niet schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De naaldbescherming bevat latexrubber. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

Laat de spuit vóór gebruik buiten de doos gedurende 30 minuten op kamertemperatuur komen.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

EXP bij bewaring bij kamertemperatuur\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

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

Kan 30 aaneengesloten dagen bewaard worden bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C). De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum mag hierbij niet overschreden worden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET‑GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

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

EU/1/09/546/008

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

simponi 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR MULTIVERPAKKING MET 3 VERPAKKINGEN (MET BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Simponi 100 mg

oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

golimumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit van 1 ml bevat 100 mg golimumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sorbitol (E420), histidine, histidinehydrochloride‑monohydraat, polysorbaat 80, water voor injecties. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Multiverpakking: 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde spuiten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Niet schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De naaldbescherming bevat latexrubber. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

Laat de spuit vóór gebruik buiten de doos gedurende 30 minuten op kamertemperatuur komen.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET‑GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

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

EU/1/09/546/008 (3 verpakkingen, die elk 1 voorgevulde spuit bevatten)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

simponi 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BINNENKANT VAN DE DOOS**

Voorafgaand aan het gebruik van Simponi:

* Lees de bijgesloten bijsluiter
* Het product niet schudden
* Controleer de uiterste gebruiksdatum en de verzegeling
* Wacht 30 minuten zodat het product op kamertemperatuur kan komen

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOOR VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Simponi 100 mg

injectie

golimumab

SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 ml

**6. OVERIGE**

**Herinneringskaart voor de patiënt bij gebruik van Simponi**

Deze herinneringskaart voor de patiënt bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Simponi van op de hoogte dient te zijn.

Toon deze kaart aan alle artsen die bij uw behandeling betrokken zijn.

**1. Infecties**

Het is mogelijk dat u tijdens uw behandeling met Simponi sneller een infectie oploopt. Het is mogelijk dat infecties zich sneller ontwikkelen en ernstiger zijn. Daarnaast is het mogelijk dat eerder doorgemaakte infecties terugkeren.

*1.1 Voorafgaand aan de behandeling met Simponi:*

* Vertel het aan uw arts als u een infectie hebt. U mag niet met Simponi worden behandeld als u lijdt aan tuberculose (tbc) of een andere ernstige infectie.
* U moet een tbc‑screening ondergaan. Het is zeer belangrijk dat u het uw arts laat weten als u ooit tuberculose heeft gehad of direct contact hebt gehad met iemand die een tuberculose‑infectie heeft gehad. Vraag uw arts om hieronder aan te geven welke vorm(en) van tbc‑screening het meest recent is/zijn uitgevoerd en wanneer dit/deze screeningsonderzoek(en) heeft/hebben plaatsgevonden.

Test \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Test \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Resultaat \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Resultaat.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* Vertel het aan uw arts als u weet of vermoedt dat u drager bent van het hepatitis B‑virus.

*1.2 Tijdens en na de behandeling met Simponi:*

* Schakel direct medische hulp in als u symptomen krijgt die een infectie doen vermoeden, zoals koorts, vermoeidheid, (aanhoudende) hoest, kortademigheid, griepachtige verschijnselen, gewichtsverlies, nachtzweten, diarree, wonden, gebitsproblemen of een branderig gevoel bij het plassen.

**2. Zwangerschap en vaccinaties**

Heeft u Simponi gekregen terwijl u zwanger was? Dan is het belangrijk dat u de arts van uw baby informeert voordat uw baby een vaccinatie krijgt. Uw baby mag geen ‘levend vaccin’ krijgen binnen 6 maanden na uw laatste Simponi-injectie tijdens de zwangerschap. Een voorbeeld hiervan is het vaccin dat tuberculose voorkomt (BCG).

**3. Data van Simponi‑toediening**

1e toediening: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Volgende toedieningen: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Het is belangrijk dat u en uw arts de merknaam en het partijnummer van uw geneesmiddel noteren.

**4. Overige informatie**

Naam van patiënt: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Naam van arts: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Telefoonnummer van arts: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* Zorg er ook voor dat u bij al uw bezoeken aan een zorgverlener een lijst meeneemt van alle andere geneesmiddelen die u gebruikt.
* Draag deze kaart bij u tot 6 maanden na toediening van de laatste dosis Simponi, want ook een tijd na uw laatste Simponi‑dosis kunnen er nog bijwerkingen optreden.
* Lees de bijsluiter van Simponi zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

B. BIJSLUITER

**Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

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

Voor pediatrische patiënten lichter dan 40 kg

golimumab

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

* Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
* Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
* Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
* Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Uw arts zal u ook een herinneringskaart voor de patiënt geven, waarop belangrijke veiligheidsinformatie staat waar u voorafgaand aan en tijdens uw behandeling met Simponi van op de hoogte moet zijn.

**Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Simponi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

3. Hoe gebruikt u dit middel?

4. Mogelijke bijwerkingen

5. Hoe bewaart u dit middel?

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

**1. Wat is Simponi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Simponi bevat de werkzame stof golimumab.

Simponi behoort tot een groep geneesmiddelen met de naam ‘TNF-blokkers’. **Bij kinderen** van 2 jaar en ouder wordt Simponi gebruikt voor de behandeling van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis.

De werking van Simponi berust op het blokkeren van de werking van een eiwit dat ‘tumornecrosefactor-alfa’ (TNFα) wordt genoemd. Dit eiwit speelt een rol bij de ontstekingsprocessen in het lichaam, en door dit eiwit te blokkeren kan de ontstekingsactiviteit in uw lichaam worden verminderd.

**Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis**

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis is een ontstekingsziekte die gewrichtspijn en -zwelling veroorzaakt bij kinderen. Als u polyarticulaire juveniele idiopathische artritis heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u onvoldoende op deze geneesmiddelen reageert, zult u Simponi krijgen in combinatie met methotrexaat om de ziekte te behandelen.

**2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

* U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
* U heeft tuberculose (tbc) of een andere ernstige infectie.
* U heeft matig of ernstig hartfalen.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan voordat u Simponi gaat gebruiken contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Infecties

Vertel het direct aan uw arts als u tijdens of na uw behandeling met Simponi verschijnselen van infectie krijgt of deze al heeft. Tot de verschijnselen van infectie behoren koorts, hoest, kortademigheid, griepachtige verschijnselen, diarree, wonden, gebitsproblemen of een branderig gevoel bij het plassen.

* Tijdens het gebruik van Simponi kunt u sneller een infectie oplopen.
* Het is mogelijk dat infecties zich sneller ontwikkelen en ernstiger zijn. Daarnaast is het mogelijk dat eerder doorgemaakte infecties terugkeren.

*Tuberculose (tbc)*

Vertel het direct aan uw arts als u tijdens of na uw behandeling verschijnselen van tbc krijgt. Tot de verschijnselen van tbc behoren aanhoudende hoest, gewichtsverlies, vermoeidheid, koorts of nachtelijk zweten.

* Er zijn gevallen van tbc gemeld onder patiënten die met Simponi werden behandeld, in zeldzame gevallen zelfs bij patiënten die behandeld zijn met geneesmiddelen tegen tbc. Uw arts zal u testen op tbc. Uw arts zal deze tests vermelden op uw herinneringskaart.
* Het is zeer belangrijk dat u het uw arts laat weten als u ooit tbc heeft gehad of direct contact heeft gehad met iemand die tbc heeft of heeft gehad.
* Als uw arts meent dat er bij u een risico op tbc bestaat, kunt u voorafgaand aan uw behandeling met Simponi behandeld worden met geneesmiddelen tegen tbc.

*Hepatitis B-virus (HBV)*

* Vertel het uw arts als u drager bent van HBV of HBV heeft of heeft gehad voordat u Simponi toegediend krijgt.
* Vertel het uw arts als u denkt een verhoogd risico te hebben op besmetting met HBV.
* Uw arts moet u op HBV testen.
* Bij patiënten die drager zijn van HBV kan behandeling met TNF-blokkers als Simponi leiden tot reactivering van HBV, wat in sommige gevallen levensbedreigend kan zijn.

*Invasieve schimmelinfecties*

Vertel het direct aan uw arts als u gewoond of gereisd heeft in een gebied waar vaak infecties voorkomen die veroorzaakt worden door een specifiek type schimmels dat de longen of andere delen van het lichaam kan aantasten (genoemd histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose). Vraag het uw arts als u niet zeker weet of deze infecties voorkomen in een gebied waar u gewoond of gereisd heeft.

Kanker en lymfoom

Vertel het uw arts voordat u Simponi gaat gebruiken als er bij u ooit lymfoom (een vorm van bloedkanker) of een andere vorm van kanker is vastgesteld.

* Bij gebruik van Simponi of andere TNF-blokkers kunt u een grotere kans hebben op het krijgen van lymfoom of andere vormen van kanker.
* Bij patiënten die al gedurende langere tijd lijden aan ernstige reumatoïde artritis en andere ontstekingsziekten kan de kans op het krijgen van lymfoom groter dan gemiddeld zijn.
* Bij kinderen en tieners die TNF-blokkers kregen zijn er gevallen geweest van kanker, waaronder zeldzame types. Soms leidde dit tot de dood.
* In zeldzame gevallen is er een specifiek en ernstig type kanker, genaamd hepatosplenisch T-cellymfoom, aangetroffen bij patiënten die andere TNF-blokkers gebruikten. De meeste van deze patiënten waren jongens tot 18 jaar of jongvolwassen mannen. Dit type kanker was meestal dodelijk. Bijna al deze patiënten gebruikten ook geneesmiddelen die bekend zijn als azathioprine en 6-mercaptopurine. Vertel het uw arts als u azathioprine of 6-mercaptopurine gebruikt samen met Simponi.
* Patiënten met ernstig aanhoudend astma, chronische obstructieve longziekte (COPD) of die veel roken, kunnen bij behandeling met Simponi een vergrote kans op kanker hebben. Als u ernstig aanhoudend astma of COPD heeft of als u veel rookt, moet u met uw arts bespreken of behandeling met een TNF-blokker wel geschikt voor u is.
* Sommige patiënten die behandeld zijn met golimumab ontwikkelden bepaalde soorten van huidkanker. Als er veranderingen van de huid of ongewone celgroei op de huid optreedt, tijdens of na de therapie, vertel het uw arts.

Hartfalen

Vertel het direct aan uw arts als u nieuwe verschijnselen van hartfalen krijgt of als uw verschijnselen verergeren. Verschijnselen van hartfalen omvatten kortademigheid of zwelling van de voeten.

* Bij patiënten die TNF-blokkers gebruikten, waaronder Simponi, is melding gemaakt van nieuw optredend of verergering van congestief hartfalen. Enkele van deze patiënten overleden.
* Als u lijdt aan licht hartfalen en met Simponi wordt behandeld, moet uw arts u nauwlettend controleren.

Zenuwstelselaandoening

Vertel het direct aan uw arts als er bij u ooit een demyeliniserende aandoening (aandoening gepaard gaande met zenuwbeschadiging) zoals multipele sclerose is vastgesteld of als u verschijnselen van dit type aandoening krijgt. De verschijnselen kunnen bestaan uit veranderingen in uw gezichtsvermogen, zwakte in uw armen of benen en gevoelloosheid of tintelingen in een deel van uw lichaam. Uw arts zal bepalen of u Simponi mag gebruiken.

Operaties of tandheelkundige ingrepen

* Vertel het uw arts als u een operatie of tandheelkundige ingreep moet ondergaan.
* Vertel het uw chirurg of tandarts die de ingreep uitvoert dat u een behandeling met Simponi ondergaat door hem of haar uw herinneringskaart te tonen.

Auto-immuunziekte

Vertel het uw arts als u verschijnselen krijgt van een aandoening met de naam lupus. De verschijnselen omvatten aanhoudende huiduitslag, koorts, gewrichtspijn en vermoeidheid.

* In zeldzame gevallen hebben patiënten die met TNF-blokkers behandeld werden lupus gekregen.

Bloedziekte

Bij sommige patiënten kan het zo zijn dat het lichaam niet genoeg bloedcellen maakt om het lichaam te helpen vechten tegen infecties of bloedingen te stoppen. Als er bij u koorts optreedt die niet verdwijnt, er makkelijk blauwe plekken of bloedingen optreden, of als u erg bleek ziet, moet u direct uw arts bellen. Uw arts kan besluiten om de behandeling te stoppen.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan voordat u Simponi gaat gebruiken contact op met uw arts of apotheker.

Vaccinaties

Vertel het uw arts als u een vaccinatie heeft gekregen of moet krijgen.

* Tijdens uw behandeling met Simponi mag u niet gevaccineerd worden met bepaalde (levende) vaccins.
* Bepaalde vaccinaties kunnen infecties veroorzaken. Als u Simponi heeft gekregen terwijl u zwanger was, kan uw baby tot ongeveer 6 maanden na de laatste dosis die u kreeg tijdens de zwangerschap een verhoogd risico hebben op het krijgen van zo'n infectie. Het is belangrijk dat u de arts van uw baby en ander medisch personeel informeert over uw Simponi-gebruik zodat zij kunnen besluiten wanneer uw baby een vaccin moet krijgen.

Overleg met de arts van uw kind over vaccinaties voor uw kind. Als het mogelijk is, moet uw kind alle benodigde vaccinaties gekregen hebben voordat de behandeling met Simponi gestart wordt.

Behandeling met micro-organismen

Bespreek het met uw arts als u kort geleden een behandeling met micro-organismen (zoals bacteriën) heeft gehad of als er een behandeling is afgesproken (zoals de toediening van BCG in de blaas bij de behandeling van (blaas)kanker).

Allergische reacties

Informeer onmiddellijk uw arts als u verschijnselen ontwikkelt van een allergische reactie (overgevoeligheid) na uw behandeling met Simponi. Verschijnselen van een allergische reactie kunnen zijn zwelling van het gezicht, lippen, mond of keel, wat moeilijkheden met slikken of ademen kan veroorzaken, huiduitslag, galbulten (netelroos), zwelling van de handen, voeten of enkels.

* Sommige van deze reacties kunnen ernstig zijn, of in zeldzame gevallen levensbedreigend.
* Sommige van deze reacties traden op na de eerste toediening van Simponi.

**Kinderen**

Simponi wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 2 jaar met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, omdat het in deze groep niet is onderzocht.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

* Gebruikt u naast Simponi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor andere geneesmiddelen om polyarticulaire juveniele idiopathische artritis te behandelen.
* U mag Simponi niet gelijktijdig gebruiken met geneesmiddelen die de werkzame stoffen anakinra of abatacept bevatten. Dit zijn geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van reumatische aandoeningen.
* Vertel het uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt die uw immuunsysteem beïnvloeden.
* Tijdens uw behandeling met Simponi mag u niet gevaccineerd worden met bepaalde (levende) vaccins.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan voordat u Simponi gaat gebruiken contact op met uw arts of apotheker.

**Zwangerschap en borstvoeding**

Raadpleeg uw arts voordat u Simponi gaat gebruiken als:

* u zwanger bent of tijdens de behandeling met Simponi zwanger wilt worden. U mag niet zwanger worden als u dit medicijn gebruikt. Het is niet zeker of dit medicijn veilig is voor de baby in uw buik. Gebruik tijdens uw behandeling en tot minimaal 6 maanden na uw laatste Simponi-injectie altijd een middel om niet zwanger te worden. Bent u toch zwanger geworden? Ga dan direct naar uw dokter. Alleen als Simponi voor u noodzakelijk is, mag u dit medicijn gebruiken als u zwanger bent.
* u mag pas minimaal 6 maanden na uw laatste behandeling met Simponi beginnen met het geven van borstvoeding. Als u Simponi zult gaan gebruiken, moet u stoppen met het geven van borstvoeding.
* u Simponi heeft ontvangen tijdens uw zwangerschap. Uw baby kan dan een verhoogd risico hebben op een infectie. Het is belangrijk dat u de arts van uw baby en ander medisch personeel informeert over uw Simponi-gebruik vóórdat de baby een vaccin krijgt (voor meer informatie zie de rubriek over vaccinatie).

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Simponi heeft enige invloed op uw vermogen om te fietsen, uw rijvaardigheid en op het vermogen om gereedschap of machines te gebruiken. Na toediening van Simponi kunt u echter last krijgen van duizeligheid. Als dit gebeurt, mag u niet fietsen, geen voertuig besturen en geen gereedschap of machines gebruiken.

**Simponi bevat latex en sorbitol**

Overgevoeligheid voor latex

Een onderdeel van de voorgevulde pen, namelijk de naaldbescherming, bevat latex. Aangezien latex ernstige allergische reacties kan veroorzaken, moet u voordat u Simponi gaat gebruiken met uw arts overleggen als u of uw verzorger een latexallergie heeft.

Sorbitolintolerantie

Dit geneesmiddel bevat 18,45 mg sorbitol (E420) in elke voorgevulde pen. Elke 0,05 ml geneesmiddel bevat 2,05 mg sorbitol (E420).

**3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Hoeveel Simponi wordt er gegeven?**

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen van 2 jaar en ouder:

* Kinderen met een gewicht van *minder dan 40 kg*:

De aanbevolen dosering van Simponi voor kinderen die minder dan 40 kg wegen, is afhankelijk van hun gewicht en lengte. Uw arts zal u vertellen wat de juiste dosis is om te gebruiken. De dosis moet eenmaal per maand worden toegediend, altijd op dezelfde dag van de maand.

* Kinderen met een gewicht van *ten minste 40 kg*:

Voor kinderen met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg is een voorgevulde pen of voorgevulde spuit met een vaste dosis van 50 mg verkrijgbaar. Voor de 50 mg dosis zie rubriek 3 ‘Hoe gebruikt u dit middel?’ van de Simponi 50 mg voorgevulde pen of voorgevulde spuit bijsluiter.

* Overleg met uw arts voordat u de vierde dosis toedient. Uw arts zal bepalen of u uw behandeling met Simponi moet voortzetten.

**Hoe wordt Simponi gegeven?**

* Simponi wordt toegediend via een onderhuidse (subcutane) injectie.
* Bij aanvang van de behandeling kan Simponi worden geïnjecteerd door uw arts of verpleegkundige. U en uw arts kunnen echter ook besluiten dat u Simponi zelf bij uzelf of uw kind kunt gaan injecteren. In dat geval zult u uitleg krijgen over hoe u de Simponi-injecties moet toedienen.

Als u vragen heeft over het injecteren van het geneesmiddel bij uzelf, raadpleeg dan uw arts. U vindt gedetailleerde “Instructies voor gebruik” in deze bijsluiter.

**Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Vertel het direct aan uw arts of apotheker als u te veel Simponi heeft gebruikt of toegediend heeft gekregen (ofwel door te veel te injecteren tijdens een enkel toedieningsmoment ofwel door te vaak een dosis toe te dienen). Neem altijd de buitenverpakking en deze bijsluiter mee, ook al is de verpakking leeg.

**Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u bent vergeten om Simponi op de geplande datum te injecteren, dien dan direct als u eraan denkt de vergeten dosis toe.

Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Wanneer moet u de volgende dosis injecteren:

* als u minder dan 2 weken te laat bent, injecteer de vergeten dosis dan direct nadat u er aan denkt en blijf het oorspronkelijke schema volgen.
* als u meer dan 2 weken te laat bent, injecteer de vergeten dosis dan direct nadat u er aan denkt en vraag uw arts of apotheker wanneer u de volgende dosis moet toedienen.

Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

**Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Als u overweegt om met Simponi te stoppen, raadpleeg dan eerst uw arts of apotheker.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

**4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bij sommige patiënten kunnen ernstige bijwerkingen optreden en kan behandeling noodzakelijk zijn. Bijwerkingen kunnen tot een aantal maanden na de laatste injectie optreden.

Waarschuw direct uw arts als een van de volgende ernstige bijwerkingen zich voordoet:

* **allergische reacties die ernstig, of in zeldzame gevallen, levensbedreigend kunnen zijn (zelden).** Verschijnselen van een allergische reactie kunnen zijn zwelling van het gezicht, lippen, mond of keel, wat moeilijkheden met slikken of ademen kan veroorzaken, huiduitslag, galbulten (netelroos), zwelling van de handen, voeten of enkels. Sommige van deze reacties traden op na de eerste toediening van Simponi.
* **ernstige infecties (waaronder tuberculose, bacteriële infecties waaronder ernstige bloedinfecties en longontsteking, ernstige schimmelinfecties en andere infecties bij verminderde afweer) (vaak).** Verschijnselen van een infectie zijn onder andere koorts, vermoeidheid, (aanhoudende) hoest, kortademigheid, griepachtige verschijnselen, gewichtsverlies, nachtelijk zweten, diarree, wonden, gebitsproblemen en een branderig gevoel bij het plassen.
* **reactivatie van hepatitis B-virus (HBV) als u drager bent of als u hepatitis B heeft gehad (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere het geel worden van de huid en het oogwit, donkerbruine urine, pijn in de rechterkant van de buik, koorts, misselijkheid, braken en ernstige vermoeidheid.
* **zenuwstelselaandoening zoals multipele sclerose (zelden).** Verschijnselen van een zenuwstelselaandoening zijn onder andere veranderingen in uw gezichtsvermogen, zwakte in uw armen of benen, een verdoofd of tintelend gevoel in een deel van uw lichaam.
* **kanker van de lymfeklieren (lymfoom) (zelden).** Verschijnselen van lymfoom zijn onder andere gezwollen lymfeklieren, gewichtsverlies of koorts.
* **hartfalen (zelden).** Verschijnselen van hartfalen zijn onder andere kortademigheid of gezwollen voeten*.*
* **tekenen van immuunsysteemaandoeningen genaamd:**
  + **lupus (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere gewrichtspijn of uitslag op de wangen of armen die gevoelig is voor zonlicht.
  + **sarcoïdose (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere aanhoudende hoest, kortademigheid, pijn op de borst, koorts, gezwollen lymfeklieren, gewichtsverlies, huiduitslag en wazig zien.
* **ontsteking van kleine bloedvaten (vasculitis) (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere koorts, hoofdpijn, gewichtsverlies, nachtelijk zweten, huiduitslag en problemen met de zenuwen zoals een doof gevoel of tintelingen.
* **huidkanker (soms).** Verschijnselen van huidkanker zijn onder andere veranderingen in het uiterlijk van uw huid of gezwellen op uw huid.
* **bloedziekte (vaak).** Verschijnselen van bloedziekte zijn onder andere koorts die niet verdwijnt, blauwe plekken of bloedingen die makkelijk optreden, of erg bleek zien.
* **bloedkanker (leukemie) (zelden).** Verschijnselen van leukemie zijn onder andere koorts, vermoeidheid, vaak optreden van infecties, gemakkelijk blauwe plekken krijgen en nachtelijk zweten.

Waarschuw direct uw arts als een van bovenstaande verschijnselen zich voordoet.

**De volgende overige bijwerkingen zijn waargenomen bij gebruik van Simponi:**

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

* bovensteluchtweginfectie, keelpijn of heesheid, loopneus.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

* afwijkende leverfunctiewaarden (toename van leverenzymen), aangetoond met bloedonderzoek in opdracht van uw arts
* duizeligheid
* hoofdpijn
* verdoofd gevoel of tintelingen
* oppervlakkige schimmelinfecties
* abces
* bacteriële infecties (zoals cellulitis)
* laag aantal rode bloedcellen
* laag aantal witte bloedcellen
* positieve lupus bloedtest
* Allergische reacties
* maag- en darmproblemen (spijsverteringsstoornis)
* maagpijn
* misselijkheid
* griep
* bronchitis
* bijholte-ontsteking
* koortslip
* hoge bloeddruk
* koorts
* astma, kortademigheid, piepen
* maag- en darmklachten waaronder ontsteking van de maag- en darmbekleding, die koorts kan veroorzaken
* pijn en zweren in de mond
* reacties op de injectieplaats (waaronder roodheid, verharding, pijn, bloeduitstorting, jeuk, tintelingen en irritatie)
* haaruitval
* huiduitslag en jeukende huid
* slaapproblemen
* depressie
* gevoel van zwakte
* botbreuken
* vervelend gevoel op de borst.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

* nierinfectie
* kanker, waaronder huidkanker en goedaardige tumoren of gezwellen, inclusief moedervlekken op de huid
* huidblaren
* ernstige infectie in het hele lichaam (sepsis), soms met lage bloeddruk (septische shock)
* psoriasis (waaronder op de handpalmen of voetzolen en/of in de vorm van blaasjes op de huid)
* laag aantal bloedplaatjes
* gecombineerd laag aantal bloedplaatjes, rode bloedcellen en witte bloedcellen
* schildklieraandoeningen
* verhoogde bloedsuikerspiegels
* verhoogde cholesterolspiegels in het bloed
* evenwichtsstoornissen
* problemen met zien
* ontstoken oog (conjunctivitis)
* oogallergie
* gevoel van een onregelmatige hartslag
* vernauwing van de bloedvaten in het hart
* bloedstolsels
* blozen, roodheid van het gezicht
* verstopping
* chronische ontstekingsaandoening van de longen
* zuurbranden
* galstenen
* leveraandoeningen
* borstaandoeningen
* menstruatiestoornissen.

Zelden optredende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

* falende aanmaak van bloedcellen door het beenmerg
* ernstig verlaagd aantal witte bloedcellen
* infectie van de gewrichten of het omliggende weefsel
* afgenomen genezing
* ontsteking van de bloedvaten in inwendige organen
* leukemie
* melanoom (een type huidkanker)
* Merkelcelcarcinoom (een type huidkanker)
* lichenoïde reacties (jeukende paarsrode huiduitslag en/of draadvormige grijswitte strepen op slijmvliezen)
* schilferige, vervellende huid
* immuunsysteemaandoeningen die de longen, huid en lymfeklieren kunnen aantasten (meestal in de vorm van de ziekte sarcoïdose)
* pijn en verkleuring van de vingers of tenen
* smaakstoornissen
* blaasaandoeningen
* nieraandoeningen
* ontsteking van de bloedvaten in uw huid die uitslag veroorzaakt.

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is:

* een zeldzame vorm van bloedkanker die meestal jonge mensen treft (hepatosplenisch T-cellymfoom)
* Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade.
* verergeren van een aandoening die dermatomyositis heet (dit uit zich als huiduitslag samen met spierzwakte).

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

* Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
* Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na ‘EXP’. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
* Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
* De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
* Dit geneesmiddel kan ook maximaal 30 aaneengesloten dagen buiten de koelkast worden bewaard bij een temperatuur tot maximaal 25 °C. Dit mag dan niet langer zijn dan de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum die op het doosje staat. Schrijf de nieuwe houdbaarheidsdatum op het doosje met dag/maand/jaar (dit mag niet langer zijn dan 30 dagen nadat het geneesmiddel uit de koelkast is gehaald). Zet het geneesmiddel niet terug in de koelkast nadat het op kamertemperatuur is geweest. Gooi dit geneesmiddel weg als het niet is gebruikt op de nieuwe of oorspronkelijke houdbaarheidsdatum, afhankelijk van welke eerder is.
* Gebruik dit geneesmiddel niet als de oplossing geen kleurloze tot lichtgele kleur heeft, troebel is, of zichtbare vreemde deeltjes bevat.
* Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

**6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

* De werkzame stof in dit middel is golimumab. Een 0,45 ml voorgevulde pen bevat 45 mg golimumab. 1 ml bevat 100 mg golimumab.
* De andere stoffen in dit middel zijn sorbitol (E420), histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80 en water voor injecties. Voor meer informatie over sorbitol (E420), zie rubriek 2.

**Hoe ziet Simponi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Simponi wordt geleverd als oplossing voor injectie in een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik, VarioJect. Simponi is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 voorgevulde pen.

De oplossing is helder tot licht opalescent (met een parelmoerachtige glans), kleurloos tot lichtgeel, en kan een aantal kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten. Gebruik Simponi niet als de oplossing verkleurd of troebel is of zichtbare deeltjes bevat die niet in de oplossing thuishoren.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

**Fabrikant**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Janssen-Cilag NV  Tel/Tél: +32 14 64 94 11  janssen@jacbe.jnj.com | **Lietuva**  UAB "JOHNSON & JOHNSON"  Tel: +370 5 278 68 88  lt@its.jnj.com |
| **България**  „Джонсън & Джонсън България” ЕООД  Тел.: +359 2 489 94 00  jjsafety@its.jnj.com | **Luxembourg/Luxemburg**  Janssen-Cilag NV  Tél/Tel: +32 14 64 94 11  janssen@jacbe.jnj.com |
| **Česká republika**  Janssen-Cilag s.r.o.  Tel: +420 227 012 227 | **Magyarország**  Janssen-Cilag Kft.  Tel.: +36 1 884 2858  janssenhu@its.jnj.com |
| **Danmark**  Janssen-Cilag A/S  Tlf.: +45 4594 8282  jacdk@its.jnj.com | **Malta**  AM MANGION LTD  Tel: +356 2397 6000 |
| **Deutschland**  Janssen-Cilag GmbH  Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  jancil@its.jnj.com | **Nederland**  Janssen-Cilag B.V.  Tel: +31 76 711 1111  janssen@jacnl.jnj.com |
| **Eesti**  UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  Tel: +372 617 7410  ee@its.jnj.com | **Norge**  Janssen-Cilag AS  Tlf: +47 24 12 65 00  jacno@its.jnj.com |
| **Ελλάδα**  Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  Tηλ: +30 210 80 90 000 | **Österreich**  Janssen-Cilag Pharma GmbH  Tel: +43 1 610 300 |
| **España**  Janssen-Cilag, S.A.  Tel: +34 91 722 81 00  contacto@its.jnj.com | **Polska**  Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 237 60 00 |
| **France**  Janssen-Cilag  Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  medisource@its.jnj.com | **Portugal**  Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  Tel: +351 214 368 600 |
| **Hrvatska**  Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  Tel: +385 1 6610 700  jjsafety@JNJCR.JNJ.com | **România**  Johnson & Johnson România SRL  Tel: +40 21 207 1800 |
| **Ireland**  Janssen Sciences Ireland UC  Tel: 1 800 709 122  medinfo@its.jnj.com | **Slovenija**  Johnson & Johnson d.o.o.  Tel: +386 1 401 18 00  JNJ-SI-safety@its.jnj.com |
| **Ísland**  Janssen-Cilag AB  c/o Vistor ehf.  Sími: +354 535 7000  janssen@vistor.is | **Slovenská republika**  Johnson & Johnson, s.r.o.  Tel: +421 232 408 400 |
| **Italia**  Janssen-Cilag SpA  Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  janssenita@its.jnj.com | **Suomi/Finland**  Janssen-Cilag Oy  Puh/Tel: +358 207 531 300  jacfi@its.jnj.com |
| **Κύπρος**  Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  Τηλ: +357 22 207 700 | **Sverige**  Janssen-Cilag AB  Tfn: +46 8 626 50 00  jacse@its.jnj.com |
| **Latvija**  UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  Tel: +371 678 93561  lv@its.jnj.com |  |

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

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

**Instructies voor gebruik**

**Simponi 45 mg/0,45 ml**

oplossing voor injectie in een voorgevulde pen, VarioJect

Voor pediatrisch gebruik

**VOOR EENMALIG GEBRUIK**



**Ken uw dosis**

Gebruik de ruimte hierboven om uw voorgeschreven dosis te noteren.

Vraag bij twijfel bij uw arts na wat uw dosis is.

**Belangrijk**

Als uw arts beslist dat u of een verzorger in staat bent/is om uw injecties met Simponi thuis te geven, moet u worden geleerd hoe Simponi op de juiste manier moet worden voorbereid en geïnjecteerd.

Lees deze instructies voor gebruik voordat u de voorgevulde pen met Simponi gebruikt, en elke keer als u een nieuwe voorgevulde pen krijgt. Er kan nieuwe informatie zijn.

Lees ook zorgvuldig de ‘Bijsluiter: informatie voor de gebruiker’ voordat u begint met uw injectie. Deze instructies zijn geen vervanging voor overleg met uw arts over uw medische aandoening of uw behandeling.

Als u nog niet geleerd heeft hoe u moet injecteren, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

** Informatie over bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Dit geneesmiddel kan maximaal 30 aaneengesloten dagen bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C) worden bewaard. Dit mag dan niet langer zijn dan de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum. Schrijf de nieuwe houdbaarheidsdatum op de achterkant van het doosje met dag/maand/jaar (niet langer dan 30 dagen nadat het geneesmiddel uit de koelkast is gehaald). Zet het geneesmiddel niet terug in de koelkast nadat het op kamertemperatuur is geweest.

**Houd de voorgevulde pen met Simponi en alle geneesmiddelen buiten het zicht en bereik van kinderen.**

**Overzicht**

De voorgevulde pen is een **handmatige** injectiepen waarmee u een specifieke, voorgeschreven dosis kunt instellen. 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.

Voordat u deze voorgevulde pen begint te gebruiken, moet u weten hoe u:

* luchtbellen moet verwijderen
* de voorgeschreven dosis moet instellen
* **de zuiger handmatig moet indrukken** om te injecteren, zoals bij een spuit

De voorgevulde pen mag slechts eenmaal worden gebruikt. Gooi de voorgevulde pen na gebruik weg.

**Probeer geen** overgebleven geneesmiddel in de voorgevulde pen te gebruiken.

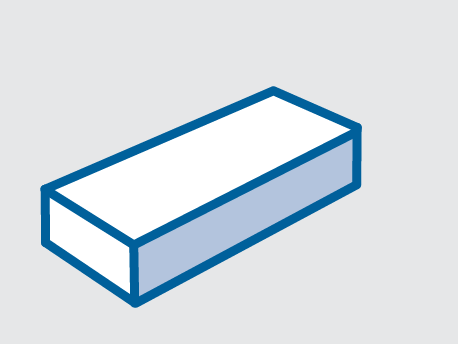
**Deel** de voorgevulde pen **niet** met iemand anders.

**Niet** schudden.

**Hulp nodig?**

Neem bij eventuele vragen contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker. Raadpleeg voor verdere hulp de bijsluiter voor contactinformatie over uw plaatselijke vertegenwoordiger.

**Plan vooruit**



**Inspecteer de doos**

**Controleer de vervaldatum (‘EXP’)** die op de achterzijde van de doos geprint of geschreven is.

**Niet gebruiken** als de vervaldatum is overschreden.

**Niet** injecteren als de perforatie op de doos gebroken is. Neem contact op met uw arts of apotheker voor een nieuwe voorgevulde pen.



**Neem de voorgevulde pen uit de doos.**

Laat de voorgevulde pen **gedurende ten minste 30 minuten op kamertemperatuur** komen, buiten het zicht en bereik van kinderen.

**Niet** op een andere manier opwarmen.

**U heeft deze benodigdheden nodig:**

* **1 alcoholdoekje**
* **1 watje** of **gaasje**
* **1 hechtpleister**
* **1 naaldcontainer (zie stap 3)**

**Uw voorgevulde pen in één oogopslag**

**Dop\***

**Niet** verwijderen voordat het aangegeven wordt.

**Oranje**

**naald**

**bescherming**

**BELANGRIJK**:

Duw **niet** op de oranje naaldbescherming vóór de injectie. Deze zal sluiten en dan krijgt u de dosis niet.

Haal de voorgevulde pen tijdens de injectie **niet** van de huid af door deze op te tillen. De oranje naaldbescherming zal sluiten en dan krijgt u de volledige dosis niet.

**Inkeping voor**

**dosiskeuze**

**Zuiger**

**Tip**

Dunne

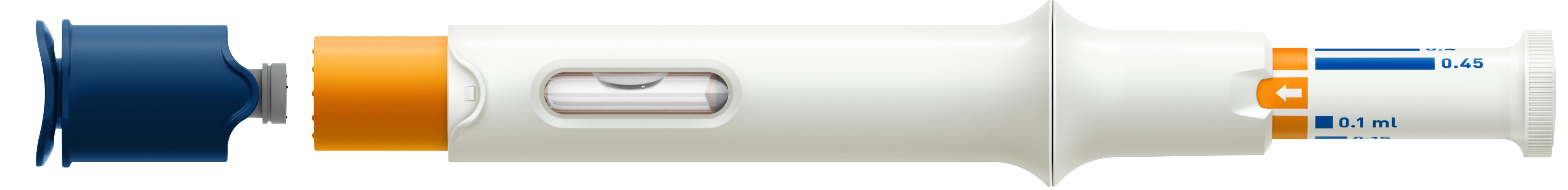
verborgen

naald

**Kijkvenster**

**Oranje**

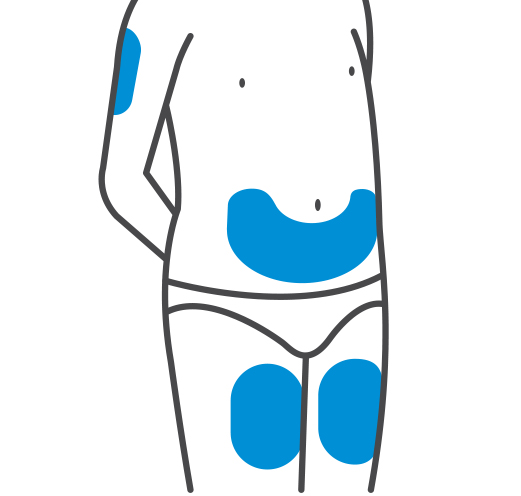
**vulstreep**



**Dosislijnen**

\*VERSTIKKINGSGEVAAR! Buiten het bereik van kinderen houden.

**1. Voorbereiden voor uw injectie**



**Een injectieplaats kiezen**

Kies uit de volgende gebieden voor uw injectie:

* **Voorzijde van de dijen** (aanbevolen)
* Onderbuik

Gebruik **niet** het gebied van 5 cm rond uw navel.

* Achterzijde van de bovenarmen (als een verzorger u de injectie geeft)

Kies voor elke injectie een andere plaats binnen het gebied van uw voorkeur.

**Niet** injecteren in huid die gevoelig is, blauwe plekken vertoont, rood, schilferig of verhard is of waar littekens zitten.

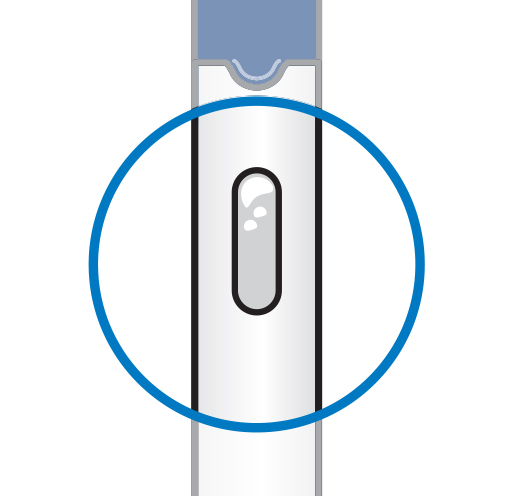


**De injectieplaats reinigen**

Was uw handen goed met zeep en warm water.

Reinig uw gekozen injectieplaats met een alcoholdoekje en laat de huid drogen.

Raak de injectieplaats na het reinigen **niet** aan en droog de huid **niet** door te blazen of lucht toe te wuiven.

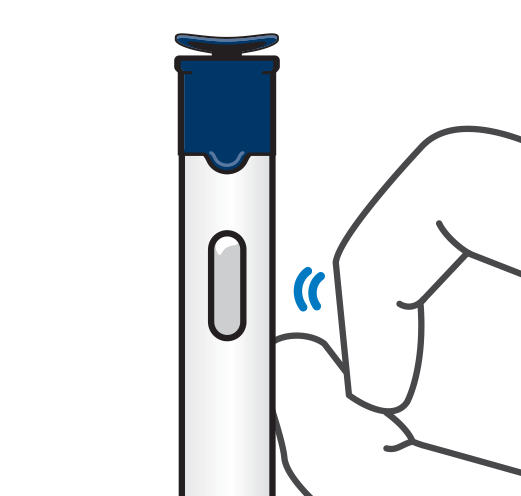


**Inspecteren van de vloeistof**

Neem de voorgevulde pen uit de doos.

Controleer de vloeistof in het kijkvenster. De vloeistof moet helder tot licht opalescent (met een parelmoerachtige glans) zijn en kleurloos tot lichtgeel, en kan een aantal kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten. U kunt ook een of meer luchtbellen zien. Dit is normaal.

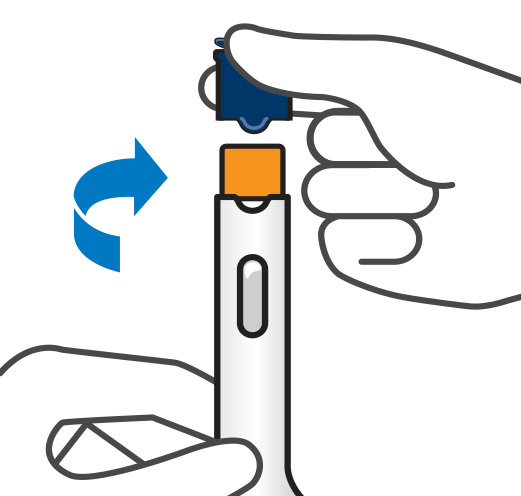
**Niet** injecteren als de vloeistof de verkeerde kleur heeft, troebel is of grote deeltjes bevat. Neem bij twijfel contact op met uw arts of apotheker voor een nieuwe voorgevulde pen.



**De luchtbellen naar boven tikken**

Houd de voorgevulde pen rechtop met de blauwe dop omhoog gericht.

Tik zachtjes met uw vinger tegen de voorgevulde pen naast het kijkvenster. Hierdoor gaan de luchtbellen naar boven.



**Verwijderen van de dop**

Blijf de voorgevulde pen rechtop houden, vervolgens de dop eerst draaien en dan trekken om de dop te verwijderen.

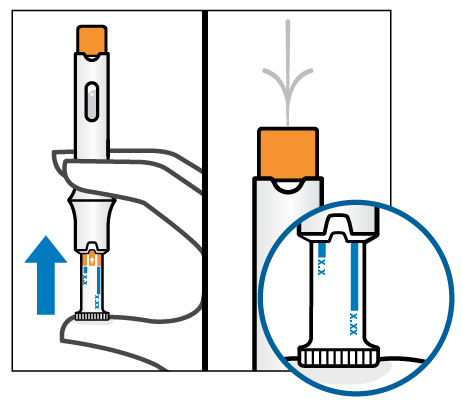
**BELANGRIJK:** Duw **niet** op de oranje naaldbescherming vóór de injectie. Deze zal sluiten en dan krijgt u de dosis niet.

**Injecteer binnen 5 minuten na het verwijderen van de dop.**

Zet de dop **niet** terug, hierdoor kan de verborgen naald beschadigd raken.

Gebruik de voorgevulde pen **niet** als deze gevallen is terwijl de dop er niet op zat.

Neem contact op met uw arts of apotheker voor een nieuwe voorgevulde pen.



**Oranje**

**vul-**

**streep**

**NA**

**Luchtbellen verwijderen\***

Blijf de voorgevulde pen rechtop houden.

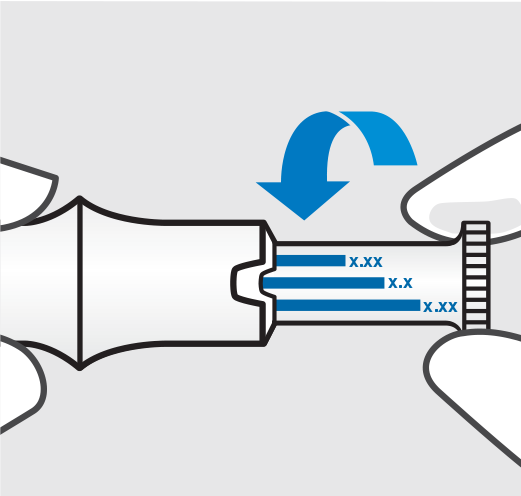
Duw de zuiger zachtjes omhoog met uw duim totdat deze stopt. Er zal wat vloeistof naar buiten spuiten. Dit is normaal.

**De oranje vulstreep zal verdwijnen.**

*\*Het verwijderen van luchtbellen zorgt ervoor dat de juiste dosis wordt gegeven.*

*Nadat u de luchtbellen heeft verwijderd, kunt u een lijn in het kijkvenster zien. Dit is normaal.*

**2. Simponi injecteren met de voorgevulde pen**



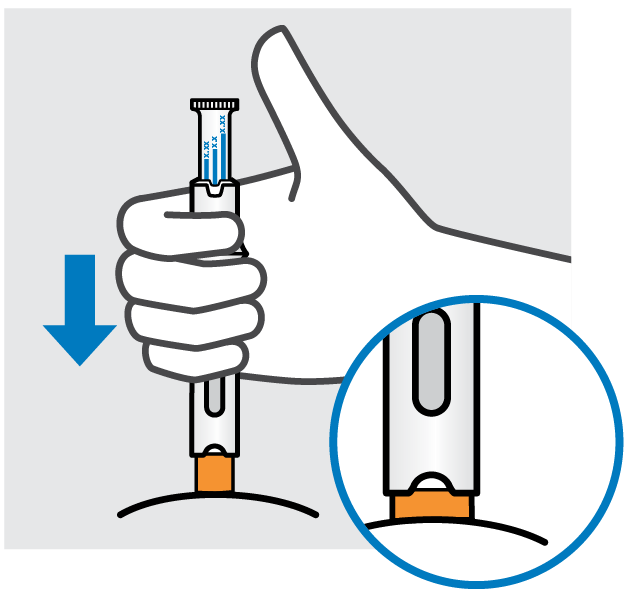
**Inkeping voor dosiskeuze**

**De voorgeschreven dosis instellen**

Draai de zuiger totdat de dosislijn voor uw voorgeschreven dosis zich ter hoogte van de inkeping voor de dosiskeuze bevindt. De voorgevulde pen is nu klaar voor gebruik.

**Dosiskeuzes:**

|  |
| --- |
| 1 ml |
| 0,15 ml |
| 0,2 ml |
| 0,25 ml |
| 0,3 ml |
| 0,35 ml |
| 0,4 ml |
| 0,45 ml |



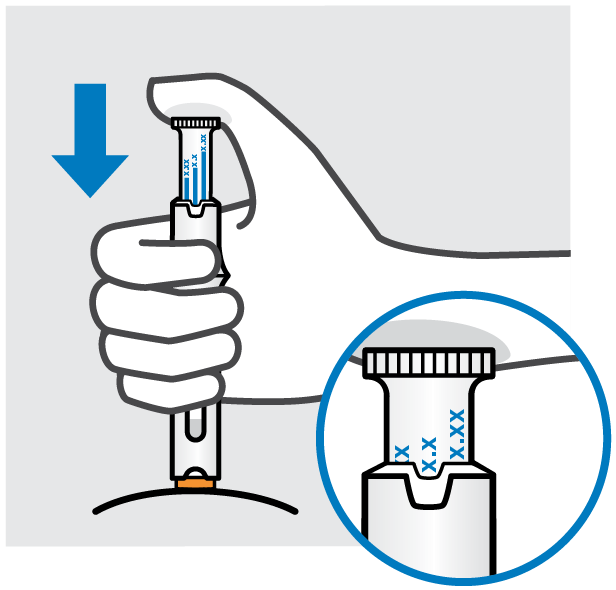
**NA**

**Breng de naald in en houd hem op zijn plaats**

**BELANGRIJK:** Haal de voorgevulde pen tijdens de injectie **niet** van de huid af door deze op te tillen. De oranje naaldbescherming zal sluiten en dan krijgt u de volledige dosis niet.

**Niet** op de zuiger duwen terwijl u de naald inbrengt.

Duw en houd de tip van de voorgevulde pen tegen de huid zodat de oranje naaldbescherming omhoog gaat totdat deze stopt. Een gedeelte van de oranje naaldbescherming blijft zichtbaar.



**NA**

**Simponi injecteren**

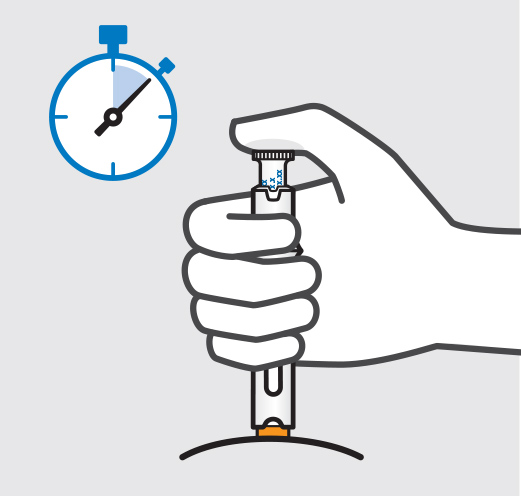
Blijf de voorgevulde pen tegen de huid duwen.

Duw de zuiger zachtjes in totdat deze stopt.

**Als er een kleine dosis is ingesteld, zal de zuiger maar over een kleine afstand bewegen.**

De dosis die u heeft toegediend, kan worden bevestigd door de inkeping voor dosiskeuze te bekijken.

Haal de voorgevulde pen nog **niet** van de huid af.



**Blijven vasthouden, dan optillen**

Blijf de voorgevulde pen ongeveer 5 seconden tegen de huid duwen.

Het is normaal dat u nog wat geneesmiddel in het kijkvenster ziet.

Haal de voorgevulde pen van de huid af.

De oranje naaldbescherming zal uitschuiven en sluiten.

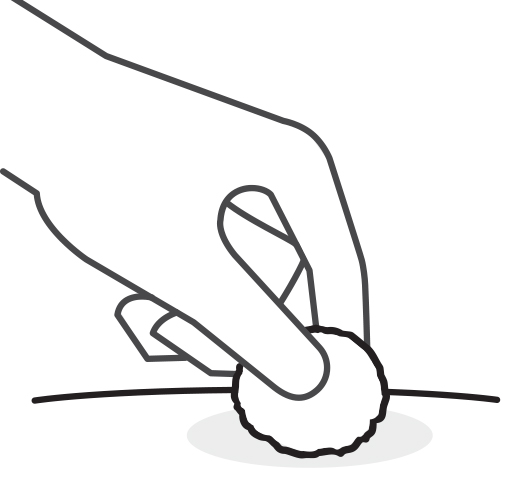
**3. Na uw injectie**



**Gooi de voorgevulde pen weg**

Plaats uw gebruikte voorgevulde pen meteen na gebruik in een naaldcontainer.

Als de naaldcontainer vol zit, zorg ervoor dat u deze weggooit volgens de instructies van uw arts of verpleegkundige.



**De injectieplaats controleren**

Op de injectieplaats kan een kleine hoeveelheid bloed of vloeistof zijn achtergebleven.

Oefen druk uit op uw huid met een watje of gaasje totdat het bloeden stopt.

Wrijf **niet** over de injectieplaats.

Bedek de injectieplaats indien nodig met een pleister. Uw injectie is nu klaar!

**Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Simponi 50 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen**

golimumab

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

* Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
* Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
* Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
* Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Uw arts zal u ook een herinneringskaart voor de patiënt geven, waarop belangrijke veiligheidsinformatie staat waar u voorafgaand aan en tijdens uw behandeling met Simponi van op de hoogte moet zijn.

**Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Simponi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

3. Hoe gebruikt u dit middel?

4. Mogelijke bijwerkingen

5. Hoe bewaart u dit middel?

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

**1. Wat is Simponi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Simponi bevat de werkzame stof golimumab.

Simponi behoort tot een groep geneesmiddelen met de naam ‘TNF‑blokkers’. Simponi wordt gebruikt **bij volwassenen** voor de behandeling van de volgende ontstekingsziekten:

* reumatoïde artritis
* artritis psoriatica
* axiale spondyloartritis, waaronder spondylitis ankylosans (ziekte van Bechterew) en niet-radiografische axiale spondyloartritis
* colitis ulcerosa.

**Bij kinderen** van 2 jaar of ouder wordt Simponi gebruikt voor de behandeling van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis.

De werking van Simponi berust op het blokkeren van de werking van een eiwit dat ‘tumornecrosefactor‑alfa’ (TNFα) wordt genoemd. Dit eiwit speelt een rol bij de ontstekingsprocessen in het lichaam, en door dit eiwit te blokkeren kan de ontstekingsactiviteit in uw lichaam worden verminderd.

**Reumatoïde artritis**

Reumatoïde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten. Wanneer u actieve reumatoïde artritis heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u op deze geneesmiddelen onvoldoende reageert, kunt u Simponi krijgen, dat u samen met methotrexaat, een ander geneesmiddel, zult gebruiken om:

* de klachten en verschijnselen van uw aandoening te doen afnemen
* beschadiging van uw botten en gewrichten te vertragen
* uw lichamelijk functioneren te verbeteren.

**Artritis psoriatica**

Artritis psoriatica is een ontstekingsziekte van de gewrichten, die gewoonlijk gepaard gaat met psoriasis, een ontstekingsaandoening van de huid. Als u aan actieve artritis psoriatica lijdt, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u op deze geneesmiddelen onvoldoende reageert, kunt u Simponi krijgen om:

* de klachten en verschijnselen van uw aandoening te doen afnemen
* de schade aan uw botten en gewrichten te vertragen
* uw lichamelijk functioneren te verbeteren.

**Spondylitis ankylosans en niet-radiografische axiale spondyloartritis**

Spondylitis ankylosans en niet-radiografische axiale spondyloartritis zijn ontstekingsziekten van de ruggengraat. Als u aan spondylitis ankylosans of niet-radiografische axiale spondyloartritis lijdt, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u op deze geneesmiddelen onvoldoende reageert, kunt u Simponi krijgen om:

* de klachten en verschijnselen van uw aandoening te doen afnemen
* uw lichamelijk functioneren te verbeteren.

**Colitis ulcerosa**

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de darmen. Wanneer u colitis ulcerosa heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u niet voldoende op deze geneesmiddelen reageert, krijgt u Simponi toegediend om uw ziekte te behandelen.

**Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis**

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis is een ontstekingsziekte die gewrichtspijn en -zwelling veroorzaakt bij kinderen. Als u polyarticulaire juveniele idiopathische artritis heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u onvoldoende op deze geneesmiddelen reageert, zult u Simponi krijgen in combinatie met methotrexaat om de ziekte te behandelen.

**2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

* U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
* U heeft tuberculose (tbc) of een andere ernstige infectie.
* U heeft matig of ernstig hartfalen.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan voordat u Simponi gaat gebruiken contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Infecties

Vertel het direct aan uw arts als u tijdens of na uw behandeling met Simponi verschijnselen van infectie krijgt of deze al heeft. Tot de verschijnselen van infectie behoren koorts, hoest, kortademigheid, griepachtige verschijnselen, diarree, wonden, gebitsproblemen of een branderig gevoel bij het plassen.

* Tijdens het gebruik van Simponi kunt u sneller een infectie oplopen.
* Het is mogelijk dat infecties zich sneller ontwikkelen of ernstiger zijn. Daarnaast is het mogelijk dat eerder doorgemaakte infecties terugkeren.

*Tuberculose (tbc)*

Vertel het direct aan uw arts als u tijdens of na uw behandeling verschijnselen van tbc krijgt. Tot de verschijnselen van tbc behoren aanhoudende hoest, gewichtsverlies, vermoeidheid, koorts of nachtelijk zweten.

* Er zijn gevallen van tbc gemeld onder patiënten die met Simponi werden behandeld, in zeldzame gevallen zelfs bij patiënten die behandeld zijn met geneesmiddelen tegen tbc. Uw arts zal u testen op tbc. Uw arts zal deze tests vermelden op uw herinneringskaart.
* Het is zeer belangrijk dat u het uw arts laat weten als u ooit tbc heeft gehad of direct contact heeft gehad met iemand die tbc heeft of heeft gehad.
* Als uw arts meent dat er bij u een risico op tbc bestaat, kunt u voorafgaand aan uw behandeling met Simponi behandeld worden met geneesmiddelen tegen tbc.

*Hepatitis B‑virus (HBV)*

* Vertel het uw arts als u drager bent van HBV of HBV heeft of heeft gehad voordat u Simponi toegediend krijgt.
* Vertel het uw arts als u denkt een verhoogd risico te hebben op besmetting met HBV.
* Uw arts moet u op HBV testen.
* Bij patiënten die drager zijn van HBV kan behandeling met TNF‑blokkers als Simponi leiden tot reactivering van HBV, wat in sommige gevallen levensbedreigend kan zijn.

*Invasieve schimmelinfecties*

Vertel het direct aan uw arts als u gewoond of gereisd heeft in een gebied waar vaak infecties voorkomen die veroorzaakt worden door een specifiek type schimmels dat de longen of andere delen van het lichaam kan aantasten (genoemd histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose). Vraag het uw arts als u niet zeker weet of deze infecties voorkomen in een gebied waar u gewoond of gereisd heeft.

Kanker en lymfoom

Vertel het uw arts voordat u Simponi gaat gebruiken als er bij u ooit lymfoom (een vorm van bloedkanker) of een andere vorm van kanker is vastgesteld.

* Bij gebruik van Simponi of andere TNF‑blokkers kunt u een grotere kans hebben op het krijgen van lymfoom of andere vormen van kanker.
* Bij patiënten die al gedurende langere tijd lijden aan ernstige reumatoïde artritis en andere ontstekingsziekten kan de kans op het krijgen van lymfoom groter dan gemiddeld zijn.
* Bij kinderen en tieners die TNF‑blokkers kregen zijn er gevallen geweest van kanker, waaronder zeldzame types. Soms leidde dit tot de dood.
* In zeldzame gevallen is er een specifiek en ernstig type kanker, genaamd hepatosplenisch T‑cellymfoom, aangetroffen bij patiënten die andere TNF‑blokkers gebruikten. De meeste van deze patiënten waren jongens tot 18 jaar of jongvolwassen mannen. Dit type kanker was meestal dodelijk. Bijna al deze patiënten gebruikten ook geneesmiddelen die bekend zijn als azathioprine en 6‑mercaptopurine. Vertel het uw arts als u azathioprine of 6‑mercaptopurine gebruikt samen met Simponi.
* Patiënten met ernstig aanhoudend astma, chronische obstructieve longziekte (COPD) of die veel roken, kunnen bij behandeling met Simponi een vergrote kans op kanker hebben. Als u ernstig aanhoudend astma of COPD heeft of als u veel rookt, moet u met uw arts bespreken of behandeling met een TNF‑blokker wel geschikt voor u is.
* Sommige patiënten die behandeld zijn met golimumab ontwikkelden bepaalde soorten van huidkanker. Als er veranderingen van de huid of ongewone celgroei op de huid optreedt, tijdens of na de therapie, vertel het uw arts.

Hartfalen

Vertel het direct aan uw arts als u nieuwe verschijnselen van hartfalen krijgt of als uw verschijnselen verergeren. Verschijnselen van hartfalen omvatten kortademigheid of zwelling van de voeten.

* Bij patiënten die TNF‑blokkers gebruikten, waaronder Simponi, is melding gemaakt van nieuw optredend of verergering van congestief hartfalen. Enkele van deze patiënten overleden.
* Als u lijdt aan licht hartfalen en met Simponi wordt behandeld, moet uw arts u nauwlettend controleren.

Zenuwstelselaandoening

Vertel het direct aan uw arts als er bij u ooit een demyeliniserende aandoening (aandoening gepaard gaande met zenuwbeschadiging) zoals multipele sclerose is vastgesteld of als u verschijnselen van dit type aandoening krijgt. De verschijnselen kunnen bestaan uit veranderingen in uw gezichtsvermogen, zwakte in uw armen of benen en gevoelloosheid of tintelingen in een deel van uw lichaam. Uw arts zal bepalen of u Simponi mag gebruiken.

Operaties of tandheelkundige ingrepen

* Vertel het uw arts als u een operatie of tandheelkundige ingreep moet ondergaan.
* Vertel het uw chirurg of tandarts die de ingreep uitvoert dat u een behandeling met Simponi ondergaat door hem of haar uw herinneringskaart te tonen.

Auto‑immuunziekte

Vertel het uw arts als u verschijnselen krijgt van een aandoening met de naam lupus. De verschijnselen omvatten aanhoudende huiduitslag, koorts, gewrichtspijn en vermoeidheid.

* In zeldzame gevallen hebben patiënten die met TNF‑blokkers behandeld werden lupus gekregen.

Bloedziekte

Bij sommige patiënten kan het zo zijn dat het lichaam niet genoeg bloedcellen maakt om het lichaam te helpen vechten tegen infecties of bloedingen te stoppen. Als er bij u koorts optreedt die niet verdwijnt, er makkelijk blauwe plekken of bloedingen optreden, of als u erg bleek ziet, moet u direct uw arts bellen. Uw arts kan besluiten om de behandeling te stoppen.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan voordat u Simponi gaat gebruiken contact op met uw arts of apotheker.

Vaccinaties

Vertel het uw arts als u een vaccinatie heeft gekregen of moet krijgen.

* Tijdens uw behandeling met Simponi mag u niet gevaccineerd worden met bepaalde (levende) vaccins.
* Bepaalde vaccinaties kunnen infecties veroorzaken. Als u Simponi heeft gekregen terwijl u zwanger was, kan uw baby tot ongeveer 6 maanden na de laatste dosis die u kreeg tijdens de zwangerschap een verhoogd risico hebben op het krijgen van zo'n infectie. Het is belangrijk dat u de arts van uw baby en ander medisch personeel informeert over uw Simponi‑gebruik zodat zij kunnen besluiten wanneer uw baby een vaccin moet krijgen.

Overleg met de arts van uw kind over vaccinaties voor uw kind. Als het mogelijk is, moet uw kind alle benodigde vaccinaties gekregen hebben voordat de behandeling met Simponi gestart wordt.

Behandeling met micro‑organismen

Bespreek het met uw arts als u kort geleden een behandeling met micro‑organismen (zoals bacteriën) heeft gehad of als er een behandeling is afgesproken (zoals de toediening van BCG in de blaas bij de behandeling van (blaas)kanker).

Allergische reacties

Informeer onmiddellijk uw arts als u verschijnselen ontwikkelt van een allergische reactie (overgevoeligheid) na uw behandeling met Simponi. Verschijnselen van een allergische reactie kunnen zijn zwelling van het gezicht, lippen, mond of keel, wat moeilijkheden met slikken of ademen kan veroorzaken, huiduitslag, galbulten (netelroos), zwelling van de handen, voeten of enkels.

* Sommige van deze reacties kunnen ernstig zijn, of in zeldzame gevallen levensbedreigend.
* Sommige van deze reacties traden op na de eerste toediening van Simponi.

**Kinderen**

Simponi wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 2 jaar met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, omdat het in deze groep niet is onderzocht.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

* Gebruikt u naast Simponi nog andere geneesmiddelen, waaronder andere geneesmiddelen voor de behandeling van reumatoïde artritis, polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylosans, niet-radiografische axiale spondyloartritis of colitis ulcerosa, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.
* U mag Simponi niet gelijktijdig gebruiken met geneesmiddelen die de werkzame stoffen anakinra of abatacept bevatten. Dit zijn geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van reumatische aandoeningen.
* Vertel het uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt die uw immuunsysteem beïnvloeden.
* Bepaalde (levende) vaccinaties mag u niet krijgen als u Simponi gebruikt.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan voordat u Simponi gaat gebruiken contact op met uw arts of apotheker.

**Zwangerschap en borstvoeding**

Raadpleeg uw arts voordat u Simponi gaat gebruiken als:

* u zwanger bent of tijdens de behandeling met Simponi zwanger wilt worden. U mag niet zwanger worden als u dit medicijn gebruikt. Het is niet zeker of dit medicijn veilig is voor de baby in uw buik. Gebruik tijdens uw behandeling en tot minimaal 6 maanden na uw laatste Simponi-injectie altijd een middel om niet zwanger te worden. Bent u toch zwanger geworden? Ga dan direct naar uw dokter. Alleen als Simponi voor u noodzakelijk is, mag u dit medicijn gebruiken als u zwanger bent.
* u mag pas minimaal 6 maanden na uw laatste behandeling met Simponi beginnen met het geven van borstvoeding. Als u Simponi zult gaan gebruiken, moet u stoppen met het geven van borstvoeding.
* u Simponi heeft ontvangen tijdens uw zwangerschap. Uw baby kan dan een verhoogd risico hebben op een infectie. Het is belangrijk dat u de arts van uw baby en ander medisch personeel informeert over uw Simponi‑gebruik vóórdat de baby een vaccin krijgt (voor meer informatie zie de rubriek over vaccinatie).

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Simponi heeft enige invloed op uw rijvaardigheid en op het vermogen om gereedschap of machines te gebruiken. Na toediening van Simponi kunt u echter last krijgen van duizeligheid. Als dit gebeurt, mag u geen voertuig besturen en geen gereedschap of machines gebruiken.

**Simponi bevat latex en sorbitol**

Overgevoeligheid voor latex

Een onderdeel van de voorgevulde pen, namelijk de naaldbescherming, bevat latex. Aangezien latex ernstige allergische reacties kan veroorzaken, moet u voordat u Simponi gaat gebruiken met uw arts overleggen als u of uw verzorger een latexallergie heeft.

Sorbitolintolerantie

Dit geneesmiddel bevat 20,5 mg sorbitol (E420) in elke voorgevulde pen.

**3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Hoeveel Simponi wordt er gegeven?**

Reumatoïde artritis, artritis psoriatica en axiale spondyloartritis, waaronder spondylitis ankylosans en niet-radiografische axiale spondyloartritis:

* De aanbevolen dosering is 50 mg (de inhoud van 1 voorgevulde pen), eenmaal per maand en op steeds dezelfde dag van de maand toe te dienen.
* Overleg met uw arts voordat u uw vierde dosis toedient. Uw arts zal bepalen of u uw behandeling met Simponi moet voortzetten.
* Als u meer dan 100 kg weegt, kan de dosering worden verhoogd tot 100 mg (de inhoud van 2 voorgevulde pennen), eenmaal per maand en op steeds dezelfde dag van de maand toe te dienen.

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen van 2 jaar of ouder:

* Voor patiënten die ten minste 40 kg wegen is de aanbevolen dosering 50 mg, eenmaal per maand op steeds dezelfde dag van de maand toe te dienen. Voor patiënten die minder dan 40 kg wegen, is een 45 mg/0,45 ml voorgevulde pen beschikbaar. Uw arts zal u vertellen wat de juiste dosis is om te gebruiken.
* Overleg met uw arts voordat u uw vierde dosis krijgt. Uw arts zal bepalen of u de behandeling met Simponi moet voortzetten.

Colitis ulcerosa

* In de onderstaande tabel is te zien hoe dit geneesmiddel gewoonlijk wordt gebruikt.

|  |  |
| --- | --- |
| Inleidende behandeling | Een startdosis van 200 mg (de inhoud van 4 voorgevulde pennen) gevolgd door 100 mg (de inhoud van 2 voorgevulde pennen) 2 weken later. |
| Onderhoudsbehandeling | * Bij patiënten die minder dan 80 kg wegen, 50 mg (de inhoud van 1 voorgevulde pen) 4 weken na uw laatste behandeling, daarna iedere 4 weken. Uw arts kan besluiten om 100 mg (de inhoud van 2 voorgevulde pennen) voor te schrijven, afhankelijk van hoe goed Simponi bij u werkt. * Bij patiënten die 80 kg of meer wegen, 100 mg (de inhoud van 2 voorgevulde pennen) 4 weken na uw laatste behandeling, daarna iedere 4 weken. |

**Hoe wordt Simponi gegeven?**

* Simponi wordt toegediend via een onderhuidse (subcutane) injectie.
* Bij aanvang van de behandeling kan Simponi worden geïnjecteerd door uw arts of verpleegkundige. U en uw arts kunnen echter ook besluiten dat u Simponi zelf kunt gaan injecteren. In dat geval zult u uitleg krijgen over hoe u de Simponi‑injecties zelf moet toedienen.

Als u vragen heeft over het injecteren van het geneesmiddel bij uzelf, raadpleeg dan uw arts. Aan het einde van deze bijsluiter staan uitgebreide ‘Instructies voor gebruik’.

**Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Vertel het direct aan uw arts of apotheker als u te veel Simponi heeft gebruikt of toegediend heeft gekregen (ofwel door te veel te injecteren tijdens een enkel toedieningsmoment ofwel door te vaak een dosis toe te dienen). Neem altijd de buitenverpakking en deze bijsluiter mee, ook al is de verpakking leeg.

**Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u bent vergeten om Simponi op de geplande datum te injecteren, dien dan direct als u eraan denkt de vergeten dosis toe.

Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Wanneer moet u de volgende dosis injecteren:

* als u minder dan 2 weken te laat bent, injecteer de vergeten dosis dan direct nadat u er aan denkt en blijf het oorspronkelijke schema volgen.
* als u meer dan 2 weken te laat bent, injecteer de vergeten dosis dan direct nadat u er aan denkt en vraag uw arts of apotheker wanneer u de volgende dosis moet toedienen.

Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

**Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Als u overweegt om met Simponi te stoppen, raadpleeg dan eerst uw arts of apotheker.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

**4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bij sommige patiënten kunnen ernstige bijwerkingen optreden en kan behandeling noodzakelijk zijn. Het risico op bepaalde bijwerkingen is met de 100 mg dosis hoger dan met de 50 mg dosis. Bijwerkingen kunnen tot een aantal maanden na de laatste injectie optreden.

Waarschuw direct uw arts als een van de volgende ernstige bijwerkingen zich voordoet:

* **allergische reacties die ernstig, of in zeldzame gevallen, levensbedreigend kunnen zijn (zelden).** Verschijnselen van een allergische reactie zijn onder andere zwelling van het gezicht, de lippen, mond of keel waardoor het slikken of de ademhaling moeilijker kan worden, huiduitslag, galbulten (netelroos) of zwelling van de handen, voeten of enkels. Sommige van deze reacties traden op na de eerste toediening van Simponi.
* **ernstige infecties (waaronder tuberculose, bacteriële infecties waaronder ernstige bloedinfecties en longontsteking, ernstige schimmelinfecties en andere infecties bij verminderde afweer) (vaak).** Verschijnselen van een infectie zijn onder andere koorts, vermoeidheid, (aanhoudende) hoest, kortademigheid, griepachtige verschijnselen, gewichtsverlies, nachtelijk zweten, diarree, wonden, gebitsproblemen en een branderig gevoel bij het plassen.
* **reactivatie van hepatitis B‑virus (HBV) als u drager bent of als u hepatitis B heeft gehad (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere het geel worden van de huid en het oogwit, donkerbruine urine, pijn in de rechterkant van de buik, koorts, misselijkheid, braken en ernstige vermoeidheid.
* **zenuwstelselaandoening zoals multipele sclerose (zelden).** Verschijnselen van een zenuwstelselaandoening zijn onder andere veranderingen in uw gezichtsvermogen, zwakte in uw armen of benen, een verdoofd of tintelend gevoel in een deel van uw lichaam.
* **kanker van de lymfeklieren (lymfoom) (zelden).** Verschijnselen van lymfoom zijn onder andere gezwollen lymfeklieren, gewichtsverlies of koorts.
* **hartfalen (zelden).** Verschijnselen van hartfalen zijn onder andere kortademigheid of gezwollen voeten*.*
* **tekenen van immuunsysteemaandoeningen genaamd:**
  + **lupus (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere gewrichtspijn of uitslag op de wangen of armen die gevoelig is voor zonlicht.
  + **sarcoïdose (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere aanhoudende hoest, kortademigheid, pijn op de borst, koorts, gezwollen lymfeklieren, gewichtsverlies, huiduitslag en wazig zien.
* **ontsteking van kleine bloedvaten (vasculitis) (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere koorts, hoofdpijn, gewichtsverlies, nachtelijk zweten, huiduitslag en problemen met de zenuwen zoals een doof gevoel of tintelingen.
* **huidkanker (soms).** Verschijnselen van huidkanker zijn onder andere veranderingen in het uiterlijk van uw huid of gezwellen op uw huid.
* **bloedziekte (vaak).** Verschijnselen van bloedziekte zijn onder andere koorts die niet verdwijnt, blauwe plekken of bloedingen die makkelijk optreden, of erg bleek zien.
* **bloedkanker (leukemie) (zelden).** Verschijnselen van leukemie zijn onder andere koorts, vermoeidheid, vaak optreden van infecties, gemakkelijk blauwe plekken krijgen en nachtelijk zweten.

Waarschuw direct uw arts als een van bovenstaande verschijnselen zich voordoet.

**De volgende overige bijwerkingen zijn waargenomen bij gebruik van Simponi:**

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

* bovensteluchtweginfectie, keelpijn of heesheid, loopneus.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

* afwijkende leverfunctiewaarden (toename van leverenzymen), aangetoond met bloedonderzoek in opdracht van uw arts
* duizeligheid
* hoofdpijn
* verdoofd gevoel of tintelingen
* oppervlakkige schimmelinfecties
* abces
* bacteriële infecties (zoals cellulitis)
* laag aantal rode bloedcellen
* laag aantal witte bloedcellen
* positieve lupus bloedtest
* allergische reacties
* maag‑ en darmproblemen (spijsverteringsstoornis)
* maagpijn
* misselijkheid
* griep
* bronchitis
* bijholte-ontsteking
* koortslip
* hoge bloeddruk
* koorts
* astma, kortademigheid, piepen
* maag‑ en darmklachten waaronder ontsteking van de maag‑ en darmbekleding, die koorts kan veroorzaken
* pijn en zweren in de mond
* reacties op de injectieplaats (waaronder roodheid, verharding, pijn, bloeduitstorting, jeuk, tintelingen en irritatie)
* haaruitval
* huiduitslag en jeukende huid
* slaapproblemen
* depressie
* gevoel van zwakte
* botbreuken
* vervelend gevoel op de borst.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

* nierinfectie
* kanker, waaronder huidkanker en goedaardige tumoren of gezwellen, inclusief moedervlekken op de huid
* huidblaren
* ernstige infectie in het hele lichaam (sepsis), soms met lage bloeddruk (septische shock)
* psoriasis (waaronder op de handpalmen of voetzolen en/of in de vorm van blaasjes op de huid)
* laag aantal bloedplaatjes
* gecombineerd laag aantal bloedplaatjes, rode bloedcellen en witte bloedcellen
* schildklieraandoeningen
* verhoogde bloedsuikerspiegels
* verhoogde cholesterolspiegels in het bloed
* evenwichtsstoornissen
* problemen met zien
* ontstoken oog (conjunctivitis)
* oogallergie
* gevoel van een onregelmatige hartslag
* vernauwing van de bloedvaten in het hart
* bloedstolsels
* blozen, roodheid van het gezicht
* verstopping
* chronische ontstekingsaandoening van de longen
* zuurbranden
* galstenen
* leveraandoeningen
* borstaandoeningen
* menstruatiestoornissen.

Zelden optredende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

* falende aanmaak van bloedcellen door het beenmerg
* ernstig verlaagd aantal witte bloedcellen
* infectie van de gewrichten of het omliggende weefsel
* verstoorde wondgenezing
* ontsteking van de bloedvaten in inwendige organen
* leukemie
* melanoom (een type huidkanker)
* Merkelcelcarcinoom (een type huidkanker)
* lichenoïde reacties (jeukende paarsrode huiduitslag en/of draadvormige grijswitte strepen op slijmvliezen)
* schilferige, vervellende huid
* immuunsysteemaandoeningen die de longen, huid en lymfeklieren kunnen aantasten (meestal in de vorm van de ziekte sarcoïdose)
* pijn en verkleuring van de vingers of tenen
* smaakstoornissen
* blaasaandoeningen
* nieraandoeningen
* ontsteking van de bloedvaten in uw huid die uitslag veroorzaakt.

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is:

* een zeldzame vorm van bloedkanker die meestal jonge mensen treft (hepatosplenisch T‑cellymfoom)
* Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade.
* verergeren van een aandoening die dermatomyositis heet (dit uit zich als huiduitslag samen met spierzwakte).

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

* Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
* Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na ‘EXP’. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
* Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
* De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
* Dit geneesmiddel kan ook maximaal 30 aaneengesloten dagen buiten de koelkast worden bewaard bij een temperatuur tot maximaal 25 °C. Dit mag dan niet langer zijn dan de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum die op het doosje staat. Schrijf de nieuwe houdbaarheidsdatum op het doosje met dag/maand/jaar (dit mag niet langer zijn dan 30 dagen nadat het geneesmiddel uit de koelkast is gehaald). Zet het geneesmiddel niet terug in de koelkast nadat het op kamertemperatuur is geweest. Gooi dit geneesmiddel weg als het niet is gebruikt op de nieuwe of oorspronkelijke houdbaarheidsdatum, afhankelijk van welke eerder is.
* Gebruik dit geneesmiddel niet als de oplossing geen kleurloze tot lichtgele kleur heeft, troebel is, of zichtbare vreemde deeltjes bevat.
* Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

**6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is golimumab. Een 0,5 ml voorgevulde pen bevat 50 mg golimumab.

De andere stoffen in dit middel zijn sorbitol (E420), histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80 en water voor injecties. Voor meer informatie over sorbitol (E420), zie rubriek 2.

**Hoe ziet Simponi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Simponi wordt geleverd als oplossing voor injectie in een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik. Simponi is beschikbaar in verpakkingen met 1 voorgevulde pen en meervoudige verpakkingen met 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De oplossing is helder tot licht opalescent (met een parelmoerachtige glans), kleurloos tot lichtgeel, en kan een aantal kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten. Gebruik Simponi niet als de oplossing verkleurd of troebel is of zichtbare deeltjes bevat die niet in de oplossing thuishoren.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

**Fabrikant**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Janssen-Cilag NV  Tel/Tél: +32 14 64 94 11  janssen@jacbe.jnj.com | **Lietuva**  UAB "JOHNSON & JOHNSON"  Tel: +370 5 278 68 88  lt@its.jnj.com |
| **България**  „Джонсън & Джонсън България” ЕООД  Тел.: +359 2 489 94 00  jjsafety@its.jnj.com | **Luxembourg/Luxemburg**  Janssen-Cilag NV  Tél/Tel: +32 14 64 94 11  janssen@jacbe.jnj.com |
| **Česká republika**  Janssen-Cilag s.r.o.  Tel: +420 227 012 227 | **Magyarország**  Janssen-Cilag Kft.  Tel.: +36 1 884 2858  janssenhu@its.jnj.com |
| **Danmark**  Janssen-Cilag A/S  Tlf.: +45 4594 8282  jacdk@its.jnj.com | **Malta**  AM MANGION LTD  Tel: +356 2397 6000 |
| **Deutschland**  Janssen-Cilag GmbH  Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  jancil@its.jnj.com | **Nederland**  Janssen-Cilag B.V.  Tel: +31 76 711 1111  janssen@jacnl.jnj.com |
| **Eesti**  UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  Tel: +372 617 7410  ee@its.jnj.com | **Norge**  Janssen-Cilag AS  Tlf: +47 24 12 65 00  jacno@its.jnj.com |
| **Ελλάδα**  Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  Tηλ: +30 210 80 90 000 | **Österreich**  Janssen-Cilag Pharma GmbH  Tel: +43 1 610 300 |
| **España**  Janssen-Cilag, S.A.  Tel: +34 91 722 81 00  contacto@its.jnj.com | **Polska**  Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 237 60 00 |
| **France**  Janssen-Cilag  Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  medisource@its.jnj.com | **Portugal**  Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  Tel: +351 214 368 600 |
| **Hrvatska**  Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  Tel: +385 1 6610 700  jjsafety@JNJCR.JNJ.com | **România**  Johnson & Johnson România SRL  Tel: +40 21 207 1800 |
| **Ireland**  Janssen Sciences Ireland UC  Tel: 1 800 709 122  medinfo@its.jnj.com | **Slovenija**  Johnson & Johnson d.o.o.  Tel: +386 1 401 18 00  JNJ-SI-safety@its.jnj.com |
| **Ísland**  Janssen-Cilag AB  c/o Vistor ehf.  Sími: +354 535 7000  janssen@vistor.is | **Slovenská republika**  Johnson & Johnson, s.r.o.  Tel: +421 232 408 400 |
| **Italia**  Janssen-Cilag SpA  Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  janssenita@its.jnj.com | **Suomi/Finland**  Janssen-Cilag Oy  Puh/Tel: +358 207 531 300  jacfi@its.jnj.com |
| **Κύπρος**  Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  Τηλ: +357 22 207 700 | **Sverige**  Janssen-Cilag AB  Tfn: +46 8 626 50 00  jacse@its.jnj.com |
| **Latvija**  UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  Tel: +371 678 93561  lv@its.jnj.com |  |

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

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

**INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**Als u Simponi zelf wilt injecteren, moet een zorgverlener u leren hoe u de injectie moet voorbereiden en bij uzelf moet toedienen. Als u dit nog niet heeft geleerd, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker om een afspraak te maken voor een trainingssessie.**

In deze instructies:

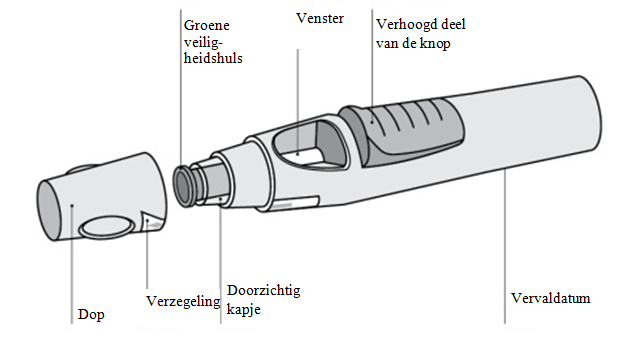
1. Voorbereiding voor het gebruik van de voorgevulde pen

2. Het kiezen en voorbereiden van de injectieplaats

3. Het injecteren van het geneesmiddel

4. Na de injectie

De onderstaande tekening (afbeelding 1) geeft weer hoe de ‘SmartJect’ voorgevulde pen eruitziet.



Afbeelding 1

**1. Voorbereiding voor het gebruik van de voorgevulde pen**

* Schud de voorgevulde pen nooit.
* Verwijder de dop pas vlak voordat de injectie toegediend wordt.
* Heeft u de dop van de voorgevulde pen gehaald? Zet de dop niet terug op de pen. U kunt dan de naald verbuigen.

**Controleer het aantal voorgevulde pennen**

Controleer de voorgevulde pennen om er zeker van te zijn dat

* het aantal voorgevulde pennen en de sterkte juist zijn
* Als uw dosis 50 mg is, dan krijgt u één voorgevulde pen met 50 mg.
* Als uw dosis 100 mg is, dan krijgt u twee voorgevulde pennen met elk 50 mg en u zult uzelf twee injecties moeten geven. Kies twee verschillende plaatsen voor deze injecties (bijvoorbeeld één injectie in het rechterdijbeen en de andere injectie in het linkerdijbeen) en geef de injecties direct na elkaar.
* Als uw dosis 200 mg is, dan krijgt u vier voorgevulde pennen met elk 50 mg en u zult uzelf vier injecties moeten geven. Kies verschillende plaatsen voor deze injecties en geef de injecties direct na elkaar.

**Controleer de vervaldatum**

* Controleer de geprinte of geschreven houdbaarheidsdatum op het doosje.
* Controleer de vervaldatum (weergegeven na de aanduiding ‘EXP’) op de voorgevulde pen.
* Gebruik de voorgevulde pen niet als de vervaldatum is overschreden. De geprinte vervaldatum verwijst naar de laatste dag van de maand. Raadpleeg in dat geval uw arts of apotheker.

**Controleer de verzegeling**

* Controleer de verzegeling rond de dop van de voorgevulde pen.
* Gebruik de voorgevulde pen niet als de verzegeling is verbroken. Raadpleeg in dat geval uw arts of apotheker.

**Wacht 30 minuten om de voorgevulde pen op kamertemperatuur te laten komen**

* Laat de voorgevulde pen gedurende 30 minuten buiten de doos en buiten het bereik van kinderen op kamertemperatuur komen om correcte toediening te garanderen.
* Warm de voorgevulde pen niet op andere wijze op (gebruik bijvoorbeeld geen magnetron of warm water om de voorgevulde pen op te warmen).
* Laat de dop op de voorgevulde pen zitten tijdens het op kamertemperatuur brengen van de voorgevulde pen.

**Leg uw overige benodigdheden klaar**

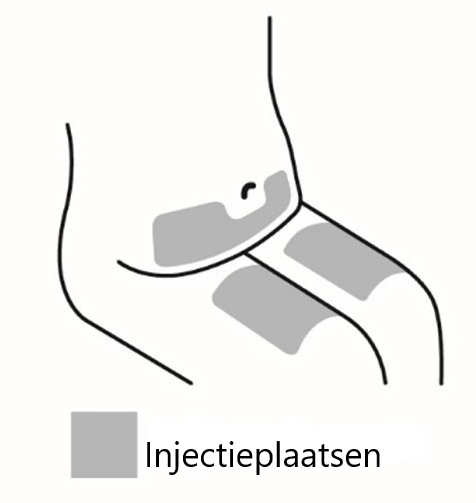
* Terwijl u aan het wachten bent kunt u de overige benodigdheden klaarleggen, zoals een alcoholdoekje, watten of een gaasje en een naaldcontainer.

**Controleer de vloeistof in de voorgevulde pen**

* Kijk door het venster om te controleren of de vloeistof in de voorgevulde pen helder tot licht opalescent (met een parelmoerachtige glans) en kleurloos tot lichtgeel is. De oplossing kan worden gebruikt als het een aantal kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevat.
* Er zal een luchtbel zichtbaar zijn. Dat is normaal.
* Gebruik de voorgevulde pen niet als de vloeistof een verkeerde kleur heeft, troebel is of grotere deeltjes bevat. Raadpleeg in dat geval uw arts of apotheker.

**2. Het kiezen en voorbereiden van de injectieplaats (zie afbeelding 2)**

* Het geneesmiddel wordt aan de voorzijde van het midden van de bovenbenen geïnjecteerd.
* U kunt de injectie toedienen in de onderbuik, onder de navel, waarbij een gebied van ongeveer 5 cm onder de navel moet worden vrijgehouden.
* Injecteer niet op plekken waar de huid gevoelig is, blauwe plekken vertoont, rood, schilferig of verhard is of op plekken waar littekens of (zwangerschaps)striemen (striae) zitten.
* Als er voor één dosis meerdere injecties nodig zijn, dan moeten de injecties op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.



Afbeelding 2

Spuit **NIET** in de arm. De voorgevulde pen kan dan niet goed werken en/of u kunt per ongeluk een wond krijgen.

**Was uw handen en maak de injectieplaats schoon**

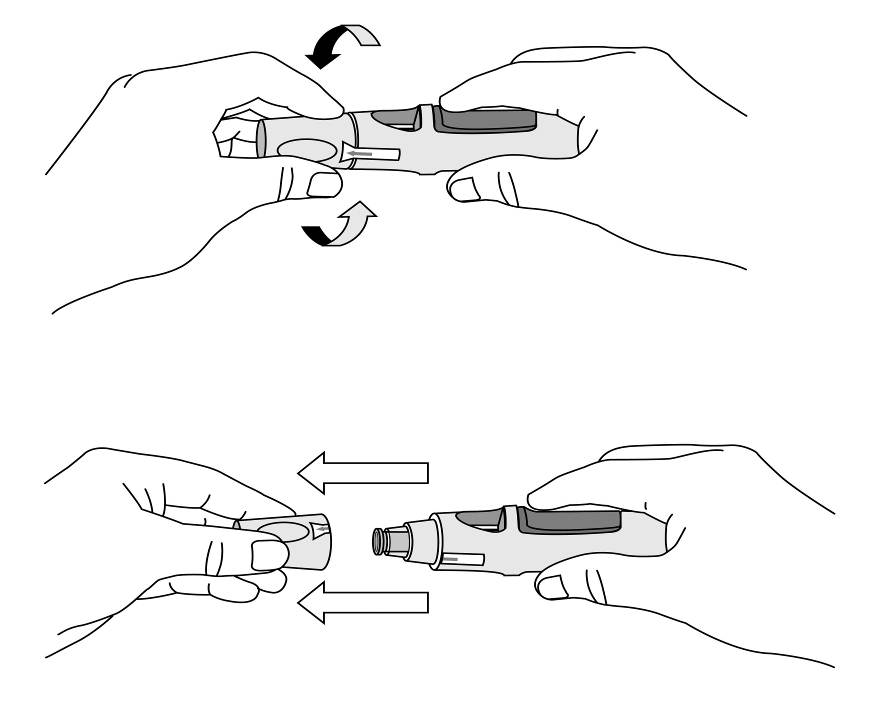
* Was zorgvuldig uw handen met zeep en warm water.
* Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje.
* Laat de huid opdrogen voordat u de injectie toedient. Droog de gereinigde huid niet door te blazen of lucht toe te wuiven.
* Raak dit gebied niet meer aan voordat u de injectie toedient.

**3. Het injecteren van het geneesmiddel**

* De dop mag pas verwijderd worden als u klaar bent om het geneesmiddel toe te dienen.
* Als de dop verwijderd is, moet het geneesmiddel binnen 5 minuten worden geïnjecteerd.

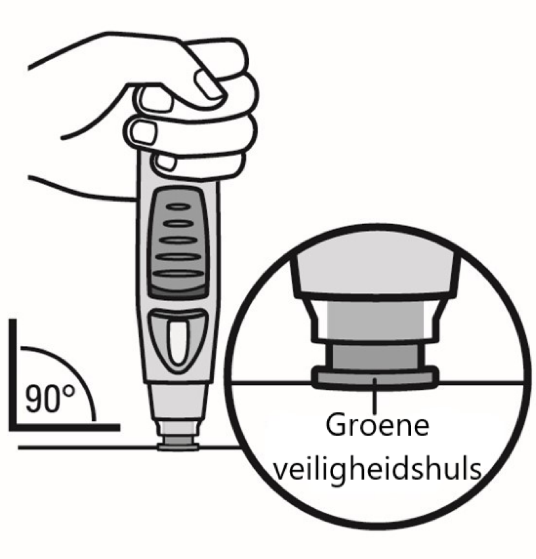
**Verwijder de dop (afbeelding 3)**

* Wanneer u klaar bent om de injectie toe te dienen, verbreek dan de verzegeling door de dop een stukje te draaien.
* Trek de dop in een rechte beweging van de voorgevulde pen af en gooi de dop weg na het injecteren.
* Plaats de dop niet terug op de voorgevulde pen, want daardoor zou u de naald in de voorgevulde pen kunnen beschadigen.
* Gebruik de voorgevulde pen niet als deze gevallen is terwijl de dop er niet op zat. Raadpleeg uw arts of apotheker als deze situatie zich voordoet.



Afbeelding 3

**Zet de voorgevulde pen op de huid (zie afbeeldingen 4 en 5). Knijp de huid niet samen.**



Afbeelding 4

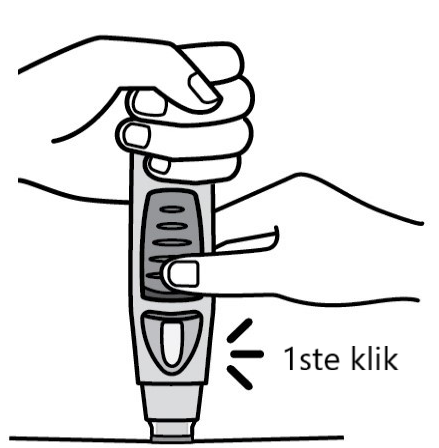
* Houd met één hand de voorgevulde pen vast op een manier die voor u prettig is. Houd de pen vast **boven de blauwe knop**.
* Zorg ervoor dat de groene veiligheidshuls stabiel is en zo plat mogelijk op de huid staat. Als de voorgevulde pen niet stabiel staat tijdens de injectie, dan kan de naald verbuigen.
* Knijp de huid NIET samen. U kunt dan door de naald per ongeluk een wond krijgen.
* Raak de blauwe knop NIET aan en druk er NIET op terwijl u de voorgevulde pen op uw huid zet.



Afbeelding 5

* Duw het open uiteinde van de voorgevulde pen recht tegen de huid (een hoek van 90 graden). Druk hard genoeg om de groene veiligheidshuls omhoog te schuiven. De veiligheidshuls moet binnen het doorzichtige kapje blijven. Alleen het bredere gedeelte van de groene veiligheidshuls blijft buiten het doorzichtige kapje.
* Druk NIET op de blauwe knop totdat de veiligheidshuls in het doorzichtige kapje is geschoven. Als u eerder op de blauwe knop drukt, werkt de pen mogelijk niet goed.
* Injecteer zonder de huid samen te knijpen.

**Druk op de knop om de injectie toe te dienen (zie afbeeldingen 6 en 7)**

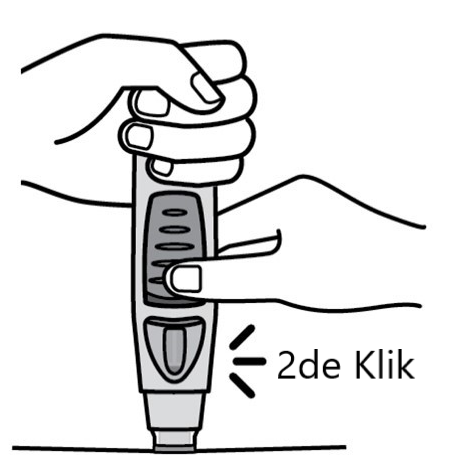
 

Afbeelding 6 Afbeelding 7

* Blijf de voorgevulde pen tegen uw huid duwen. **Gebruik uw andere hand** om op **het verhoogde deel van de blauwe knop** te drukken om uw injectie te starten. Druk niet op de knop totdat de voorgevulde pen **op uw huid staat** en de veiligheidshuls in het doorzichtige kapje is geschoven.
* Als de knop is ingedrukt, zal deze in de ingedrukte stand blijven staan, dus u hoeft uw vingers of duim niet op de knop te houden.
* Is de knop moeilijk in te drukken? Druk dan niet harder op de knop. Laat de knop los, til de voorgevulde pen op en begin opnieuw. Druk niet op de knop totdat de groene veiligheidshuls weer helemaal op de huid staat. Druk dan pas op het verhoogde deel van de knop.
* **U zult een harde ‘klik’ horen – schrik hier niet van.** De eerste klik betekent dat de naald is ingebracht en dat de injectie is gestart. U kunt de prik van de naald op dit moment wel of niet voelen.

**Haal de voorgevulde pen niet van de huid af. Als u de voorgevulde pen van de huid afhaalt, krijgt u misschien niet de hele dosering van het geneesmiddel.**

**Houd de voorgevulde pen tegen de huid totdat u een tweede klik hoort (zie afbeelding 8). Het duurt meestal ongeveer 3 tot 6 tellen. Soms duurt het tot 15 tellen voordat u de tweede klik hoort.**



Afbeelding 8

* **Houd de voorgevulde pen tegen de huid geduwd totdat u een tweede klik hoort. De tweede klik geeft aan dat de injectie klaar is en de naald terug in de voorgevulde pen zit.**
* Haal de voorgevulde pen van de injectieplaats af door deze op te tillen.
* Opmerking: hoort u de tweede klik niet? Wacht dan 15 tellen na de eerste klik. Haal daarna de pen van de injectieplaats.

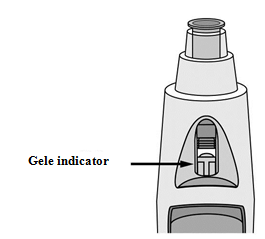
**4. Na de injectie**

**Gebruik watten of een gaasje**

* Op de injectieplaats kan een kleine hoeveelheid bloed of vloeistof zijn achtergebleven. Dit is normaal.
* U kunt gedurende 10 seconden een watje of gaasje op de injectieplaats drukken.
* Indien nodig kunt u de injectieplaats afdekken met een pleister.
* Wrijf niet over uw huid.

**Controleer het venster – een gele indicator bevestigt een juiste toediening (zie afbeelding 9)**

* De gele indicator is verbonden met de zuiger van de voorgevulde pen. Als de gele indicator niet zichtbaar is in het venster, is de zuiger niet voldoende naar beneden bewogen en heeft de injectie niet plaatsgevonden.
* De gele indicator vult ongeveer de helft van het venster. Dit is normaal.
* Raadpleeg uw arts of apotheker als u achter het venster geen gele indicator ziet of als u denkt dat u niet de hele dosis heeft ontvangen. Dien geen tweede dosis toe zonder dit met uw arts te hebben besproken.



Afbeelding 9

**Gooi de voorgevulde pen weg (zie afbeelding 10)**

* Doe de voorgevulde pen direct in een naaldcontainer. Als de naaldcontainer vol zit, zorg ervoor dat u deze weggooit volgens de instructies van uw arts of verpleegkundige.

Als u denkt dat er iets verkeerd is gegaan bij het injecteren of als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.



Afbeelding 10

**Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Simponi 50 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**

golimumab

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

* Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
* Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
* Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
* Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Uw arts zal u ook een herinneringskaart voor de patiënt geven, waarop belangrijke veiligheidsinformatie staat waar u voorafgaand aan en tijdens uw behandeling met Simponi van op de hoogte moet zijn.

**Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Simponi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

3. Hoe gebruikt u dit middel?

4. Mogelijke bijwerkingen

5. Hoe bewaart u dit middel?

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

**1. Wat is Simponi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Simponi bevat de werkzame stof golimumab.

Simponi behoort tot een groep geneesmiddelen met de naam ‘TNF‑blokkers’. Simponi wordt gebruikt **bij volwassenen** voor de behandeling van de volgende ontstekingsziekten:

* reumatoïde artritis
* artritis psoriatica
* axiale spondyloartritis, waaronder spondylitis ankylosans (ziekte van Bechterew) en niet-radiografische axiale spondyloartritis
* colitis ulcerosa.

**Bij kinderen** van 2 jaar of ouder wordt Simponi gebruikt voor de behandeling van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis.

De werking van Simponi berust op het blokkeren van de werking van een eiwit dat ‘tumornecrosefactor‑alfa’ (TNFα) wordt genoemd. Dit eiwit speelt een rol bij de ontstekingsprocessen in het lichaam, en door dit eiwit te blokkeren kan de ontstekingsactiviteit in uw lichaam worden verminderd.

**Reumatoïde artritis**

Reumatoïde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten. Wanneer u actieve reumatoïde artritis heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u op deze geneesmiddelen onvoldoende reageert, kunt u Simponi krijgen, dat u samen met methotrexaat, een ander geneesmiddel, zult gebruiken om:

* de klachten en verschijnselen van uw aandoening te doen afnemen
* beschadiging van uw botten en gewrichten te vertragen
* uw lichamelijk functioneren te verbeteren.

**Artritis psoriatica**

Artritis psoriatica is een ontstekingsziekte van de gewrichten, die gewoonlijk gepaard gaat met psoriasis, een ontstekingsaandoening van de huid. Als u aan actieve artritis psoriatica lijdt, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u op deze geneesmiddelen onvoldoende reageert, kunt u Simponi krijgen om:

* de klachten en verschijnselen van uw aandoening te doen afnemen
* de schade aan uw botten en gewrichten te vertragen
* uw lichamelijk functioneren te verbeteren.

**Spondylitis ankylosans en niet-radiografische axiale spondyloartritis**

Spondylitis ankylosans en niet-radiografische axiale spondyloartritis zijn ontstekingsziekten van de ruggengraat. Als u aan spondylitis ankylosans of niet-radiografische axiale spondyloartritis lijdt, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u op deze geneesmiddelen onvoldoende reageert, kunt u Simponi krijgen om:

* de klachten en verschijnselen van uw aandoening te doen afnemen
* uw lichamelijk functioneren te verbeteren.

**Colitis ulcerosa**

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de darmen. Wanneer u colitis ulcerosa heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u niet voldoende op deze geneesmiddelen reageert, krijgt u Simponi toegediend om uw ziekte te behandelen.

**Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis**

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis is een ontstekingsziekte die gewrichtspijn en -zwelling veroorzaakt bij kinderen. Als u polyarticulaire juveniele idiopathische artritis heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u onvoldoende op deze geneesmiddelen reageert, zult u Simponi krijgen in combinatie met methotrexaat om de ziekte te behandelen.

**2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

* U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
* U heeft tuberculose (tbc) of een andere ernstige infectie.
* U heeft matig of ernstig hartfalen.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan voordat u Simponi gaat gebruiken contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Infecties

Vertel het direct aan uw arts als u tijdens of na uw behandeling met Simponi verschijnselen van infectie krijgt of deze al heeft. Tot de verschijnselen van infectie behoren koorts, hoest, kortademigheid, griepachtige verschijnselen, diarree, wonden, gebitsproblemen of een branderig gevoel bij het plassen.

* Tijdens het gebruik van Simponi kunt u sneller een infectie oplopen.
* Het is mogelijk dat infecties zich sneller ontwikkelen of ernstiger zijn. Daarnaast is het mogelijk dat eerder doorgemaakte infecties terugkeren.

*Tuberculose (tbc)*

Vertel het direct aan uw arts als u tijdens of na uw behandeling verschijnselen van tbc krijgt. Tot de verschijnselen van tbc behoren aanhoudende hoest, gewichtsverlies, vermoeidheid, koorts of nachtelijk zweten.

* Er zijn gevallen van tbc gemeld onder patiënten die met Simponi werden behandeld, in zeldzame gevallen zelfs bij patiënten die behandeld zijn met geneesmiddelen tegen tbc. Uw arts zal u testen op tbc. Uw arts zal deze tests vermelden op uw herinneringskaart.
* Het is zeer belangrijk dat u het uw arts laat weten als u ooit tbc heeft gehad of direct contact heeft gehad met iemand die tbc heeft of heeft gehad.
* Als uw arts meent dat er bij u een risico op tbc bestaat, kunt u voorafgaand aan uw behandeling met Simponi behandeld worden met geneesmiddelen tegen tbc.

*Hepatitis B‑virus (HBV)*

* Vertel het uw arts als u drager bent van HBV of HBV heeft of heeft gehad voordat u Simponi toegediend krijgt.
* Vertel het uw arts als u denkt een verhoogd risico te hebben op besmetting met HBV.
* Uw arts moet u op HBV testen.
* Bij patiënten die drager zijn van HBV kan behandeling met TNF‑blokkers als Simponi leiden tot reactivering van HBV, wat in sommige gevallen levensbedreigend kan zijn.

*Invasieve schimmelinfecties*

Vertel het direct aan uw arts als u gewoond of gereisd heeft in een gebied waar vaak infecties voorkomen die veroorzaakt worden door een specifiek type schimmels dat de longen of andere delen van het lichaam kan aantasten (genoemd histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose). Vraag het uw arts als u niet zeker weet of deze infecties voorkomen in een gebied waar u gewoond of gereisd heeft.

Kanker en lymfoom

Vertel het uw arts voordat u Simponi gaat gebruiken als er bij u ooit lymfoom (een vorm van bloedkanker) of een andere vorm van kanker is vastgesteld.

* Bij gebruik van Simponi of andere TNF‑blokkers kunt u een grotere kans hebben op het krijgen van lymfoom of andere vormen van kanker.
* Bij patiënten die al gedurende langere tijd lijden aan ernstige reumatoïde artritis en andere ontstekingsziekten kan de kans op het krijgen van lymfoom groter dan gemiddeld zijn.
* Bij kinderen en tieners die TNF‑blokkers kregen zijn er gevallen geweest van kanker, waaronder zeldzame types. Soms leidde dit tot de dood.
* In zeldzame gevallen is er een specifiek en ernstig type kanker, genaamd hepatosplenisch T‑cellymfoom, aangetroffen bij patiënten die andere TNF‑blokkers gebruikten. De meeste van deze patiënten waren jongens tot 18 jaar of jongvolwassen mannen. Dit type kanker was meestal dodelijk. Bijna al deze patiënten gebruikten ook geneesmiddelen die bekend zijn als azathioprine en 6 mercaptopurine. Vertel het uw arts als u azathioprine of 6 mercaptopurine gebruikt samen met Simponi.
* Patiënten met ernstig aanhoudend astma, chronische obstructieve longziekte (COPD) of die veel roken, kunnen bij behandeling met Simponi een vergrote kans op kanker hebben. Als u ernstig aanhoudend astma of COPD heeft of als u veel rookt, moet u met uw arts bespreken of behandeling met een TNF‑blokker wel geschikt voor u is.
* Sommige patiënten die behandeld zijn met golimumab ontwikkelden bepaalde soorten van huidkanker. Als er veranderingen van de huid of ongewone celgroei op de huid optreedt tijdens of na de therapie, vertel het uw arts.

Hartfalen

Vertel het direct aan uw arts als u nieuwe verschijnselen van hartfalen krijgt of als uw verschijnselen verergeren. Verschijnselen van hartfalen omvatten kortademigheid of zwelling van de voeten.

* Bij patiënten die TNF‑blokkers gebruikten, waaronder Simponi, is melding gemaakt van nieuw optredend of verergering van congestief hartfalen. Enkele van deze patiënten overleden.
* Als u lijdt aan licht hartfalen en met Simponi wordt behandeld, moet uw arts u nauwlettend controleren.

Zenuwstelselaandoening

Vertel het direct aan uw arts als er bij u ooit een demyeliniserende aandoening (aandoening gepaard gaande met zenuwbeschadiging) zoals multipele sclerose is vastgesteld of als u verschijnselen van dit type aandoening krijgt. De verschijnselen kunnen bestaan uit veranderingen in uw gezichtsvermogen, zwakte in uw armen of benen en gevoelloosheid of tintelingen in een deel van uw lichaam. Uw arts zal bepalen of u Simponi mag gebruiken.

Operaties of tandheelkundige ingrepen

* Vertel het uw arts als u een operatie of tandheelkundige ingreep moet ondergaan.
* Vertel het uw chirurg of tandarts die de ingreep uitvoert dat u een behandeling met Simponi ondergaat door hem of haar uw herinneringskaart te tonen.

Auto‑immuunziekte

Vertel het uw arts als u verschijnselen krijgt van een aandoening met de naam lupus. De verschijnselen omvatten aanhoudende huiduitslag, koorts, gewrichtspijn en vermoeidheid.

* In zeldzame gevallen hebben patiënten die met TNF‑blokkers behandeld werden lupus gekregen.

Bloedziekte

Bij sommige patiënten kan het zo zijn dat het lichaam niet genoeg bloedcellen maakt om het lichaam te helpen vechten tegen infecties of bloedingen te stoppen. Als er bij u koorts optreedt die niet verdwijnt, er makkelijk blauwe plekken of bloedingen optreden, of als u erg bleek ziet moet u direct uw arts bellen. Uw arts kan besluiten om de behandeling te stoppen.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan voordat u Simponi gaat gebruiken contact op met uw arts of apotheker.

Vaccinaties

Vertel het uw arts als u een vaccinatie heeft gekregen of moet krijgen.

* Tijdens uw behandeling met Simponi mag u niet gevaccineerd worden met bepaalde (levende) vaccins.
* Bepaalde vaccinaties kunnen infecties veroorzaken. Als u Simponi heeft gekregen terwijl u zwanger was, kan uw baby tot ongeveer 6 maanden na de laatste dosis die u kreeg tijdens de zwangerschap een verhoogd risico hebben op het krijgen van zo'n infectie. Het is belangrijk dat u de arts van uw baby en ander medisch personeel informeert over uw Simponi‑gebruik zodat zij kunnen besluiten wanneer uw baby een vaccin moet krijgen.

Overleg met de arts van uw kind over vaccinaties voor uw kind. Als het mogelijk is moet uw kind alle benodigde vaccinaties gekregen hebben voordat de behandeling met Simponi gestart wordt.

Behandeling met micro‑organismen

Bespreek het met uw arts als u kort geleden een behandeling met micro‑organismen (zoals bacteriën) heeft gehad of als er een behandeling is afgesproken (zoals de toediening van BCG in de blaas bij de behandeling van (blaas)kanker).

Allergische reacties

Informeer onmiddellijk uw arts als u verschijnselen ontwikkelt van een allergische reactie (overgevoeligheid) na uw behandeling met Simponi. Verschijnselen van een allergische reactie kunnen zijn zwelling van het gezicht, lippen, mond of keel, wat moeilijkheden met slikken of ademen kan veroorzaken, huiduitslag, galbulten (netelroos), zwelling van de handen, voeten of enkels.

* Sommige van deze reacties kunnen ernstig zijn, of in zeldzame gevallen levensbedreigend.
* Sommige van deze reacties traden op na de eerste toediening van Simponi.

**Kinderen**

Simponi wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 2 jaar met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, omdat het in deze groep niet is onderzocht.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

* Gebruikt u naast Simponi nog andere geneesmiddelen, waaronder andere geneesmiddelen voor de behandeling van reumatoïde artritis, artritis psoriatica, polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, spondylitis ankylosans, niet-radiografische axiale spondyloartritis of colitis ulcerosa, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.
* U mag Simponi niet gelijktijdig gebruiken met geneesmiddelen die de werkzame stoffen anakinra of abatacept bevatten. Dit zijn geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van reumatische aandoeningen.
* Vertel het uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt die uw immuunsysteem beïnvloeden.
* Bepaalde (levende) vaccinaties mag u niet krijgen als u Simponi gebruikt.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan voordat u Simponi gaat gebruiken contact op met uw arts of apotheker.

**Zwangerschap en borstvoeding**

Raadpleeg uw arts voordat u Simponi gaat gebruiken als:

* u zwanger bent of tijdens de behandeling met Simponi zwanger wilt worden. U mag niet zwanger worden als u dit medicijn gebruikt. Het is niet zeker of dit medicijn veilig is voor de baby in uw buik. Gebruik tijdens uw behandeling en tot minimaal 6 maanden na uw laatste Simponi-injectie altijd een middel om niet zwanger te worden. Bent u toch zwanger geworden? Ga dan direct naar uw dokter. Alleen als Simponi voor u noodzakelijk is, mag u dit medicijn gebruiken als u zwanger bent.
* u mag pas minimaal 6 maanden na uw laatste behandeling met Simponi beginnen met het geven van borstvoeding. Als u Simponi zult gaan gebruiken, moet u stoppen met het geven van borstvoeding.
* u Simponi heeft ontvangen tijdens uw zwangerschap. Uw baby kan dan een verhoogd risico hebben op een infectie. Het is belangrijk dat u de arts van uw baby en ander medisch personeel informeert over uw Simponi‑gebruik vóórdat de baby een vaccin krijgt (voor meer informatie zie de rubriek over vaccinatie).

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Simponi heeft enige invloed op uw rijvaardigheid en op het vermogen om gereedschap of machines te gebruiken. Na toediening van Simponi kunt u echter last krijgen van duizeligheid. Als dit gebeurt, mag u geen voertuig besturen en geen gereedschap of machines gebruiken.

**Simponi bevat latex en sorbitol**

Overgevoeligheid voor latex

Een onderdeel van de voorgevulde spuit, namelijk de naaldbescherming, bevat latex. Aangezien latex ernstige allergische reacties kan veroorzaken, moet u voordat u Simponi gaat gebruiken met uw arts overleggen als u of uw verzorger een latexallergie heeft.

Sorbitolintolerantie

Dit geneesmiddel bevat 20,5 mg sorbitol (E420) in elke voorgevulde spuit.

**3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Hoeveel Simponi wordt er gegeven?**

Reumatoïde artritis, artritis psoriatica en axiale spondyloartritis, waaronder spondylitis ankylosans en niet-radiografische axiale spondyloartritis:

* De aanbevolen dosering is 50 mg (de inhoud van 1 voorgevulde spuit), eenmaal per maand en op steeds dezelfde dag van de maand toe te dienen.
* Overleg met uw arts voordat u uw vierde dosis toedient. Uw arts zal bepalen of u uw behandeling met Simponi moet voortzetten.
* Als u meer dan 100 kg weegt, kan de dosering worden verhoogd tot 100 mg (de inhoud van 2 voorgevulde spuiten), eenmaal per maand en op steeds dezelfde dag van de maand toe te dienen.

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis:

* Voor patiënten die ten minste 40 kg wegen is de aanbevolen dosering 50 mg, eenmaal per maand op steeds dezelfde dag van de maand toe te dienen. Voor patiënten die minder dan 40 kg wegen, is een 45 mg/0,45 ml voorgevulde pen beschikbaar. Uw arts zal u vertellen wat de juiste dosis is om te gebruiken.
* Overleg met uw arts voordat u uw vierde dosis krijgt. Uw arts zal bepalen of u de behandeling met Simponi moet voortzetten.

Colitis ulcerosa

* In de onderstaande tabel is te zien hoe dit geneesmiddel gewoonlijk wordt gebruikt.

|  |  |
| --- | --- |
| Inleidende behandeling | Een startdosis van 200 mg (de inhoud van 4 voorgevulde spuiten) gevolgd door 100 mg (de inhoud van 2 voorgevulde spuiten) 2 weken later. |
| Onderhoudsbehandeling | * Bij patiënten die minder dan 80 kg wegen, 50 mg (de inhoud van 1 voorgevulde spuit) 4 weken na uw laatste behandeling, daarna iedere 4 weken. Uw arts kan besluiten om 100 mg (de inhoud van 2 voorgevulde spuiten) voor te schrijven, afhankelijk van hoe goed Simponi bij u werkt. * Bij patiënten die 80 kg of meer wegen, 100 mg (de inhoud van 2 voorgevulde spuiten) 4 weken na uw laatste behandeling, daarna iedere 4 weken. |

**Hoe wordt Simponi gegeven?**

* Simponi wordt toegediend via een onderhuidse (subcutane) injectie.
* Bij aanvang van de behandeling kan Simponi worden geïnjecteerd door uw arts of verpleegkundige. U en uw arts kunnen echter ook besluiten dat u Simponi zelf kunt gaan injecteren. In dat geval zult u uitleg krijgen over hoe u de Simponi‑injecties zelf moet toedienen.

Als u vragen heeft over het injecteren van het geneesmiddel bij uzelf, raadpleeg dan uw arts. Aan het einde van deze bijsluiter staan uitgebreide ‘Instructies voor gebruik’.

**Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Vertel het direct aan uw arts of apotheker als u te veel Simponi heeft gebruikt of toegediend heeft gekregen (ofwel door te veel te injecteren tijdens een enkel toedieningsmoment ofwel door te vaak een dosis toe te dienen). Neem altijd de buitenverpakking en deze bijsluiter mee, ook al is de verpakking leeg.

**Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u bent vergeten om Simponi op de geplande datum te injecteren, dien dan direct als u eraan denkt de vergeten dosis toe.

Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Wanneer moet u de volgende dosis injecteren:

* als u minder dan 2 weken te laat bent, injecteer de vergeten dosis dan direct nadat u er aan denkt en blijf het oorspronkelijke schema volgen.
* als u meer dan 2 weken te laat bent, injecteer de vergeten dosis dan direct nadat u er aan denkt en vraag uw arts of apotheker wanneer u de volgende dosis moet toedienen.

Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

**Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Als u overweegt om met Simponi te stoppen, raadpleeg dan eerst uw arts of apotheker.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

**4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bij sommige patiënten kunnen ernstige bijwerkingen optreden en kan behandeling noodzakelijk zijn. Het risico op bepaalde bijwerkingen is met de 100 mg dosis hoger dan met de 50 mg dosis. Bijwerkingen kunnen tot een aantal maanden na de laatste injectie optreden.

Waarschuw direct uw arts als een van de volgende ernstige bijwerkingen zich voordoet:

* **allergische reacties die ernstig, of in zeldzame gevallen, levensbedreigend kunnen zijn (zelden).** Verschijnselen van een allergische reactie zijn onder andere zwelling van het gezicht, de lippen, mond of keel waardoor het slikken of de ademhaling moeilijker kan worden, huiduitslag, galbulten (netelroos) of zwelling van de handen, voeten of enkels. Sommige van deze reacties traden op na de eerste toediening van Simponi.
* **ernstige infecties (waaronder tuberculose, bacteriële infecties waaronder ernstige bloedinfecties en longontsteking, ernstige schimmelinfecties en andere infecties bij verminderde afweer) (vaak).** Verschijnselen van een infectie zijn onder andere koorts, vermoeidheid, (aanhoudende) hoest, kortademigheid, griepachtige verschijnselen, gewichtsverlies, nachtelijk zweten, diarree, wonden, gebitsproblemen en een branderig gevoel bij het plassen.
* **reactivatie van hepatitis B‑virus (HBV) als u drager bent of als u hepatitis B heeft gehad (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere het geel worden van de huid en het oogwit, donkerbruine urine, pijn in de rechterkant van de buik, koorts, misselijkheid, braken en ernstige vermoeidheid.
* **zenuwstelselaandoening zoals multipele sclerose (zelden).** Verschijnselen van een zenuwstelselaandoening zijn onder andere veranderingen in uw gezichtsvermogen, zwakte in uw armen of benen, een verdoofd of tintelend gevoel in een deel van uw lichaam.
* **kanker van de lymfeklieren (lymfoom) (zelden).** Verschijnselen van lymfoom zijn onder andere gezwollen lymfeklieren, gewichtsverlies of koorts.
* **hartfalen (zelden).** Verschijnselen van hartfalen zijn onder andere kortademigheid of gezwollen voeten.
* **tekenen van immuunsysteemaandoeningen genaamd:**
  + **lupus (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere gewrichtspijn of uitslag op de wangen of armen die gevoelig is voor zonlicht.
  + **sarcoïdose (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere aanhoudende hoest, kortademigheid, pijn op de borst, koorts, gezwollen lymfeklieren, gewichtsverlies, huiduitslag en wazig zien.
* **ontsteking van kleine bloedvaten (vasculitis) (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere koorts, hoofdpijn, gewichtsverlies, nachtelijk zweten, huiduitslag en problemen met de zenuwen zoals een doof gevoel of tintelingen.
* **huidkanker (soms).** Verschijnselen van huidkanker zijn onder andere veranderingen in het uiterlijk van uw huid of gezwellen op uw huid.
* **bloedziekte (vaak).** Verschijnselen van bloedziekte zijn onder andere koorts die niet verdwijnt, blauwe plekken of bloedingen die makkelijk optreden, of erg bleek zien.
* **bloedkanker (leukemie) (zelden).** Verschijnselen van leukemie zijn onder andere koorts, vermoeidheid, vaak optreden van infecties, gemakkelijk blauwe plekken krijgen en nachtelijk zweten.

Waarschuw direct uw arts als een van bovenstaande verschijnselen zich voordoet.

**De volgende overige bijwerkingen zijn waargenomen bij gebruik van Simponi:**

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

* bovensteluchtweginfectie, keelpijn of heesheid, loopneus.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

* afwijkende leverfunctiewaarden (toename van leverenzymen), aangetoond met bloedonderzoek in opdracht van uw arts
* duizeligheid
* hoofdpijn
* verdoofd gevoel of tintelingen
* oppervlakkige schimmelinfecties
* abces
* bacteriële infecties (zoals cellulitis)
* laag aantal rode bloedcellen
* laag aantal witte bloedcellen
* positieve lupus bloedtest
* allergische reacties
* maag‑ en darmproblemen (spijsverteringsstoornis)
* maagpijn
* misselijkheid
* griep
* bronchitis
* bijholte-ontsteking
* koortslip
* hoge bloeddruk
* koorts
* astma, kortademigheid, piepen
* maag‑ en darmklachten waaronder ontsteking van de maag‑ en darmbekleding, die koorts kan veroorzaken
* pijn en zweren in de mond
* reacties op de injectieplaats (waaronder roodheid, verharding, pijn, bloeduitstorting, jeuk, tintelingen en irritatie)
* haaruitval
* huiduitslag en jeukende huid
* slaapproblemen
* depressie
* gevoel van zwakte
* botbreuken
* vervelend gevoel op de borst.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

* nierinfectie
* kanker, waaronder huidkanker en goedaardige tumoren of gezwellen, inclusief moedervlekken op de huid
* huidblaren
* ernstige infectie in het hele lichaam (sepsis), soms met lage bloeddruk (septische shock)
* psoriasis (waaronder op de handpalmen of voetzolen en/of in de vorm van blaasjes op de huid)
* laag aantal bloedplaatjes
* gecombineerd laag aantal bloedplaatjes, rode bloedcellen en witte bloedcellen
* schildklieraandoeningen
* verhoogde bloedsuikerspiegels
* verhoogde cholesterolspiegels in het bloed
* evenwichtsstoornissen
* problemen met zien
* ontstoken oog (conjunctivitis)
* oogallergie
* gevoel van een onregelmatige hartslag
* vernauwing van de bloedvaten in het hart
* bloedstolsels
* blozen, roodheid van het gezicht
* verstopping
* chronische ontstekingsaandoening van de longen
* zuurbranden
* galstenen
* leveraandoeningen
* borstaandoeningen
* menstruatiestoornissen.

Zelden optredende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

* falende aanmaak van bloedcellen door het beenmerg
* ernstig verlaagd aantal witte bloedcellen
* infectie van de gewrichten of het omliggende weefsel
* verstoorde wondgenezing
* ontsteking van de bloedvaten in inwendige organen
* leukemie
* melanoom (een type huidkanker)
* Merkelcelcarcinoom (een type huidkanker)
* lichenoïde reacties (jeukende paarsrode huiduitslag en/of draadvormige grijswitte strepen op slijmvliezen)
* schilferige, vervellende huid
* immuunsysteemaandoeningen die de longen, huid en lymfeklieren kunnen aantasten (meestal in de vorm van de ziekte sarcoïdose)
* pijn en verkleuring van de vingers of tenen
* smaakstoornissen
* blaasaandoeningen
* nieraandoeningen
* ontsteking van de bloedvaten in uw huid die uitslag veroorzaakt.

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is:

* een zeldzame vorm van bloedkanker die meestal jonge mensen treft (hepatosplenisch T‑cellymfoom)
* Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade.
* verergeren van een aandoening die dermatomyositis heet (dit uit zich als huiduitslag samen met spierzwakte).

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

* Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
* Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na ‘EXP’. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
* Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
* De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
* Dit geneesmiddel kan ook maximaal 30 aaneengesloten dagen buiten de koelkast worden bewaard bij een temperatuur tot maximaal 25 °C. Dit mag dan niet langer zijn dan de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum die op het doosje staat. Schrijf de nieuwe houdbaarheidsdatum op het doosje met dag/maand/jaar (dit mag niet langer zijn dan 30 dagen nadat het geneesmiddel uit de koelkast is gehaald). Zet het geneesmiddel niet terug in de koelkast nadat het op kamertemperatuur is geweest. Gooi dit geneesmiddel weg als het niet is gebruikt op de nieuwe of oorspronkelijke houdbaarheidsdatum, afhankelijk van welke eerder is.
* Gebruik dit geneesmiddel niet als de oplossing geen kleurloze tot lichtgele kleur heeft, troebel is, of zichtbare vreemde deeltjes bevat.
* Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

**6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is golimumab. Een 0,5 ml voorgevulde spuit bevat 50 mg golimumab.

De andere stoffen in dit middel zijn sorbitol (E420), histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80 en water voor injecties. Voor meer informatie over sorbitol (E420), zie rubriek 2.

**Hoe ziet Simponi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Simponi wordt geleverd als oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik. Simponi is beschikbaar in 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.

De oplossing is helder tot licht opalescent (met een parelmoerachtige glans), kleurloos tot lichtgeel, en kan een aantal kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten. Gebruik Simponi niet als de oplossing verkleurd of troebel is of zichtbare deeltjes bevat die niet in de oplossing thuishoren.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

**Fabrikant**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Janssen-Cilag NV  Tel/Tél: +32 14 64 94 11  janssen@jacbe.jnj.com | **Lietuva**  UAB "JOHNSON & JOHNSON"  Tel: +370 5 278 68 88  lt@its.jnj.com |
| **България**  „Джонсън & Джонсън България” ЕООД  Тел.: +359 2 489 94 00  jjsafety@its.jnj.com | **Luxembourg/Luxemburg**  Janssen-Cilag NV  Tél/Tel: +32 14 64 94 11  janssen@jacbe.jnj.com |
| **Česká republika**  Janssen-Cilag s.r.o.  Tel: +420 227 012 227 | **Magyarország**  Janssen-Cilag Kft.  Tel.: +36 1 884 2858  janssenhu@its.jnj.com |
| **Danmark**  Janssen-Cilag A/S  Tlf.: +45 4594 8282  jacdk@its.jnj.com | **Malta**  AM MANGION LTD  Tel: +356 2397 6000 |
| **Deutschland**  Janssen-Cilag GmbH  Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  jancil@its.jnj.com | **Nederland**  Janssen-Cilag B.V.  Tel: +31 76 711 1111  janssen@jacnl.jnj.com |
| **Eesti**  UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  Tel: +372 617 7410  ee@its.jnj.com | **Norge**  Janssen-Cilag AS  Tlf: +47 24 12 65 00  jacno@its.jnj.com |
| **Ελλάδα**  Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  Tηλ: +30 210 80 90 000 | **Österreich**  Janssen-Cilag Pharma GmbH  Tel: +43 1 610 300 |
| **España**  Janssen-Cilag, S.A.  Tel: +34 91 722 81 00  contacto@its.jnj.com | **Polska**  Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 237 60 00 |
| **France**  Janssen-Cilag  Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  medisource@its.jnj.com | **Portugal**  Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  Tel: +351 214 368 600 |
| **Hrvatska**  Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  Tel: +385 1 6610 700  jjsafety@JNJCR.JNJ.com | **România**  Johnson & Johnson România SRL  Tel: +40 21 207 1800 |
| **Ireland**  Janssen Sciences Ireland UC  Tel: 1 800 709 122  medinfo@its.jnj.com | **Slovenija**  Johnson & Johnson d.o.o.  Tel: +386 1 401 18 00  JNJ-SI-safety@its.jnj.com |
| **Ísland**  Janssen-Cilag AB  c/o Vistor ehf.  Sími: +354 535 7000  janssen@vistor.is | **Slovenská republika**  Johnson & Johnson, s.r.o.  Tel: +421 232 408 400 |
| **Italia**  Janssen-Cilag SpA  Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  janssenita@its.jnj.com | **Suomi/Finland**  Janssen-Cilag Oy  Puh/Tel: +358 207 531 300  jacfi@its.jnj.com |
| **Κύπρος**  Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  Τηλ: +357 22 207 700 | **Sverige**  Janssen-Cilag AB  Tfn: +46 8 626 50 00  jacse@its.jnj.com |
| **Latvija**  UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  Tel: +371 678 93561  lv@its.jnj.com |  |

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

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

**INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**Als u Simponi zelf wilt injecteren, moet een zorgverlener u leren hoe u de injectie moet voorbereiden en bij uzelf moet toedienen. Als u dit nog niet heeft geleerd, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker om een afspraak te maken voor een trainingssessie.**

In deze instructies:

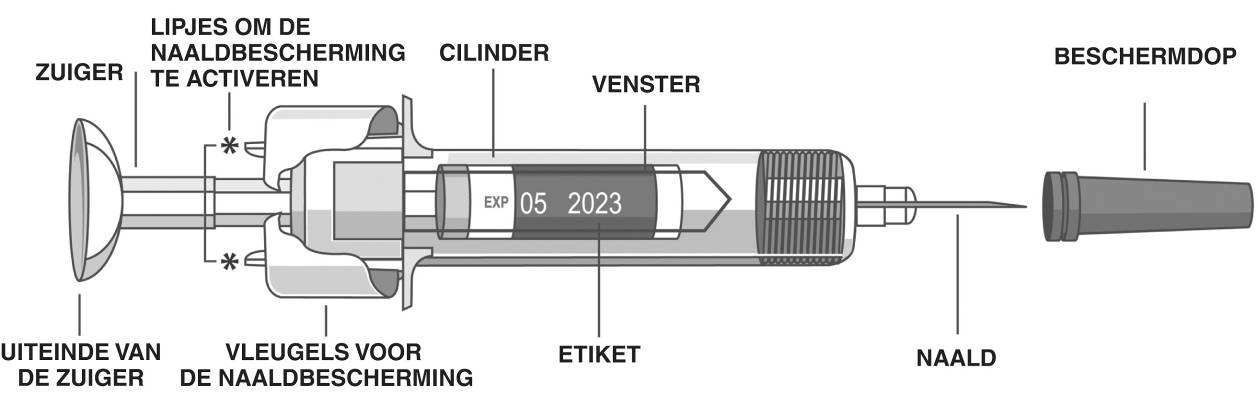
1. Voorbereiding voor het gebruik van de voorgevulde spuit

2. Het kiezen en voorbereiden van de injectieplaats

3. Het injecteren van het geneesmiddel

4. Na de injectie

De onderstaande tekening (afbeelding 1) geeft weer hoe de voorgevulde spuit eruitziet.



Afbeelding 1

**1. Voorbereiding voor het gebruik van de voorgevulde spuit**

**Houd de voorgevulde spuit vast aan de cilinder van de voorgevulde spuit.**

* Houd de voorgevulde spuit niet vast aan het uiteinde van de zuiger, de zuigerstang, de vleugels voor de naaldbescherming of de beschermdop van de naald.
* Trek nooit aan de zuigerstang.
* Schud de voorgevulde spuit nooit.
* Verwijder de beschermdop niet eerder van de voorgevulde spuit dan in de instructies wordt aangegeven.
* Raak de lipjes voor activering van de naaldbescherming (in afbeelding 1 aangegeven met sterretjes ‘\*’) niet aan, want daardoor zou de naald te vroeg bedekt kunnen worden door de naaldbescherming.

**Controleer het aantal voorgevulde spuiten**

Controleer de voorgevulde spuiten om er zeker van te zijn dat

* het aantal voorgevulde spuiten en de sterkte juist zijn
* Als uw dosis 50 mg is, dan krijgt u één voorgevulde spuit met 50 mg
* Als uw dosis 100 mg is, dan krijgt u twee voorgevulde spuiten met elk 50 mg en u zult uzelf twee injecties moeten geven. Kies twee verschillende plaatsen voor deze injecties (bijvoorbeeld één injectie in het rechterdijbeen en de andere injectie in het linkerdijbeen) en geef de injecties direct na elkaar.
* Als uw dosis 200 mg is, dan krijgt u vier voorgevulde spuiten met elk 50 mg en u zult uzelf vier injecties moeten geven. Kies verschillende plaatsen voor deze injecties en geef de injecties direct na elkaar.

**Controleer de vervaldatum (zie afbeelding 2)**

* Controleer de geprinte of geschreven houdbaarheidsdatum op het doosje.
* Controleer de vervaldatum (weergegeven na de aanduiding ‘EXP’) op het etiket dat te zien is achter het venster in de cilinder van de voorgevulde spuit.
* Als de vervaldatum niet zichtbaar is achter het venster, houd dan de voorgevulde spuit vast aan de cilinder en draai de beschermdop van de naald dusdanig dat de vervaldatum recht onder het venster komt te staan.

Gebruik de voorgevulde spuit niet als de vervaldatum is overschreden. De geprinte vervaldatum verwijst naar de laatste dag van de maand. Raadpleeg in dat geval uw arts of apotheker.



Afbeelding 2

**Wacht 30 minuten om de voorgevulde spuit op kamertemperatuur te laten komen**

* Laat de voorgevulde spuit gedurende 30 minuten buiten de doos en buiten het bereik van kinderen op kamertemperatuur komen om correcte toediening te garanderen.

Warm de voorgevulde spuit niet op andere wijze op (gebruik bijvoorbeeld geen magnetron of warm water om de voorgevulde spuit op te warmen).

Laat de beschermdop op de voorgevulde spuit zitten tijdens het op kamertemperatuur brengen van de voorgevulde spuit.

**Leg uw overige benodigdheden klaar**

Terwijl u aan het wachten bent kunt u de overige benodigdheden klaarleggen, zoals een alcoholdoekje, watten of een gaasje en een naaldcontainer.

**Controleer de vloeistof in de voorgevulde spuit**

* Houd de voorgevulde spuit vast aan de cilinder en zorg ervoor dat de naald met beschermdop naar beneden wijst.
* Kijk door het venster van de voorgevulde spuit naar de vloeistof en controleer of de vloeistof helder tot licht opalescent (met een parelmoerachtige glans) en kleurloos tot lichtgeel is. De oplossing kan worden gebruikt als het een aantal kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevat.
* Als de vloeistof niet zichtbaar is achter het venster, houd dan de voorgevulde spuit vast aan de cilinder en draai de beschermdop van de naald dusdanig dat de vloeistof onder het venster zichtbaar wordt (zie afbeelding 2).

Gebruik de voorgevulde spuit niet als de vloeistof een verkeerde kleur heeft, troebel is of grotere deeltjes bevat.Raadpleeg in dat geval uw arts of apotheker.

**2. Het kiezen en voorbereiden van de injectieplaats (zie afbeelding 3)**

* Het geneesmiddel wordt meestal aan de voorzijde van het midden van de bovenbenen geïnjecteerd.
* U kunt de injectie ook toedienen in de onderbuik, onder de navel, waarbij een gebied van ongeveer 5 cm onder de navel moet worden vrijgehouden.
* Injecteer niet op plekken waar de huid gevoelig is, blauwe plekken vertoont, rood, schilferig of verhard is of op plekken waar littekens of (zwangerschaps)striemen (striae) zitten.
* Als er voor één dosis meerdere injecties nodig zijn, dan moeten de injecties op verschillende plaatsen op het lichaam worden toegediend.



Afbeelding 3

**Het kiezen van de injectieplaats voor verzorgers (zie afbeelding 4)**

* Als uw injectie door een verzorger wordt toegediend, kan deze persoon tevens de buitenzijde van de bovenarm gebruiken.
* Wederom kunnen alle genoemde toedieningsplaatsen gebruikt worden, uw lichaamsbouw of ‑gewicht speelt geen rol bij het kiezen van een injectieplaats.



Afbeelding 4

**Het voorbereiden van de injectieplaats**

* Was zorgvuldig uw handen met zeep en warm water.
* Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje.
* Laat de huid opdrogen voordat u de injectie toedient. Droog de gereinigde huid niet door te blazen of lucht toe te wuiven.

Raak dit gebied niet meer aan voordat u de injectie toedient.

**3. Het injecteren van het geneesmiddel**

De beschermdop mag pas van de naald verwijderd worden als u klaar bent om het geneesmiddel toe te dienen. Als de beschermdop verwijderd is, moet het geneesmiddel binnen 5 minuten worden geïnjecteerd.

**Raak tijdens het verwijderen van de beschermdop de zuigerstang niet aan.**

**Verwijder de beschermdop van de naald (zie afbeelding 5)**

* Houd met één hand de cilinder van de voorgevulde spuit vast als u gereed bent om de injectie toe te dienen.
* Trek de beschermdop in een rechte beweging van de naald af en gooi de dop weg na het injecteren. Raak tijdens deze handeling de zuigerstang niet aan.
* Het is mogelijk dat er in de voorgevulde spuit een luchtbel zichtbaar is of dat er een druppel vloeistof te zien is aan het uiteinde van de naald. Een dergelijke luchtbel of druppel is normaal en hoeft niet te worden verwijderd.
* Injecteer de dosis direct nadat de beschermdop van de naald is verwijderd.

Raak de naald niet aan en zorg ervoor dat deze nergens mee in contact komt.

Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze gevallen is terwijl de beschermdop niet op de naald zat. Raadpleeg uw arts of apotheker als deze situatie zich voordoet.



Afbeelding 5

**Breng de voorgevulde spuit in positie om de injectie toe te dienen**

* Houd de cilinder van de voorgevulde spuit vast tussen de wijsvinger en middelvinger van één hand en plaats de duim op het uiteinde van de zuiger; pak met de vingers van de andere hand een huidplooi vast in het gebied dat u eerder heeft gereinigd. Houd de huid stevig vast.

Trek nooit aan de zuigerstang.

**Injecteer het geneesmiddel**

* Plaats de naald in een hoek van ongeveer 45 graden op de huidplooi. Duw de naald met een enkele, snelle beweging zo ver mogelijk in de huid (zie afbeelding 6).



Afbeelding 6

* Injecteer de totale hoeveelheid geneesmiddel door de zuiger net zolang in te duwen tot het uiteinde van de zuiger zich volledig tussen de vleugels voor de naaldbescherming bevindt (zie afbeelding 7).



Afbeelding 7

* Blijf als de zuigerstang volledig naar beneden is geduwd druk uitoefenen op het uiteinde van de zuiger, haal de naald uit de huid en laat de huidplooi los (zie afbeelding 8).



Afbeelding 8

* Haal langzaam uw duim van het uiteinde van de zuiger af zodat de lege voorgevulde spuit naar boven kan komen totdat de naald volledig door de naaldbescherming wordt bedekt, zoals weergegeven in afbeelding 9:



Afbeelding 9

**4. Na de injectie**

**Gebruik watten of een gaasje**

* Op de injectieplaats kan een kleine hoeveelheid bloed of vloeistof zijn achtergebleven. Dit is normaal.
* U kunt gedurende 10 seconden een watje of gaasje op de injectieplaats drukken.
* Indien nodig kunt u de injectieplaats afdekken met een pleister.

Wrijf niet over uw huid.

**Gooi de voorgevulde spuit weg (zie afbeelding 10)**

* Doe de voorgevulde spuit direct in een naaldcontainer. Zorg ervoor dat u de naaldcontainer weggooit volgens de instructies van uw arts of verpleegkundige.

Probeer niet de beschermdop weer op de naald te plaatsen.

Gebruik een voorgevulde spuit nooit meer dan één keer, zowel voor uw veiligheid als die van anderen.

Als u denkt dat er iets verkeerd is gegaan bij het injecteren of als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.



Afbeelding 10

**Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Simponi 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen**

golimumab

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

* Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
* Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
* Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
* Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Uw arts zal u ook een herinneringskaart voor de patiënt geven, waarop belangrijke veiligheidsinformatie staat waar u voorafgaand aan en tijdens uw behandeling met Simponi van op de hoogte moet zijn.

**Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Simponi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

3. Hoe gebruikt u dit middel?

4. Mogelijke bijwerkingen

5. Hoe bewaart u dit middel?

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

**1. Wat is Simponi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Simponi bevat de werkzame stof golimumab.

Simponi behoort tot een groep geneesmiddelen met de naam ‘TNF‑blokkers’. Simponi wordt gebruikt **bij volwassenen** voor de behandeling van de volgende ontstekingsziekten:

* reumatoïde artritis
* artritis psoriatica
* axiale spondyloartritis, waaronder spondylitis ankylosans (ziekte van Bechterew) en niet-radiografische axiale spondyloartritis
* colitis ulcerosa.

De werking van Simponi berust op het blokkeren van de werking van een eiwit dat ‘tumornecrosefactor‑alfa’ (TNFα) wordt genoemd. Dit eiwit speelt een rol bij de ontstekingsprocessen in het lichaam, en door dit eiwit te blokkeren kan de ontstekingsactiviteit in uw lichaam worden verminderd.

**Reumatoïde artritis**

Reumatoïde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten. Wanneer u actieve reumatoïde artritis heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u op deze geneesmiddelen onvoldoende reageert, kunt u Simponi krijgen, dat u samen met methotrexaat, een ander geneesmiddel, zult gebruiken om:

* de klachten en verschijnselen van uw aandoening te doen afnemen
* beschadiging van uw botten en gewrichten te vertragen
* uw lichamelijk functioneren te verbeteren.

**Artritis psoriatica**

Artritis psoriatica is een ontstekingsziekte van de gewrichten, die gewoonlijk gepaard gaat met psoriasis, een ontstekingsaandoening van de huid. Als u aan actieve artritis psoriatica lijdt, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u op deze geneesmiddelen onvoldoende reageert, kunt u Simponi krijgen om:

* de klachten en verschijnselen van uw aandoening te doen afnemen
* de schade aan uw botten en gewrichten te vertragen
* uw lichamelijk functioneren te verbeteren.

**Spondylitis ankylosans en niet-radiografische axiale spondyloartritis**

Spondylitis ankylosans en niet-radiografische axiale spondyloartritis zijn ontstekingsziekten van de ruggengraat. Als u aan spondylitis ankylosans of niet-radiografische axiale spondyloartritis lijdt, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u op deze geneesmiddelen onvoldoende reageert, kunt u Simponi krijgen om:

* de klachten en verschijnselen van uw aandoening te doen afnemen
* uw lichamelijk functioneren te verbeteren.

**Colitis ulcerosa**

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de darmen. Wanneer u colitis ulcerosa heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u niet voldoende op deze geneesmiddelen reageert, krijgt u Simponi toegediend om uw ziekte te behandelen.

**2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

* U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
* U heeft tuberculose (tbc) of een andere ernstige infectie.
* U heeft matig of ernstig hartfalen.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan voordat u Simponi gaat gebruiken contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Infecties

Vertel het direct aan uw arts als u tijdens of na uw behandeling met Simponi verschijnselen van infectie krijgt of deze al heeft. Tot de verschijnselen van infectie behoren koorts, hoest, kortademigheid, griepachtige verschijnselen, diarree, wonden, gebitsproblemen of een branderig gevoel bij het plassen.

* Tijdens het gebruik van Simponi kunt u sneller een infectie oplopen.
* Het is mogelijk dat infecties zich sneller ontwikkelen of ernstiger zijn. Daarnaast is het mogelijk dat eerder doorgemaakte infecties terugkeren.

*Tuberculose (tbc)*

Vertel het direct aan uw arts als u tijdens of na uw behandeling verschijnselen van tbc krijgt. Tot de verschijnselen van tbc behoren aanhoudende hoest, gewichtsverlies, vermoeidheid, koorts of nachtelijk zweten.

* Er zijn gevallen van tbc gemeld onder patiënten die met Simponi werden behandeld, in zeldzame gevallen zelfs bij patiënten die behandeld zijn met geneesmiddelen tegen tbc. Uw arts zal u testen op tbc. Uw arts zal deze tests vermelden op uw herinneringskaart.
* Het is zeer belangrijk dat u het uw arts laat weten als u ooit tbc heeft gehad of direct contact heeft gehad met iemand die tbc heeft of heeft gehad.
* Als uw arts meent dat er bij u een risico op tbc bestaat, kunt u voorafgaand aan uw behandeling met Simponi behandeld worden met geneesmiddelen tegen tbc.

*Hepatitis B‑virus (HBV)*

* Vertel het uw arts als u drager bent van HBV of HBV heeft of heeft gehad voordat u Simponi toegediend krijgt.
* Vertel het uw arts als u denkt een verhoogd risico te hebben op besmetting met HBV.
* Uw arts moet u op HBV testen.
* Bij patiënten die drager zijn van HBV kan behandeling met TNF‑blokkers als Simponi leiden tot reactivering van HBV, wat in sommige gevallen levensbedreigend kan zijn.

*Invasieve schimmelinfecties*

Vertel het direct aan uw arts als u gewoond of gereisd heeft in een gebied waar vaak infecties voorkomen die veroorzaakt worden door een specifiek type schimmels dat de longen of andere delen van het lichaam kan aantasten (genoemd histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose). Vraag het uw arts als u niet zeker weet of deze infecties voorkomen in een gebied waar u gewoond of gereisd heeft.

Kanker en lymfoom

Vertel het uw arts voordat u Simponi gaat gebruiken als er bij u ooit lymfoom (een vorm van bloedkanker) of een andere vorm van kanker is vastgesteld.

* Bij gebruik van Simponi of andere TNF‑blokkers kunt u een grotere kans hebben op het krijgen van lymfoom of andere vormen van kanker.
* Bij patiënten die al gedurende langere tijd lijden aan ernstige reumatoïde artritis en andere ontstekingsziekten kan de kans op het krijgen van lymfoom groter dan gemiddeld zijn.
* Bij kinderen en tieners die TNF‑blokkers kregen zijn er gevallen geweest van kanker, waaronder zeldzame types. Soms leidde dit tot de dood.
* In zeldzame gevallen is er een specifiek en ernstig type kanker, genaamd hepatosplenisch T‑cellymfoom, aangetroffen bij patiënten die andere TNF‑blokkers gebruikten. De meeste van deze patiënten waren jongens tot 18 jaar of jongvolwassen mannen. Dit type kanker was meestal dodelijk. Bijna al deze patiënten gebruikten ook geneesmiddelen die bekend zijn als azathioprine en 6‑mercaptopurine. Vertel het uw arts als u azathioprine of 6‑mercaptopurine gebruikt samen met Simponi.
* Patiënten met ernstig aanhoudend astma, chronische obstructieve longziekte (COPD) of die veel roken, kunnen bij behandeling met Simponi een vergrote kans op kanker hebben. Als u ernstig aanhoudend astma of COPD heeft of als u veel rookt, moet u met uw arts bespreken of behandeling met een TNF‑blokker wel geschikt voor u is.
* Sommige patiënten die behandeld zijn met golimumab ontwikkelden bepaalde soorten van huidkanker. Als er veranderingen van de huid of ongewone celgroei op de huid optreedt, tijdens of na de therapie, vertel het uw arts.

Hartfalen

Vertel het direct aan uw arts als u nieuwe verschijnselen van hartfalen krijgt of als uw verschijnselen verergeren. Verschijnselen van hartfalen omvatten kortademigheid of zwelling van de voeten.

* Bij patiënten die TNF‑blokkers gebruikten, waaronder Simponi, is melding gemaakt van nieuw optredend of verergering van congestief hartfalen. Enkele van deze patiënten overleden.
* Als u lijdt aan licht hartfalen en met Simponi wordt behandeld, moet uw arts u nauwlettend controleren.

Zenuwstelselaandoening

Vertel het direct aan uw arts als er bij u ooit een demyeliniserende aandoening (aandoening gepaard gaande met zenuwbeschadiging) zoals multipele sclerose is vastgesteld of als u verschijnselen van dit type aandoening krijgt. De verschijnselen kunnen bestaan uit veranderingen in uw gezichtsvermogen, zwakte in uw armen of benen en gevoelloosheid of tintelingen in een deel van uw lichaam. Uw arts zal bepalen of u Simponi mag gebruiken.

Operaties of tandheelkundige ingrepen

* Vertel het uw arts als u een operatie of tandheelkundige ingreep moet ondergaan.
* Vertel het uw chirurg of tandarts die de ingreep uitvoert dat u een behandeling met Simponi ondergaat door hem of haar uw herinneringskaart te tonen.

Auto‑immuunziekte

Vertel het uw arts als u verschijnselen krijgt van een aandoening met de naam lupus. De verschijnselen omvatten aanhoudende huiduitslag, koorts, gewrichtspijn en vermoeidheid.

* In zeldzame gevallen hebben patiënten die met TNF‑blokkers behandeld werden lupus gekregen.

Bloedziekte

Bij sommige patiënten kan het zo zijn dat het lichaam niet genoeg bloedcellen maakt om het lichaam te helpen vechten tegen infecties of bloedingen te stoppen. Als er bij u koorts optreedt die niet verdwijnt, er makkelijk blauwe plekken of bloedingen optreden, of als u erg bleek ziet, moet u direct uw arts bellen. Uw arts kan besluiten om de behandeling te stoppen.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan voordat u Simponi gaat gebruiken contact op met uw arts of apotheker.

Vaccinaties

Vertel het uw arts als u een vaccinatie heeft gekregen of moet krijgen.

* Tijdens uw behandeling met Simponi mag u niet gevaccineerd worden met bepaalde (levende) vaccins.
* Bepaalde vaccinaties kunnen infecties veroorzaken. Als u Simponi heeft gekregen terwijl u zwanger was, kan uw baby tot ongeveer 6 maanden na de laatste dosis die u kreeg tijdens de zwangerschap een verhoogd risico hebben op het krijgen van zo'n infectie. Het is belangrijk dat u de arts van uw baby en ander medisch personeel informeert over uw Simponi‑gebruik zodat zij kunnen besluiten wanneer uw baby een vaccin moet krijgen.

Behandeling met micro‑organismen

Bespreek het met uw arts als u kort geleden een behandeling met micro‑organismen (zoals bacteriën) heeft gehad of als er een behandeling is afgesproken (zoals de toediening van BCG in de blaas bij de behandeling van (blaas)kanker).

Allergische reacties

Informeer onmiddellijk uw arts als u verschijnselen ontwikkelt van een allergische reactie (overgevoeligheid) na uw behandeling met Simponi. Verschijnselen van een allergische reactie kunnen zijn zwelling van het gezicht, lippen, mond of keel, wat moeilijkheden met slikken of ademen kan veroorzaken, huiduitslag, galbulten (netelroos), zwelling van de handen, voeten of enkels.

* Sommige van deze reacties kunnen ernstig zijn, of in zeldzame gevallen levensbedreigend.
* Sommige van deze reacties traden op na de eerste toediening van Simponi.

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Gebruik van Simponi 100 mg door kinderen en jongeren (jonger dan 18 jaar) wordt niet aanbevolen.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

* Gebruikt u naast Simponi nog andere geneesmiddelen, waaronder andere geneesmiddelen voor de behandeling van reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylosans, niet-radiografische axiale spondyloartritis of colitis ulcerosa, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.
* U mag Simponi niet gelijktijdig gebruiken met geneesmiddelen die de werkzame stoffen anakinra of abatacept bevatten. Dit zijn geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van reumatische aandoeningen.
* Vertel het uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt die uw immuunsysteem beïnvloeden.
* Bepaalde (levende) vaccinaties mag u niet krijgen als u Simponi gebruikt.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan voordat u Simponi gaat gebruiken contact op met uw arts of apotheker.

**Zwangerschap en borstvoeding**

Raadpleeg uw arts voordat u Simponi gaat gebruiken als:

* u zwanger bent of tijdens de behandeling met Simponi zwanger wilt worden. U mag niet zwanger worden als u dit medicijn gebruikt. Het is niet zeker of dit medicijn veilig is voor de baby in uw buik. Gebruik tijdens uw behandeling en tot minimaal 6 maanden na uw laatste Simponi-injectie altijd een middel om niet zwanger te worden. Bent u toch zwanger geworden? Ga dan direct naar uw dokter. Alleen als Simponi voor u noodzakelijk is, mag u dit medicijn gebruiken als u zwanger bent.
* u mag pas minimaal 6 maanden na uw laatste behandeling met Simponi beginnen met het geven van borstvoeding. Als u Simponi zult gaan gebruiken, moet u stoppen met het geven van borstvoeding.
* u Simponi heeft ontvangen tijdens uw zwangerschap. Uw baby kan dan een verhoogd risico hebben op een infectie. Het is belangrijk dat u de arts van uw baby en ander medisch personeel informeert over uw Simponi‑gebruik vóórdat de baby een vaccin krijgt (voor meer informatie zie de rubriek over vaccinatie).

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Simponi heeft enige invloed op uw rijvaardigheid en op het vermogen om gereedschap of machines te gebruiken. Na toediening van Simponi kunt u echter last krijgen van duizeligheid. Als dit gebeurt, mag u geen voertuig besturen en geen gereedschap of machines gebruiken.

**Simponi bevat latex en sorbitol**

Overgevoeligheid voor latex

Een onderdeel van de voorgevulde pen, namelijk de naaldbescherming, bevat latex. Aangezien latex ernstige allergische reacties kan veroorzaken, moet u voordat u Simponi gaat gebruiken met uw arts overleggen als u of uw verzorger een latexallergie heeft.

Sorbitolintolerantie

Dit geneesmiddel bevat 41 mg sorbitol (E420) in elke voorgevulde pen.

**3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Hoeveel Simponi wordt er gegeven?**

Reumatoïde artritis, artritis psoriatica en axiale spondyloartritis, waaronder spondylitis ankylosans en niet-radiografische axiale spondyloartritis:

* De aanbevolen dosering is 50 mg, eenmaal per maand en op steeds dezelfde dag van de maand toe te dienen.
* Overleg met uw arts voordat u uw vierde dosis toedient. Uw arts zal bepalen of u uw behandeling met Simponi moet voortzetten.
* Als u meer dan 100 kg weegt, kan de dosering worden verhoogd tot 100 mg (de inhoud van 1 voorgevulde pen), eenmaal per maand en op steeds dezelfde dag van de maand toe te dienen.

Colitis ulcerosa

* In de onderstaande tabel is te zien hoe dit geneesmiddel gewoonlijk wordt gebruikt.

|  |  |
| --- | --- |
| Inleidende behandeling | Een startdosis van 200 mg (de inhoud van 2 voorgevulde pennen) gevolgd door 100 mg (de inhoud van 1 voorgevulde pen) 2 weken later. |
| Onderhoudsbehandeling | * Bij patiënten die minder dan 80 kg wegen, 50 mg (voor de toediening moet de inhoud van 1 voorgevulde pen of spuit van 50 mg worden gebruikt) 4 weken na uw laatste behandeling, daarna iedere 4 weken. Uw arts kan besluiten om 100 mg (de inhoud van 1 voorgevulde pen) voor te schrijven, afhankelijk van hoe goed Simponi bij u werkt. * Bij patiënten die 80 kg of meer wegen, 100 mg (de inhoud van 1 voorgevulde pen) 4 weken na uw laatste behandeling, daarna iedere 4 weken. |

**Hoe wordt Simponi gegeven?**

* Simponi wordt toegediend via een onderhuidse (subcutane) injectie.
* Bij aanvang van de behandeling kan Simponi worden geïnjecteerd door uw arts of verpleegkundige. U en uw arts kunnen echter ook besluiten dat u Simponi zelf kunt gaan injecteren. In dat geval zult u uitleg krijgen over hoe u de Simponi‑injecties zelf moet toedienen.

Als u vragen heeft over het injecteren van het geneesmiddel bij uzelf, raadpleeg dan uw arts. Aan het einde van deze bijsluiter staan uitgebreide ‘Instructies voor gebruik’.

**Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Vertel het direct aan uw arts of apotheker als u te veel Simponi heeft gebruikt of toegediend heeft gekregen (ofwel door te veel te injecteren tijdens een enkel toedieningsmoment ofwel door te vaak een dosis toe te dienen). Neem altijd de buitenverpakking en deze bijsluiter mee, ook al is de verpakking leeg.

**Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u bent vergeten om Simponi op de geplande datum te injecteren, dien dan direct als u eraan denkt de vergeten dosis toe.

Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Wanneer moet u de volgende dosis injecteren:

* als u minder dan 2 weken te laat bent, injecteer de vergeten dosis dan direct nadat u er aan denkt en blijf het oorspronkelijke schema volgen.
* als u meer dan 2 weken te laat bent, injecteer de vergeten dosis dan direct nadat u er aan denkt en vraag uw arts of apotheker wanneer u de volgende dosis moet toedienen.

Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

**Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Als u overweegt om met Simponi te stoppen, raadpleeg dan eerst uw arts of apotheker.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

**4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bij sommige patiënten kunnen ernstige bijwerkingen optreden en kan behandeling noodzakelijk zijn. Het risico op bepaalde bijwerkingen is met de 100 mg dosis hoger dan met de 50 mg dosis. Bijwerkingen kunnen tot een aantal maanden na de laatste injectie optreden.

Waarschuw direct uw arts als een van de volgende ernstige bijwerkingen zich voordoet:

* **allergische reacties die ernstig, of in zeldzame gevallen, levensbedreigend kunnen zijn (zelden).** Verschijnselen van een allergische reactie zijn onder andere zwelling van het gezicht, de lippen, mond of keel waardoor het slikken of de ademhaling moeilijker kan worden, huiduitslag, galbulten (netelroos) of zwelling van de handen, voeten of enkels. Sommige van deze reacties traden op na de eerste toediening van Simponi.
* **ernstige infecties (waaronder tuberculose, bacteriële infecties waaronder ernstige bloedinfecties en longontsteking, ernstige schimmelinfecties en andere infecties bij verminderde afweer) (vaak).** Verschijnselen van een infectie zijn onder andere koorts, vermoeidheid, (aanhoudende) hoest, kortademigheid, griepachtige verschijnselen, gewichtsverlies, nachtelijk zweten, diarree, wonden, gebitsproblemen en een branderig gevoel bij het plassen.
* **reactivatie van hepatitis B‑virus (HBV) als u drager bent of als u hepatitis B heeft gehad (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere het geel worden van de huid en het oogwit, donkerbruine urine, pijn in de rechterkant van de buik, koorts, misselijkheid, braken en ernstige vermoeidheid.
* **zenuwstelselaandoening zoals multipele sclerose (zelden).** Verschijnselen van een zenuwstelselaandoening zijn onder andere veranderingen in uw gezichtsvermogen, zwakte in uw armen of benen, een verdoofd of tintelend gevoel in een deel van uw lichaam.
* **kanker van de lymfeklieren (lymfoom) (zelden).** Verschijnselen van lymfoom zijn onder andere gezwollen lymfeklieren, gewichtsverlies of koorts.
* **hartfalen (zelden).** Verschijnselen van hartfalen zijn onder andere kortademigheid of gezwollen voeten.
* **tekenen van immuunsysteemaandoeningen genaamd:**
  + **lupus (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere gewrichtspijn of uitslag op de wangen of armen die gevoelig is voor zonlicht.
  + **sarcoïdose (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere aanhoudende hoest, kortademigheid, pijn op de borst, koorts, gezwollen lymfeklieren, gewichtsverlies, huiduitslag en wazig zien.
* **ontsteking van kleine bloedvaten (vasculitis) (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere koorts, hoofdpijn, gewichtsverlies, nachtelijk zweten, huiduitslag en problemen met de zenuwen zoals een doof gevoel of tintelingen.
* **huidkanker (soms).** Verschijnselen van huidkanker zijn onder andere veranderingen in het uiterlijk van uw huid of gezwellen op uw huid.
* **bloedziekte (vaak).** Verschijnselen van bloedziekte zijn onder andere koorts die niet verdwijnt, blauwe plekken of bloedingen die makkelijk optreden, of erg bleek zien.
* **bloedkanker (leukemie) (zelden).** Verschijnselen van leukemie zijn onder andere koorts, vermoeidheid, vaak optreden van infecties, gemakkelijk blauwe plekken krijgen en nachtelijk zweten.

Waarschuw direct uw arts als een van bovenstaande verschijnselen zich voordoet.

**De volgende overige bijwerkingen zijn waargenomen bij gebruik van Simponi:**

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

* bovensteluchtweginfectie, keelpijn of heesheid, loopneus.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

* afwijkende leverfunctiewaarden (toename van leverenzymen), aangetoond met bloedonderzoek in opdracht van uw arts
* duizeligheid
* hoofdpijn
* verdoofd gevoel of tintelingen
* oppervlakkige schimmelinfecties
* abces
* bacteriële infecties (zoals cellulitis)
* laag aantal rode bloedcellen
* laag aantal witte bloedcellen
* positieve lupus bloedtest
* allergische reacties
* maag‑ en darmproblemen (spijsverteringsstoornis)
* maagpijn
* misselijkheid
* griep
* bronchitis
* bijholte-ontsteking
* koortslip
* hoge bloeddruk
* koorts
* astma, kortademigheid, piepen
* maag‑ en darmklachten waaronder ontsteking van de maag‑ en darmbekleding, die koorts kan veroorzaken
* pijn en zweren in de mond
* reacties op de injectieplaats (waaronder roodheid, verharding, pijn, bloeduitstorting, jeuk, tintelingen en irritatie)
* haaruitval
* huiduitslag en jeukende huid
* slaapproblemen
* depressie
* gevoel van zwakte
* botbreuken
* vervelend gevoel op de borst.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

* nierinfectie
* kanker, waaronder huidkanker en goedaardige tumoren of gezwellen, inclusief moedervlekken op de huid
* huidblaren
* ernstige infectie in het hele lichaam (sepsis), soms met lage bloeddruk (septische shock)
* psoriasis (waaronder op de handpalmen of voetzolen en/of in de vorm van blaasjes op de huid)
* laag aantal bloedplaatjes
* gecombineerd laag aantal bloedplaatjes, rode bloedcellen en witte bloedcellen
* schildklieraandoeningen
* verhoogde bloedsuikerspiegels
* verhoogde cholesterolspiegels in het bloed
* evenwichtsstoornissen
* problemen met zien
* ontstoken oog (conjunctivitis)
* oogallergie
* gevoel van een onregelmatige hartslag
* vernauwing van de bloedvaten in het hart
* bloedstolsels
* blozen, roodheid van het gezicht
* verstopping
* chronische ontstekingsaandoening van de longen
* zuurbranden
* galstenen
* leveraandoeningen
* borstaandoeningen
* menstruatiestoornissen.

Zelden optredende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

* falende aanmaak van bloedcellen door het beenmerg
* ernstig verlaagd aantal witte bloedcellen
* infectie van de gewrichten of het omliggende weefsel
* verstoorde wondgenezing
* ontsteking van de bloedvaten in inwendige organen
* leukemie
* melanoom (een type huidkanker)
* Merkelcelcarcinoom (een type huidkanker)
* lichenoïde reacties (jeukende paarsrode huiduitslag en/of draadvormige grijswitte strepen op slijmvliezen)
* schilferige, vervellende huid
* immuunsysteemaandoeningen die de longen, huid en lymfeklieren kunnen aantasten (meestal in de vorm van de ziekte sarcoïdose)
* pijn en verkleuring van de vingers of tenen
* smaakstoornissen
* blaasaandoeningen
* nieraandoeningen
* ontsteking van de bloedvaten in uw huid die uitslag veroorzaakt.

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is:

* een zeldzame vorm van bloedkanker die meestal jonge mensen treft (hepatosplenisch T‑cellymfoom)
* Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade.
* verergeren van een aandoening die dermatomyositis heet (dit uit zich als huiduitslag samen met spierzwakte).

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

* Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
* Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na ‘EXP’. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
* Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
* De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
* Dit geneesmiddel kan ook maximaal 30 aaneengesloten dagen buiten de koelkast worden bewaard bij een temperatuur tot maximaal 25 °C. Dit mag dan niet langer zijn dan de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum die op het doosje staat. Schrijf de nieuwe houdbaarheidsdatum op het doosje met dag/maand/jaar (dit mag niet langer zijn dan 30 dagen nadat het geneesmiddel uit de koelkast is gehaald). Zet het geneesmiddel niet terug in de koelkast nadat het op kamertemperatuur is geweest. Gooi dit geneesmiddel weg als het niet is gebruikt op de nieuwe of oorspronkelijke houdbaarheidsdatum, afhankelijk van welke eerder is.
* Gebruik dit geneesmiddel niet als de oplossing geen kleurloze tot lichtgele kleur heeft, troebel is, of zichtbare vreemde deeltjes bevat.
* Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

**6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is golimumab. Een 1 ml voorgevulde pen bevat 100 mg golimumab.

De andere stoffen in dit middel zijn sorbitol (E420), histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80 en water voor injecties. Voor meer informatie over sorbitol (E420), zie rubriek 2.

**Hoe ziet Simponi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Simponi wordt geleverd als oplossing voor injectie in een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik. Simponi is beschikbaar in verpakkingen met 1 voorgevulde pen en meervoudige verpakkingen met 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De oplossing is helder tot licht opalescent (met een parelmoerachtige glans), kleurloos tot lichtgeel, en kan een aantal kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten. Gebruik Simponi niet als de oplossing verkleurd of troebel is of zichtbare deeltjes bevat die niet in de oplossing thuishoren.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

**Fabrikant**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Janssen-Cilag NV  Tel/Tél: +32 14 64 94 11  janssen@jacbe.jnj.com | **Lietuva**  UAB "JOHNSON & JOHNSON"  Tel: +370 5 278 68 88  lt@its.jnj.com |
| **България**  „Джонсън & Джонсън България” ЕООД  Тел.: +359 2 489 94 00  jjsafety@its.jnj.com | **Luxembourg/Luxemburg**  Janssen-Cilag NV  Tél/Tel: +32 14 64 94 11  janssen@jacbe.jnj.com |
| **Česká republika**  Janssen-Cilag s.r.o.  Tel: +420 227 012 227 | **Magyarország**  Janssen-Cilag Kft.  Tel.: +36 1 884 2858  janssenhu@its.jnj.com |
| **Danmark**  Janssen-Cilag A/S  Tlf.: +45 4594 8282  jacdk@its.jnj.com | **Malta**  AM MANGION LTD  Tel: +356 2397 6000 |
| **Deutschland**  Janssen-Cilag GmbH  Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  jancil@its.jnj.com | **Nederland**  Janssen-Cilag B.V.  Tel: +31 76 711 1111  janssen@jacnl.jnj.com |
| **Eesti**  UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  Tel: +372 617 7410  ee@its.jnj.com | **Norge**  Janssen-Cilag AS  Tlf: +47 24 12 65 00  jacno@its.jnj.com |
| **Ελλάδα**  Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  Tηλ: +30 210 80 90 000 | **Österreich**  Janssen-Cilag Pharma GmbH  Tel: +43 1 610 300 |
| **España**  Janssen-Cilag, S.A.  Tel: +34 91 722 81 00  contacto@its.jnj.com | **Polska**  Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 237 60 00 |
| **France**  Janssen-Cilag  Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  medisource@its.jnj.com | **Portugal**  Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  Tel: +351 214 368 600 |
| **Hrvatska**  Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  Tel: +385 1 6610 700  jjsafety@JNJCR.JNJ.com | **România**  Johnson & Johnson România SRL  Tel: +40 21 207 1800 |
| **Ireland**  Janssen Sciences Ireland UC  Tel: 1 800 709 122  medinfo@its.jnj.com | **Slovenija**  Johnson & Johnson d.o.o.  Tel: +386 1 401 18 00  JNJ-SI-safety@its.jnj.com |
| **Ísland**  Janssen-Cilag AB  c/o Vistor ehf.  Sími: +354 535 7000  janssen@vistor.is | **Slovenská republika**  Johnson & Johnson, s.r.o.  Tel: +421 232 408 400 |
| **Italia**  Janssen-Cilag SpA  Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  janssenita@its.jnj.com | **Suomi/Finland**  Janssen-Cilag Oy  Puh/Tel: +358 207 531 300  jacfi@its.jnj.com |
| **Κύπρος**  Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  Τηλ: +357 22 207 700 | **Sverige**  Janssen-Cilag AB  Tfn: +46 8 626 50 00  jacse@its.jnj.com |
| **Latvija**  UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  Tel: +371 678 93561  lv@its.jnj.com |  |

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

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

**INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**Als u Simponi zelf wilt injecteren, moet een zorgverlener u leren hoe u de injectie moet voorbereiden en bij uzelf moet toedienen. Als u dit nog niet heeft geleerd, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker om een afspraak te maken voor een trainingssessie.**

In deze instructies:

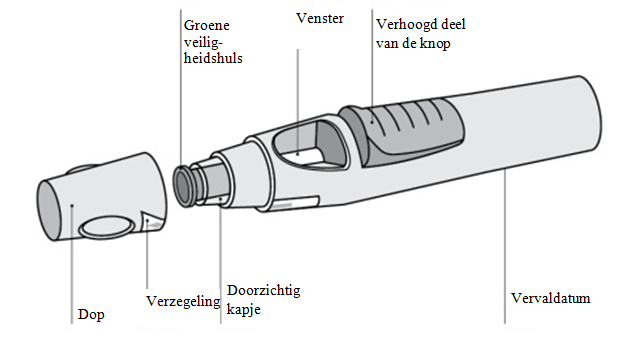
1. Voorbereiding voor het gebruik van de voorgevulde pen

2. Het kiezen en voorbereiden van de injectieplaats

3. Het injecteren van het geneesmiddel

4. Na de injectie

De onderstaande tekening (afbeelding 1) geeft weer hoe de ‘SmartJect’ voorgevulde pen eruitziet.



Afbeelding 1

**1. Voorbereiding voor het gebruik van de voorgevulde pen**

* Schud de voorgevulde pen nooit.
* Verwijder de dop pas vlak voordat de injectie toegediend wordt.
* Heeft u de dop van de voorgevulde pen gehaald? Zet de dop niet terug op de pen. U kunt dan de naald verbuigen.

**Controleer het aantal voorgevulde pennen**

Controleer de voorgevulde pennen om er zeker van te zijn dat

* het aantal voorgevulde pennen en de sterkte juist zijn
* Als uw dosis 100 mg is, dan krijgt u één voorgevulde pen met 100 mg
* Als uw dosis 200 mg is, dan krijgt u 2 voorgevulde pennen met elk 100 mg en u zult uzelf 2 injecties moeten geven. Kies verschillende plaatsen voor deze injecties en geef de injecties direct na elkaar.

**Controleer de vervaldatum**

* Controleer de geprinte of geschreven houdbaarheidsdatum op het doosje.
* Controleer de vervaldatum (weergegeven na de aanduiding ‘EXP’) op de voorgevulde pen.
* Gebruik de voorgevulde pen niet als de vervaldatum is overschreden. De geprinte vervaldatum verwijst naar de laatste dag van de maand. Raadpleeg in dat geval uw arts of apotheker.

**Controleer de verzegeling**

* Controleer de verzegeling rond de dop van de voorgevulde pen.
* Gebruik de voorgevulde pen niet als de verzegeling is verbroken. Raadpleeg in dat geval uw arts of apotheker.

**Wacht 30 minuten om de voorgevulde pen op kamertemperatuur te laten komen**

* Laat de voorgevulde pen gedurende 30 minuten buiten de doos en buiten het bereik van kinderen op kamertemperatuur komen om correcte toediening te garanderen.
* Warm de voorgevulde pen niet op andere wijze op (gebruik bijvoorbeeld geen magnetron of warm water om de voorgevulde pen op te warmen).
* Laat de dop op de voorgevulde pen zitten tijdens het op kamertemperatuur brengen van de voorgevulde pen.

**Leg uw overige benodigdheden klaar**

* Terwijl u aan het wachten bent kunt u de overige benodigdheden klaarleggen, zoals een alcoholdoekje, watten of een gaasje en een naaldcontainer.

**Controleer de vloeistof in de voorgevulde pen**

* Kijk door het venster om te controleren of de vloeistof in de voorgevulde pen helder tot licht opalescent (met een parelmoerachtige glans) en kleurloos tot lichtgeel is. De oplossing kan worden gebruikt als het een aantal kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevat.
* Er zal een luchtbel zichtbaar zijn. Dat is normaal.
* Gebruik de voorgevulde pen niet als de vloeistof een verkeerde kleur heeft, troebel is of grotere deeltjes bevat. Raadpleeg in dat geval uw arts of apotheker.

**2. Het kiezen en voorbereiden van de injectieplaats (zie afbeelding 2)**

* Het geneesmiddel wordt aan de voorzijde van het midden van de bovenbenen geïnjecteerd.
* U kunt de injectie toedienen in de onderbuik, onder de navel, waarbij een gebied van ongeveer 5 cm onder de navel moet worden vrijgehouden.
* Injecteer niet op plekken waar de huid gevoelig is, blauwe plekken vertoont, rood, schilferig of verhard is of op plekken waar littekens of (zwangerschaps)striemen (striae) zitten.
* Als er voor één dosis meerdere injecties nodig zijn, dan moeten de injecties op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.



Afbeelding 2

Spuit **NIET** in de arm. De voorgevulde pen kan dan niet goed werken en/of u kunt per ongeluk een wond krijgen.

**Was uw handen en maak de injectieplaats schoon**

* Was zorgvuldig uw handen met zeep en warm water.
* Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje.
* Laat de huid opdrogen voordat u de injectie toedient. Droog de gereinigde huid niet door te blazen of lucht toe te wuiven.
* Raak dit gebied niet meer aan voordat u de injectie toedient.

**3. Het injecteren van het geneesmiddel**

* De dop mag pas verwijderd worden als u klaar bent om het geneesmiddel toe te dienen.
* Als de dop verwijderd is, moet het geneesmiddel binnen 5 minuten worden geïnjecteerd.

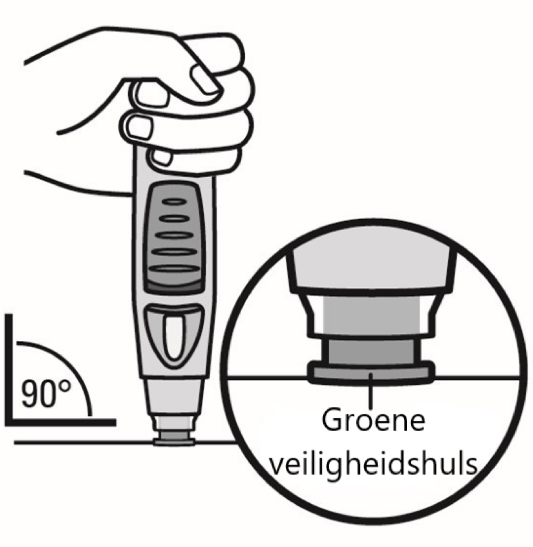
**Verwijder de dop (afbeelding 3)**

* Wanneer u klaar bent om de injectie toe te dienen, verbreek dan de verzegeling door de dop een stukje te draaien.
* Trek de dop in een rechte beweging van de voorgevulde pen af en gooi de dop weg na het injecteren.
* Plaats de dop niet terug op de voorgevulde pen, want daardoor zou u de naald in de voorgevulde pen kunnen beschadigen.
* Gebruik de voorgevulde pen niet als deze gevallen is terwijl de dop er niet op zat. Raadpleeg uw arts of apotheker als deze situatie zich voordoet.



Afbeelding 3

**Zet de voorgevulde pen op de huid (zie afbeeldingen 4 en 5). Knijp de huid niet samen.**



Afbeelding 4

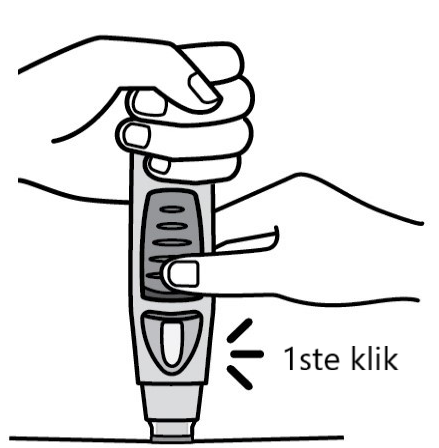
* Houd met één hand de voorgevulde pen vast op een manier die voor uw prettig is. Houd de pen vast **boven de blauwe knop**.
* Zorg ervoor dat de groene veiligheidshuls stabiel is en zo plat mogelijk op de huid staat. Als de voorgevulde pen niet stabiel staat tijdens de injectie, dan kan de naald verbuigen.
* Knijp de huid NIET samen. U kunt dan door de naald per ongeluk een wond krijgen.
* Raak de blauwe knop NIET aan en druk er NIET op terwijl u de voorgevulde pen op uw huid zet.



Afbeelding 5

* Duw het open uiteinde van de voorgevulde pen recht tegen de huid (een hoek van 90 graden). Druk hard genoeg om de groene veiligheidshuls omhoog te schuiven. De veiligheidshuls moet binnen het doorzichtige kapje blijven. Alleen het bredere gedeelte van de groene veiligheidshuls blijft buiten het doorzichtige kapje.
* Druk NIET op de blauwe knop totdat de veiligheidshuls in het doorzichtige kapje is geschoven. Als u eerder op de blauwe knop drukt, werkt de pen mogelijk niet goed.
* Injecteer zonder de huid samen te knijpen.

**Druk op de knop om de injectie toe te dienen (zie afbeeldingen 6 en 7)**

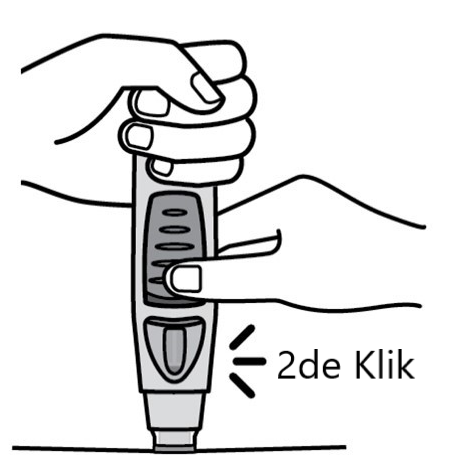
 

Afbeelding 6 Afbeelding 7

* Blijf de voorgevulde pen tegen uw huid duwen. **Gebruik uw andere hand** om op **het verhoogde deel van de blauwe knop** te drukken om uw injectie te starten. Druk niet op de knop totdat de voorgevulde pen **op uw huid staat** en de veiligheidshuls in het doorzichtige kapje is geschoven.
* Als de knop is ingedrukt, zal deze in de ingedrukte stand blijven staan, dus u hoeft uw vingers of duim niet op de knop te houden.
* Is de knop moeilijk in te drukken? Druk dan niet harder op de knop. Laat de knop los, til de voorgevulde pen op en begin opnieuw. Druk niet op de knop totdat de groene veiligheidshuls weer helemaal op de huid staat. Druk dan pas op het verhoogde deel van de knop.
* **U zult een harde ‘klik’ horen – schrik hier niet van.** De eerste klik betekent dat de naald is ingebracht en dat de injectie is gestart. U kunt de prik van de naald op dit moment wel of niet voelen.

**Haal de voorgevulde pen niet van de huid af. Als u de voorgevulde pen van de huid afhaalt, krijgt u misschien niet de hele dosering van het geneesmiddel.**

**Houd de voorgevulde pen tegen de huid totdat u een tweede klik hoort (zie afbeelding 8). Het duurt meestal ongeveer 3 tot 6 tellen. Soms duurt het tot 15 tellen duren voordat u de tweede klik hoort.**



Afbeelding 8

* **Houd de voorgevulde pen tegen de huid geduwd totdat u een tweede klik hoort. De tweede klik geeft aan dat de injectie klaar is en de naald terug in de voorgevulde pen zit.**
* Haal de voorgevulde pen van de injectieplaats af door deze op te tillen.
* Opmerking: hoort u de tweede klik niet? Wacht dan 15 tellen na de eerste klik. Haal daarna de pen van de injectieplaats.

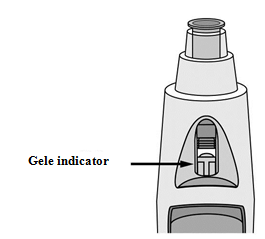
**4. Na de injectie**

**Gebruik watten of een gaasje**

* Op de injectieplaats kan een kleine hoeveelheid bloed of vloeistof zijn achtergebleven. Dit is normaal.
* U kunt gedurende 10 seconden een watje of gaasje op de injectieplaats drukken.
* Indien nodig kunt u de injectieplaats afdekken met een pleister.
* Wrijf niet over uw huid.

**Controleer het venster – een gele indicator bevestigt een juiste toediening (zie afbeelding 9)**

* De gele indicator is verbonden met de zuiger van de voorgevulde pen. Als de gele indicator niet zichtbaar is in het venster, is de zuiger niet voldoende naar beneden bewogen en heeft de injectie niet plaatsgevonden.
* De gele indicator vult ongeveer de helft van het venster. Dit is normaal.
* Raadpleeg uw arts of apotheker als u achter het venster geen gele indicator ziet of als u denkt dat u niet de hele dosis heeft ontvangen. Dien geen tweede dosis toe zonder dit met uw arts te hebben besproken.



Afbeelding 9

**Gooi de voorgevulde pen weg (zie afbeelding 10)**

* Doe de pen direct in een naaldcontainer. Als de naaldcontainer vol zit, zorg ervoor dat u deze weggooit volgens de instructies van uw arts of verpleegkundige.

Als u denkt dat er iets verkeerd is gegaan bij het injecteren of als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.



Afbeelding 10

**Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Simponi 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**

golimumab

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

* Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
* Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
* Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
* Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Uw arts zal u ook een herinneringskaart geven, waarop belangrijke veiligheidsinformatie staat waar u voorafgaand aan en tijdens uw behandeling met Simponi van op de hoogte moet zijn.

**Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Simponi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

3. Hoe gebruikt u dit middel?

4. Mogelijke bijwerkingen

5. Hoe bewaart u dit middel?

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

**1. Wat is Simponi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Simponi bevat de werkzame stof golimumab.

Simponi behoort tot een groep geneesmiddelen met de naam ‘TNF‑blokkers’. Simponi wordt gebruikt **bij volwassenen** voor de behandeling van de volgende ontstekingsziekten:

* reumatoïde artritis
* artritis psoriatica
* axiale spondyloartritis, waaronder spondylitis ankylosans (ziekte van Bechterew) en niet-radiografische axiale spondyloartritis
* colitis ulcerosa.

De werking van Simponi berust op het blokkeren van de werking van een eiwit dat ‘tumornecrosefactor‑alfa’ (TNFα) wordt genoemd. Dit eiwit speelt een rol bij de ontstekingsprocessen in het lichaam, en door dit eiwit te blokkeren kan de ontstekingsactiviteit in uw lichaam worden verminderd.

**Reumatoïde artritis**

Reumatoïde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten. Wanneer u actieve reumatoïde artritis heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u op deze geneesmiddelen onvoldoende reageert, kunt u Simponi krijgen, dat u samen met methotrexaat, een ander geneesmiddel, zult gebruiken om:

* de klachten en verschijnselen van uw aandoening te doen afnemen
* beschadiging van uw botten en gewrichten te vertragen
* uw lichamelijk functioneren te verbeteren.

**Artritis psoriatica**

Artritis psoriatica is een ontstekingsziekte van de gewrichten, die gewoonlijk gepaard gaat met psoriasis, een ontstekingsaandoening van de huid. Als u aan actieve artritis psoriatica lijdt, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u op deze geneesmiddelen onvoldoende reageert, kunt u Simponi krijgen om:

* de klachten en verschijnselen van uw aandoening te doen afnemen
* de schade aan uw botten en gewrichten te vertragen
* uw lichamelijk functioneren te verbeteren.

**Spondylitis ankylosans en niet-radiografische axiale spondyloartritis**

Spondylitis ankylosans en niet-radiografische axiale spondyloartritis zijn ontstekingsziekten van de ruggengraat. Als u aan spondylitis ankylosans of niet-radiografische axiale spondyloartritis lijdt, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u op deze geneesmiddelen onvoldoende reageert, kunt u Simponi krijgen om:

* de klachten en verschijnselen van uw aandoening te doen afnemen
* uw lichamelijk functioneren te verbeteren.

**Colitis ulcerosa**

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de darmen. Wanneer u colitis ulcerosa heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u niet voldoende op deze geneesmiddelen reageert, krijgt u Simponi toegediend om uw ziekte te behandelen.

**2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

* U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
* U heeft tuberculose (tbc) of een andere ernstige infectie.
* U heeft matig of ernstig hartfalen.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan voordat u Simponi gaat gebruiken contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Infecties

Vertel het direct aan uw arts als u tijdens of na uw behandeling met Simponi verschijnselen van infectie krijgt of deze al heeft. Tot de verschijnselen van infectie behoren koorts, hoest, kortademigheid, griepachtige verschijnselen, diarree, wonden, gebitsproblemen of een branderig gevoel bij het plassen.

* Tijdens het gebruik van Simponi kunt u sneller een infectie oplopen.
* Het is mogelijk dat infecties zich sneller ontwikkelen of ernstiger zijn. Daarnaast is het mogelijk dat eerder doorgemaakte infecties terugkeren.

*Tuberculose (tbc)*

Vertel het direct aan uw arts als u tijdens of na uw behandeling verschijnselen van tbc krijgt. Tot de verschijnselen van tbc behoren aanhoudende hoest, gewichtsverlies, vermoeidheid, koorts of nachtelijk zweten.

* Er zijn gevallen van tbc gemeld onder patiënten die met Simponi werden behandeld, in zeldzame gevallen zelfs bij patiënten die behandeld zijn met geneesmiddelen tegen tbc. Uw arts zal u testen op tbc. Uw arts zal deze tests vermelden op uw herinneringskaart.
* Het is zeer belangrijk dat u het uw arts laat weten als u ooit tbc heeft gehad of direct contact heeft gehad met iemand die tbc heeft of heeft gehad.
* Als uw arts meent dat er bij u een risico op tbc bestaat, kunt u voorafgaand aan uw behandeling met Simponi behandeld worden met geneesmiddelen tegen tbc.

*Hepatitis B‑virus (HBV)*

* Vertel het uw arts als u drager bent van HBV of HBV heeft of heeft gehad voordat u Simponi toegediend krijgt.
* Vertel het uw arts als u denkt een verhoogd risico te hebben op besmetting met HBV.
* Uw arts moet u op HBV testen.
* Bij patiënten die drager zijn van HBV kan behandeling met TNF‑blokkers als Simponi leiden tot reactivering van HBV, wat in sommige gevallen levensbedreigend kan zijn.

*Invasieve schimmelinfecties*

Vertel het direct aan uw arts als u gewoond of gereisd heeft in een gebied waar vaak infecties voorkomen die veroorzaakt worden door een specifiek type schimmels dat de longen of andere delen van het lichaam kan aantasten (genoemd histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose). Vraag het uw arts als u niet zeker weet of deze infecties voorkomen in een gebied waar u gewoond of gereisd heeft.

Kanker en lymfoom

Vertel het uw arts voordat u Simponi gaat gebruiken als er bij u ooit lymfoom (een vorm van bloedkanker) of een andere vorm van kanker is vastgesteld.

* Bij gebruik van Simponi of andere TNF‑blokkers kunt u een grotere kans hebben op het krijgen van lymfoom of andere vormen van kanker.
* Bij patiënten die al gedurende langere tijd lijden aan ernstige reumatoïde artritis en andere ontstekingsziekten kan de kans op het krijgen van lymfoom groter dan gemiddeld zijn.
* Bij kinderen en tieners die TNF‑blokkers kregen zijn er gevallen geweest van kanker, waaronder zeldzame types. Soms leidde dit tot de dood.
* In zeldzame gevallen is er een specifiek en ernstig type kanker, genaamd hepatosplenisch T‑cellymfoom, aangetroffen bij patiënten die andere TNF‑blokkers gebruikten. De meeste van deze patiënten waren jongens tot 18 jaar of jongvolwassen mannen. Dit type kanker was meestal dodelijk. Bijna al deze patiënten gebruikten ook geneesmiddelen die bekend zijn als azathioprine en 6 mercaptopurine. Vertel het uw arts als u azathioprine of 6 mercaptopurine gebruikt samen met Simponi.
* Patiënten met ernstig aanhoudend astma, chronische obstructieve longziekte (COPD) of die veel roken, kunnen bij behandeling met Simponi een vergrote kans op kanker hebben. Als u ernstig aanhoudend astma of COPD heeft of als u veel rookt, moet u met uw arts bespreken of behandeling met een TNF‑blokker wel geschikt voor u is.
* Sommige patiënten die behandeld zijn met golimumab ontwikkelden bepaalde soorten van huidkanker. Als er veranderingen van de huid of ongewone celgroei op de huid optreedt tijdens of na de therapie, vertel het uw arts.

Hartfalen

Vertel het direct aan uw arts als u nieuwe verschijnselen van hartfalen krijgt of als uw verschijnselen verergeren. Verschijnselen van hartfalen omvatten kortademigheid of zwelling van de voeten.

* Bij patiënten die TNF‑blokkers gebruikten, waaronder Simponi, is melding gemaakt van nieuw optredend of verergering van congestief hartfalen. Enkele van deze patiënten overleden.
* Als u lijdt aan licht hartfalen en met Simponi wordt behandeld, moet uw arts u nauwlettend controleren.

Zenuwstelselaandoening

Vertel het direct aan uw arts als er bij u ooit een demyeliniserende aandoening (aandoening gepaard gaande met zenuwbeschadiging) zoals multipele sclerose is vastgesteld of als u verschijnselen van dit type aandoening krijgt. De verschijnselen kunnen bestaan uit veranderingen in uw gezichtsvermogen, zwakte in uw armen of benen en gevoelloosheid of tintelingen in een deel van uw lichaam. Uw arts zal bepalen of u Simponi mag gebruiken.

Operaties of tandheelkundige ingrepen

* Vertel het uw arts als u een operatie of tandheelkundige ingreep moet ondergaan.
* Vertel het uw chirurg of tandarts die de ingreep uitvoert dat u een behandeling met Simponi ondergaat door hem of haar uw herinneringskaart te tonen.

Auto‑immuunziekte

Vertel het uw arts als u verschijnselen krijgt van een aandoening met de naam lupus. De verschijnselen omvatten aanhoudende huiduitslag, koorts, gewrichtspijn en vermoeidheid.

* In zeldzame gevallen hebben patiënten die met TNF‑blokkers behandeld werden lupus gekregen.

Bloedziekte

Bij sommige patiënten kan het zo zijn dat het lichaam niet genoeg bloedcellen maakt om het lichaam te helpen vechten tegen infecties of bloedingen te stoppen. Als er bij u koorts optreedt die niet verdwijnt, er makkelijk blauwe plekken of bloedingen optreden, of als u erg bleek ziet moet u direct uw arts bellen. Uw arts kan besluiten om de behandeling te stoppen.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan voordat u Simponi gaat gebruiken contact op met uw arts of apotheker.

Vaccinaties

Vertel het uw arts als u een vaccinatie heeft gekregen of moet krijgen.

* Tijdens uw behandeling met Simponi mag u niet gevaccineerd worden met bepaalde (levende) vaccins.
* Bepaalde vaccinaties kunnen infecties veroorzaken. Als u Simponi heeft gekregen terwijl u zwanger was, kan uw baby tot ongeveer 6 maanden na de laatste dosis die u kreeg tijdens de zwangerschap een verhoogd risico hebben op het krijgen van zo'n infectie. Het is belangrijk dat u de arts van uw baby en ander medisch personeel informeert over uw Simponi‑gebruik zodat zij kunnen besluiten wanneer uw baby een vaccin moet krijgen.

Behandeling met micro‑organismen

Bespreek het met uw arts als u kort geleden een behandeling met micro‑organismen (zoals bacteriën) heeft gehad of als er een behandeling is afgesproken (zoals de toediening van BCG in de blaas bij de behandeling van (blaas)kanker).

Allergische reacties

Informeer onmiddellijk uw arts als u verschijnselen ontwikkelt van een allergische reactie (overgevoeligheid) na uw behandeling met Simponi. Verschijnselen van een allergische reactie kunnen zijn zwelling van het gezicht, lippen, mond of keel, wat moeilijkheden met slikken of ademen kan veroorzaken, huiduitslag, galbulten (netelroos), zwelling van de handen, voeten of enkels.

* Sommige van deze reacties kunnen ernstig zijn, of in zeldzame gevallen levensbedreigend.
* Sommige van deze reacties traden op na de eerste toediening van Simponi.

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Gebruik van Simponi 100 mg door kinderen en jongeren (jonger dan 18 jaar) wordt niet aanbevolen.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

* Gebruikt u naast Simponi nog andere geneesmiddelen, waaronder andere geneesmiddelen voor de behandeling van reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylosans, niet-radiografische axiale spondyloartritis of colitis ulcerosa, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.
* U mag Simponi niet gelijktijdig gebruiken met geneesmiddelen die de werkzame stoffen anakinra of abatacept bevatten. Dit zijn geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van reumatische aandoeningen.
* Vertel het uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt die uw immuunsysteem beïnvloeden.
* Bepaalde (levende) vaccinaties mag u niet krijgen als u Simponi gebruikt.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan voordat u Simponi gaat gebruiken contact op met uw arts of apotheker.

**Zwangerschap en borstvoeding**

Raadpleeg uw arts voordat u Simponi gaat gebruiken als:

* u zwanger bent of tijdens de behandeling met Simponi zwanger wilt worden. U mag niet zwanger worden als u dit medicijn gebruikt. Het is niet zeker of dit medicijn veilig is voor de baby in uw buik. Gebruik tijdens uw behandeling en tot minimaal 6 maanden na uw laatste Simponi-injectie altijd een middel om niet zwanger te worden. Bent u toch zwanger geworden? Ga dan direct naar uw dokter. Alleen als Simponi voor u noodzakelijk is, mag u dit medicijn gebruiken als u zwanger bent.
* u mag pas minimaal 6 maanden na uw laatste behandeling met Simponi beginnen met het geven van borstvoeding. Als u Simponi zult gaan gebruiken, moet u stoppen met het geven van borstvoeding.
* u Simponi heeft ontvangen tijdens uw zwangerschap. Uw baby kan dan een verhoogd risico hebben op een infectie. Het is belangrijk dat u de arts van uw baby en ander medisch personeel informeert over uw Simponi‑gebruik vóórdat de baby een vaccin krijgt (voor meer informatie zie de rubriek over vaccinatie).

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Simponi heeft enige invloed op uw rijvaardigheid en op het vermogen om gereedschap of machines te gebruiken. Na toediening van Simponi kunt u echter last krijgen van duizeligheid. Als dit gebeurt, mag u geen voertuig besturen en geen gereedschap of machines gebruiken.

**Simponi bevat latex en sorbitol**

Overgevoeligheid voor latex

Een onderdeel van de voorgevulde spuit, namelijk de naaldbescherming, bevat latex. Aangezien latex ernstige allergische reacties kan veroorzaken, moet u voordat u Simponi gaat gebruiken met uw arts overleggen als u of uw verzorger een latexallergie heeft.

Sorbitolintolerantie

Dit geneesmiddel bevat 41 mg sorbitol (E420) in elke voorgevulde spuit.

**3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Hoeveel Simponi wordt er gegeven?**

Reumatoïde artritis, artritis psoriatica en axiale spondyloartritis, waaronder spondylitis ankylosans en niet-radiografische axiale spondyloartritis:

* De aanbevolen dosering is 50 mg, eenmaal per maand en op steeds dezelfde dag van de maand toe te dienen.
* Overleg met uw arts voordat u uw vierde dosis toedient. Uw arts zal bepalen of u uw behandeling met Simponi moet voortzetten.
* Als u meer dan 100 kg weegt, kan de dosering worden verhoogd tot 100 mg (de inhoud van 1 voorgevulde spuit), eenmaal per maand en op steeds dezelfde dag van de maand toe te dienen.

Colitis ulcerosa

* In de onderstaande tabel is te zien hoe dit geneesmiddel gewoonlijk wordt gebruikt.

|  |  |
| --- | --- |
| Inleidende behandeling | Een startdosis van 200 mg (de inhoud van 2 voorgevulde spuiten) gevolgd door 100 mg (de inhoud van 1 voorgevulde spuit) 2 weken later. |
| Onderhoudsbehandeling | * Bij patiënten die minder dan 80 kg wegen, 50 mg (voor de toediening moet de inhoud van 1 voorgevulde pen of spuit van 50 mg worden gebruikt) 4 weken na uw laatste behandeling, daarna iedere 4 weken. Uw arts kan besluiten om 100 mg (de inhoud van 1 voorgevulde spuit) voor te schrijven, afhankelijk van hoe goed Simponi bij u werkt. * Bij patiënten die 80 kg of meer wegen, 100 mg (de inhoud van 1 voorgevulde spuit) 4 weken na uw laatste behandeling, daarna iedere 4 weken. |

**Hoe wordt Simponi gegeven?**

* Simponi wordt toegediend via een onderhuidse (subcutane) injectie.
* Bij aanvang van de behandeling kan Simponi worden geïnjecteerd door uw arts of verpleegkundige. U en uw arts kunnen echter ook besluiten dat u Simponi zelf kunt gaan injecteren. In dat geval zult u uitleg krijgen over hoe u de Simponi‑injecties zelf moet toedienen.

Als u vragen heeft over het injecteren van het geneesmiddel bij uzelf, raadpleeg dan uw arts. Aan het einde van deze bijsluiter staan uitgebreide ‘Instructies voor gebruik’.

**Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Vertel het direct aan uw arts of apotheker als u te veel Simponi heeft gebruikt of toegediend heeft gekregen (ofwel door te veel te injecteren tijdens een enkel toedieningsmoment ofwel door te vaak een dosis toe te dienen). Neem altijd de buitenverpakking en deze bijsluiter mee, ook al is de verpakking leeg.

**Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u bent vergeten om Simponi op de geplande datum te injecteren, dien dan direct als u eraan denkt de vergeten dosis toe.

Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Wanneer moet u de volgende dosis injecteren:

* als u minder dan 2 weken te laat bent, injecteer de vergeten dosis dan direct nadat u er aan denkt en blijf het oorspronkelijke schema volgen.
* als u meer dan 2 weken te laat bent, injecteer de vergeten dosis dan direct nadat u er aan denkt en vraag uw arts of apotheker wanneer u de volgende dosis moet toedienen.

Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

**Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Als u overweegt om met Simponi te stoppen, raadpleeg dan eerst uw arts of apotheker.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

**4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bij sommige patiënten kunnen ernstige bijwerkingen optreden en kan behandeling noodzakelijk zijn. Het risico op bepaalde bijwerkingen is met de 100 mg dosis hoger dan met de 50 mg dosis. Bijwerkingen kunnen tot een aantal maanden na de laatste injectie optreden.

Waarschuw direct uw arts als een van de volgende ernstige bijwerkingen zich voordoet:

* **allergische reacties die ernstig, of in zeldzame gevallen, levensbedreigend kunnen zijn (zelden).** Verschijnselen van een allergische reactie zijn onder andere zwelling van het gezicht, de lippen, mond of keel waardoor het slikken of de ademhaling moeilijker kan worden, huiduitslag, galbulten (netelroos) of zwelling van de handen, voeten of enkels. Sommige van deze reacties traden op na de eerste toediening van Simponi.
* **ernstige infecties (waaronder tuberculose, bacteriële infecties waaronder ernstige bloedinfecties en longontsteking, ernstige schimmelinfecties en andere infecties bij verminderde afweer) (vaak).** Verschijnselen van een infectie zijn onder andere koorts, vermoeidheid, (aanhoudende) hoest, kortademigheid, griepachtige verschijnselen, gewichtsverlies, nachtelijk zweten, diarree, wonden, gebitsproblemen en een branderig gevoel bij het plassen.
* **reactivatie van hepatitis B‑virus (HBV) als u drager bent of als u hepatitis B heeft gehad (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere het geel worden van de huid en het oogwit, donkerbruine urine, pijn in de rechterkant van de buik, koorts, misselijkheid, braken en ernstige vermoeidheid.
* **zenuwstelselaandoening zoals multipele sclerose (zelden).** Verschijnselen van een zenuwstelselaandoening zijn onder andere veranderingen in uw gezichtsvermogen, zwakte in uw armen of benen, een verdoofd of tintelend gevoel in een deel van uw lichaam.
* **kanker van de lymfeklieren (lymfoom) (zelden).** Verschijnselen van lymfoom zijn onder andere gezwollen lymfeklieren, gewichtsverlies of koorts.
* **hartfalen (zelden).** Verschijnselen van hartfalen zijn onder andere kortademigheid of gezwollen voeten.
* **tekenen van immuunsysteemaandoeningen genaamd:**
  + **lupus (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere gewrichtspijn of uitslag op de wangen of armen die gevoelig is voor zonlicht.
  + **sarcoïdose (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere aanhoudende hoest, kortademigheid, pijn op de borst, koorts, gezwollen lymfeklieren, gewichtsverlies, huiduitslag en wazig zien.
* **ontsteking van kleine bloedvaten (vasculitis) (zelden).** Verschijnselen zijn onder andere koorts, hoofdpijn, gewichtsverlies, nachtelijk zweten, huiduitslag en problemen met de zenuwen zoals een doof gevoel of tintelingen.
* **huidkanker (soms).** Verschijnselen van huidkanker zijn onder andere veranderingen in het uiterlijk van uw huid of gezwellen op uw huid.
* **bloedziekte (vaak).** Verschijnselen van bloedziekte zijn onder andere koorts die niet verdwijnt, blauwe plekken of bloedingen die makkelijk optreden, of erg bleek zien.
* **bloedkanker (leukemie) (zelden).** Verschijnselen van leukemie zijn onder andere koorts, vermoeidheid, vaak optreden van infecties, gemakkelijk blauwe plekken krijgen en nachtelijk zweten.

Waarschuw direct uw arts als een van bovenstaande verschijnselen zich voordoet.

**De volgende overige bijwerkingen zijn waargenomen bij gebruik van Simponi:**

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

* bovensteluchtweginfectie, keelpijn of heesheid, loopneus.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

* afwijkende leverfunctiewaarden (toename van leverenzymen), aangetoond met bloedonderzoek in opdracht van uw arts
* duizeligheid
* hoofdpijn
* verdoofd gevoel of tintelingen
* oppervlakkige schimmelinfecties
* abces
* bacteriële infecties (zoals cellulitis)
* laag aantal rode bloedcellen
* laag aantal witte bloedcellen
* positieve lupus bloedtest
* allergische reacties
* maag‑ en darmproblemen (spijsverteringsstoornis)
* maagpijn
* misselijkheid
* griep
* bronchitis
* bijholte-ontsteking
* koortslip
* hoge bloeddruk
* koorts
* astma, kortademigheid, piepen
* maag‑ en darmklachten waaronder ontsteking van de maag‑ en darmbekleding, die koorts kan veroorzaken
* pijn en zweren in de mond
* reacties op de injectieplaats (waaronder roodheid, verharding, pijn, bloeduitstorting, jeuk, tintelingen en irritatie)
* haaruitval
* huiduitslag en jeukende huid
* slaapproblemen
* depressie
* gevoel van zwakte
* botbreuken
* vervelend gevoel op de borst.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

* nierinfectie
* kanker, waaronder huidkanker en goedaardige tumoren of gezwellen, inclusief moedervlekken op de huid
* huidblaren
* ernstige infectie in het hele lichaam (sepsis), soms met lage bloeddruk (septische shock)
* psoriasis (waaronder op de handpalmen of voetzolen en/of in de vorm van blaasjes op de huid)
* laag aantal bloedplaatjes
* gecombineerd laag aantal bloedplaatjes, rode bloedcellen en witte bloedcellen
* schildklieraandoeningen
* verhoogde bloedsuikerspiegels
* verhoogde cholesterolspiegels in het bloed
* evenwichtsstoornissen
* problemen met zien
* ontstoken oog (conjunctivitis)
* oogallergie
* gevoel van een onregelmatige hartslag
* vernauwing van de bloedvaten in het hart
* bloedstolsels
* blozen, roodheid van het gezicht
* verstopping
* chronische ontstekingsaandoening van de longen
* zuurbranden
* galstenen
* leveraandoeningen
* borstaandoeningen
* menstruatiestoornissen.

Zelden optredende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

* falende aanmaak van bloedcellen door het beenmerg
* ernstig verlaagd aantal witte bloedcellen
* infectie van de gewrichten of het omliggende weefsel
* verstoorde wondgenezing
* ontsteking van de bloedvaten in inwendige organen
* leukemie
* melanoom (een type huidkanker)
* Merkelcelcarcinoom (een type huidkanker)
* lichenoïde reacties (jeukende paarsrode huiduitslag en/of draadvormige grijswitte strepen op slijmvliezen)
* schilferige, vervellende huid
* immuunsysteemaandoeningen die de longen, huid en lymfeklieren kunnen aantasten (meestal in de vorm van de ziekte sarcoïdose)
* pijn en verkleuring van de vingers of tenen
* smaakstoornissen
* blaasaandoeningen
* nieraandoeningen
* ontsteking van de bloedvaten in uw huid die uitslag veroorzaakt.

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is:

* een zeldzame vorm van bloedkanker die meestal jonge mensen treft (hepatosplenisch T‑cellymfoom)
* Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade.
* verergeren van een aandoening die dermatomyositis heet (dit uit zich als huiduitslag samen met spierzwakte).

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

* Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
* Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na ‘EXP’. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
* Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
* De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
* Dit geneesmiddel kan ook maximaal 30 aaneengesloten dagen buiten de koelkast worden bewaard bij een temperatuur tot maximaal 25 °C. Dit mag dan niet langer zijn dan de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum die op het doosje staat. Schrijf de nieuwe houdbaarheidsdatum op het doosje met dag/maand/jaar (dit mag niet langer zijn dan 30 dagen nadat het geneesmiddel uit de koelkast is gehaald). Zet het geneesmiddel niet terug in de koelkast nadat het op kamertemperatuur is geweest. Gooi dit geneesmiddel weg als het niet is gebruikt op de nieuwe of oorspronkelijke houdbaarheidsdatum, afhankelijk van welke eerder is.
* Gebruik dit geneesmiddel niet als de oplossing geen kleurloze tot lichtgele kleur heeft, troebel is, of zichtbare vreemde deeltjes bevat.
* Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

**6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is golimumab. Een 1 ml voorgevulde spuit bevat 100 mg golimumab.

De andere stoffen in dit middel zijn sorbitol (E420), histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80 en water voor injecties. Voor meer informatie over sorbitol (E420), zie rubriek 2.

**Hoe ziet Simponi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Simponi wordt geleverd als oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik. Simponi is beschikbaar in 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.

De oplossing is helder tot licht opalescent (met een parelmoerachtige glans), kleurloos tot lichtgeel, en kan een aantal kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten. Gebruik Simponi niet als de oplossing verkleurd of troebel is of zichtbare deeltjes bevat die niet in de oplossing thuishoren.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

**Fabrikant**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Janssen-Cilag NV  Tel/Tél: +32 14 64 94 11  janssen@jacbe.jnj.com | **Lietuva**  UAB "JOHNSON & JOHNSON"  Tel: +370 5 278 68 88  lt@its.jnj.com |
| **България**  „Джонсън & Джонсън България” ЕООД  Тел.: +359 2 489 94 00  jjsafety@its.jnj.com | **Luxembourg/Luxemburg**  Janssen-Cilag NV  Tél/Tel: +32 14 64 94 11  janssen@jacbe.jnj.com |
| **Česká republika**  Janssen-Cilag s.r.o.  Tel: +420 227 012 227 | **Magyarország**  Janssen-Cilag Kft.  Tel.: +36 1 884 2858  janssenhu@its.jnj.com |
| **Danmark**  Janssen-Cilag A/S  Tlf.: +45 4594 8282  jacdk@its.jnj.com | **Malta**  AM MANGION LTD  Tel: +356 2397 6000 |
| **Deutschland**  Janssen-Cilag GmbH  Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  jancil@its.jnj.com | **Nederland**  Janssen-Cilag B.V.  Tel: +31 76 711 1111  janssen@jacnl.jnj.com |
| **Eesti**  UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  Tel: +372 617 7410  ee@its.jnj.com | **Norge**  Janssen-Cilag AS  Tlf: +47 24 12 65 00  jacno@its.jnj.com |
| **Ελλάδα**  Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  Tηλ: +30 210 80 90 000 | **Österreich**  Janssen-Cilag Pharma GmbH  Tel: +43 1 610 300 |
| **España**  Janssen-Cilag, S.A.  Tel: +34 91 722 81 00  contacto@its.jnj.com | **Polska**  Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 237 60 00 |
| **France**  Janssen-Cilag  Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  medisource@its.jnj.com | **Portugal**  Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  Tel: +351 214 368 600 |
| **Hrvatska**  Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  Tel: +385 1 6610 700  jjsafety@JNJCR.JNJ.com | **România**  Johnson & Johnson România SRL  Tel: +40 21 207 1800 |
| **Ireland**  Janssen Sciences Ireland UC  Tel: 1 800 709 122  medinfo@its.jnj.com | **Slovenija**  Johnson & Johnson d.o.o.  Tel: +386 1 401 18 00  JNJ-SI-safety@its.jnj.com |
| **Ísland**  Janssen-Cilag AB  c/o Vistor ehf.  Sími: +354 535 7000  janssen@vistor.is | **Slovenská republika**  Johnson & Johnson, s.r.o.  Tel: +421 232 408 400 |
| **Italia**  Janssen-Cilag SpA  Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  janssenita@its.jnj.com | **Suomi/Finland**  Janssen-Cilag Oy  Puh/Tel: +358 207 531 300  jacfi@its.jnj.com |
| **Κύπρος**  Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  Τηλ: +357 22 207 700 | **Sverige**  Janssen-Cilag AB  Tfn: +46 8 626 50 00  jacse@its.jnj.com |
| **Latvija**  UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  Tel: +371 678 93561  lv@its.jnj.com |  |

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

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

**INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**Als u Simponi zelf wilt injecteren, moet een zorgverlener u leren hoe u de injectie moet voorbereiden en bij uzelf moet toedienen. Als u dit nog niet heeft geleerd, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker om een afspraak te maken voor een trainingssessie.**

In deze instructies:

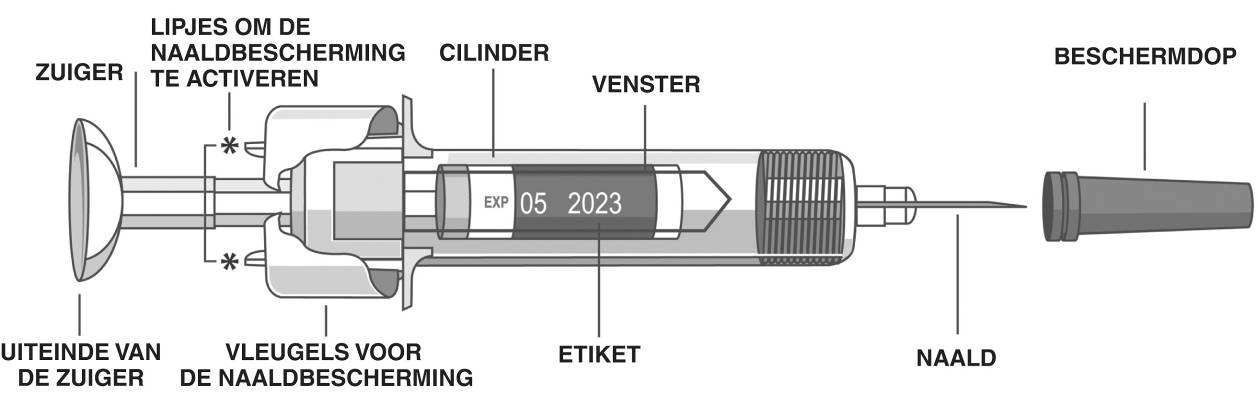
1. Voorbereiding voor het gebruik van de voorgevulde spuit

2. Het kiezen en voorbereiden van de injectieplaats

3. Het injecteren van het geneesmiddel

4. Na de injectie

De onderstaande tekening (afbeelding 1) geeft weer hoe de voorgevulde spuit eruitziet.



Afbeelding 1

**1. Voorbereiding voor het gebruik van de voorgevulde spuit**

**Houd de voorgevulde spuit vast aan de cilinder van de voorgevulde spuit.**

* Houd de voorgevulde spuit niet vast aan het uiteinde van de zuiger, de zuigerstang, de vleugels voor de naaldbescherming of de beschermdop van de naald.
* Trek nooit aan de zuigerstang.
* Schud de voorgevulde spuit nooit.
* Verwijder de beschermdop niet eerder van de voorgevulde spuit dan in de instructies wordt aangegeven.
* Raak de lipjes voor activering van de naaldbescherming (in afbeelding 1 aangegeven met sterretjes ‘\*’) niet aan, want daardoor zou de naald te vroeg bedekt kunnen worden door de naaldbescherming.

**Controleer het aantal voorgevulde spuiten**

Controleer de voorgevulde spuiten om er zeker van te zijn dat

* het aantal voorgevulde spuiten en de sterkte juist zijn
* Als uw dosis 100 mg is, dan krijgt u één voorgevulde spuit met 100 mg
* Als uw dosis 200 mg is, dan krijgt u twee voorgevulde spuiten met elk 100 mg en u zult uzelf twee injecties moeten geven. Kies verschillende plaatsen voor deze injecties en geef de injecties direct na elkaar.

**Controleer de vervaldatum (zie afbeelding 2)**

* Controleer de geprinte of geschreven houdbaarheidsdatum op het doosje.
* Controleer de vervaldatum (weergegeven na de aanduiding ‘EXP’) op het etiket dat te zien is achter het venster in de cilinder van de voorgevulde spuit.
* Als de vervaldatum niet zichtbaar is achter het venster, houd dan de voorgevulde spuit vast aan de cilinder en draai de beschermdop van de naald dusdanig dat de vervaldatum recht onder het venster komt te staan.

Gebruik de voorgevulde spuit niet als de vervaldatum is overschreden. De geprinte vervaldatum verwijst naar de laatste dag van de maand. Raadpleeg in dat geval uw arts of apotheker.



Afbeelding 2

**Wacht 30 minuten om de voorgevulde spuit op kamertemperatuur te laten komen**

* Laat de voorgevulde spuit gedurende 30 minuten buiten de doos en buiten het bereik van kinderen op kamertemperatuur komen om correcte toediening te garanderen.

Warm de voorgevulde spuit niet op andere wijze op (gebruik bijvoorbeeld geen magnetron of warm water om de voorgevulde spuit op te warmen).

Laat de beschermdop op de voorgevulde spuit zitten tijdens het op kamertemperatuur brengen van de voorgevulde spuit.

**Leg uw overige benodigdheden klaar**

Terwijl u aan het wachten bent kunt u de overige benodigdheden klaarleggen, zoals een alcoholdoekje, watten of een gaasje en een naaldcontainer.

**Controleer de vloeistof in de voorgevulde spuit**

* Houd de voorgevulde spuit vast aan de cilinder en zorg ervoor dat de naald met beschermdop naar beneden wijst.
* Kijk door het venster van de voorgevulde spuit naar de vloeistof en controleer of de vloeistof helder tot licht opalescent (met een parelmoerachtige glans) en kleurloos tot lichtgeel is. De oplossing kan worden gebruikt als het een aantal kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevat.
* Als de vloeistof niet zichtbaar is achter het venster, houd dan de voorgevulde spuit vast aan de cilinder en draai de beschermdop van de naald dusdanig dat de vloeistof onder het venster zichtbaar wordt (zie afbeelding 2).

Gebruik de voorgevulde spuit niet als de vloeistof een verkeerde kleur heeft, troebel is of grotere deeltjes bevat.Raadpleeg in dat geval uw arts of apotheker.

**2. Het kiezen en voorbereiden van de injectieplaats (zie afbeelding 3)**

* Het geneesmiddel wordt meestal aan de voorzijde van het midden van de bovenbenen geïnjecteerd.
* U kunt de injectie ook toedienen in de onderbuik, onder de navel, waarbij een gebied van ongeveer 5 cm onder de navel moet worden vrijgehouden.
* Injecteer niet op plekken waar de huid gevoelig is, blauwe plekken vertoont, rood, schilferig of verhard is of op plekken waar littekens of (zwangerschaps)striemen (striae) zitten.
* Als er voor één dosis meerdere injecties nodig zijn, dan moeten de injecties op verschillende plaatsen op het lichaam worden toegediend.



Afbeelding 3

**Het kiezen van de injectieplaats voor verzorgers (zie afbeelding 4)**

* Als uw injectie door een verzorger wordt toegediend, kan deze persoon tevens de buitenzijde van de bovenarm gebruiken.
* Wederom kunnen alle genoemde toedieningsplaatsen gebruikt worden, uw lichaamsbouw of ‑gewicht speelt geen rol bij het kiezen van een injectieplaats.



Afbeelding 4

**Het voorbereiden van de injectieplaats**

* Was zorgvuldig uw handen met zeep en warm water.
* Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje.
* Laat de huid opdrogen voordat u de injectie toedient. Droog de gereinigde huid niet door te blazen of lucht toe te wuiven.

Raak dit gebied niet meer aan voordat u de injectie toedient.

**3. Het injecteren van het geneesmiddel**

De beschermdop mag pas van de naald verwijderd worden als u klaar bent om het geneesmiddel toe te dienen. Als de beschermdop verwijderd is, moet het geneesmiddel binnen 5 minuten worden geïnjecteerd.

**Raak tijdens het verwijderen van de beschermdop de zuigerstang niet aan.**

**Verwijder de beschermdop van de naald (zie afbeelding 5)**

* Houd met één hand de cilinder van de voorgevulde spuit vast als u gereed bent om de injectie toe te dienen.
* Trek de beschermdop in een rechte beweging van de naald af en gooi de dop weg na het injecteren. Raak tijdens deze handeling de zuigerstang niet aan.
* Het is mogelijk dat er in de voorgevulde spuit een luchtbel zichtbaar is of dat er een druppel vloeistof te zien is aan het uiteinde van de naald. Een dergelijke luchtbel of druppel is normaal en hoeft niet te worden verwijderd.
* Injecteer de dosis direct nadat de beschermdop van de naald is verwijderd.

Raak de naald niet aan en zorg ervoor dat deze nergens mee in contact komt.

Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze gevallen is terwijl de beschermdop niet op de naald zat. Raadpleeg uw arts of apotheker als deze situatie zich voordoet.



Afbeelding 5

**Breng de voorgevulde spuit in positie om de injectie toe te dienen**

* Houd de cilinder van de voorgevulde spuit vast tussen de wijsvinger en middelvinger van één hand en plaats de duim op het uiteinde van de zuiger; pak met de vingers van de andere hand een huidplooi vast in het gebied dat u eerder heeft gereinigd. Houd de huid stevig vast.

Trek nooit aan de zuigerstang.

**Injecteer het geneesmiddel**

* Plaats de naald in een hoek van ongeveer 45 graden op de huidplooi. Duw de naald met een enkele, snelle beweging zo ver mogelijk in de huid (zie afbeelding 6).



Afbeelding 6

* Injecteer de totale hoeveelheid geneesmiddel door de zuiger net zolang in te duwen tot het uiteinde van de zuiger zich volledig tussen de vleugels voor de naaldbescherming bevindt (zie afbeelding 7).



Afbeelding 7

* Blijf als de zuigerstang volledig naar beneden is geduwd druk uitoefenen op het uiteinde van de zuiger, haal de naald uit de huid en laat de huidplooi los (zie afbeelding 8).



Afbeelding 8

* Haal langzaam uw duim van het uiteinde van de zuiger af zodat de lege voorgevulde spuit naar boven kan komen totdat de naald volledig door de naaldbescherming wordt bedekt, zoals weergegeven in afbeelding 9:



Afbeelding 9

**4. Na de injectie**

**Gebruik watten of een gaasje**

* Op de injectieplaats kan een kleine hoeveelheid bloed of vloeistof zijn achtergebleven. Dit is normaal.
* U kunt gedurende 10 seconden een watje of gaasje op de injectieplaats drukken.
* Indien nodig kunt u de injectieplaats afdekken met een pleister.

Wrijf niet over uw huid.

**Gooi de voorgevulde spuit weg (zie afbeelding 10)**

* Doe de voorgevulde spuit direct in een naaldcontainer. Zorg ervoor dat u de naaldcontainer weggooit volgens de instructies van uw arts of verpleegkundige.

Probeer niet de beschermdop weer op de naald te plaatsen.

Gebruik een voorgevulde spuit nooit meer dan één keer, zowel voor uw veiligheid als die van anderen.

Als u denkt dat er iets verkeerd is gegaan bij het injecteren of als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.



Afbeelding 10