

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gotenfia 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

* Humaan IgG1 κ monoklonaal antilichaam dat met behulp van recombinant-DNA-technologie door een Chinese hamster ovarium (CHO) cellijn is vervaardigd.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke ml bevat 0,2 mg polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (injectie).

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis (RA)

Gotenfia, 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 golimumab, in combinatie met MTX, de progressiesnelheid van radiologisch gemeten gewrichtsschade vermindert en het lichamelijk functioneren verbetert.

Juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (pJIA)

Gotenfia, 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)

Gotenfia, 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 golimumab 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 spondyloarthritis

Spondylitis ankylosans (AS)

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

Niet-radiografische axiale spondyloarthritis (nr-Axiale SpA)

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

Colitis ulcerosa (UC)

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Reumatoïde artritis

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

Artritis psoriatica, spondylitis ankylosans of niet-radiografische axiale spondyloarthritis

Gotenfia 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

Gotenfia 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

Gotenfia 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 Gotenfia 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 golimumab bij deze patiëntenpopulaties. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Pediatrische patiënten

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

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Gotenfia 50 mg eenmaal per maand toegediend, elke maand op dezelfde dag, bij kinderen met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg.

Er is geen doseringsvorm voor Gotenfia die het mogelijk maakt om een dosis van 45 mg/0,45 ml beschikbaar te stellen voor toediening aan kinderen met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis die minder dan 40 kg wegen. Het is dus niet mogelijk om Gotenfia toe te dienen aan patiënten die een dosis van 45 mg/0,45 ml nodig hebben. Als een dosis van 45 mg/0,45 ml nodig is, moet in plaats daarvan een ander golimumab-product worden gebruikt.

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

Gotenfia 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 Gotenfia 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. tuberculinetest- of bloedtest en een thoraxfoto, worden uitgevoerd (er kunnen lokale aanbevelingen van toepassing zijn). Er wordt aanbevolen om op de kaart voor patiënten te vermelden welke onderzoeken zijn uitgevoerd. Voorschrijvers moeten zich bewust zijn van de kans op een fout-negatieve uitslag van de tuberculinetest, met name bij patiënten die ernstig ziek zijn of bij wie het immuunsysteem onderdrukt is.

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

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

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

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

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

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

Reactivering van het hepatitis B-virus

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

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

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

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

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

Maligniteit bij kinderen

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

Lymfoom en leukemie

Bij de placebogecontroleerde onderdelen van klinische onderzoeken met alle TNF-blokkers, waaronder golimumab, werden bij patiënten die anti-TNF-behandeling kregen meer gevallen van lymfoom waargenomen dan bij patiënten uit de controlegroep. Bij het klinische fase IIb- en fase III-onderzoek met golimumab 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 golimumab bij RA, PsA, AS en UC was de incidentie van maligniteiten anders dan lymfoom (met uitzondering van niet-melanome huidkanker) bij de golimumab- en de controlegroep vergelijkbaar.

Colondysplasie/coloncarcinoom

Het is niet bekend of behandeling met golimumab invloed heeft op het risico om dysplasie of coloncarcinoom te ontwikkelen. Alle patiënten met colitis ulcerosa met een verhoogd risico op

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

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

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

Huidkanker

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

Congestief hartfalen (CHF)

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

Neurologische voorvallen

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

Chirurgische ingrepen

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

Immunosuppressie

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

Auto-immuunprocessen

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

Hematologische reacties

Er zijn meldingen geweest van pancytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose, aplastische anemie en trombocytopenie bij patiënten die TNF-blokkers gebruiken, waaronder golimumab. Alle patiënten dienen te worden geadviseerd om direct medische hulp te zoeken wanneer zij klachten en verschijnselen ontwikkelen die duiden op 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 (verschillende moleculen of met verschillende werkingsmechanismen), 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 overgevoelighedsreacties 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 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

Dit geneesmiddel bevat 0,1 mg polysorbaat 80 in elke voorgevulde spuit, wat overeenkomt met 0,2 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Risico op medicatiefouten

Gotenfia 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 overdoseerd 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 golimumab 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 golimumab ten opzichte van de niet-biologische systemische behandeling en OR 0,95 (95 %-BI 0,42-2,16) voor golimumab tegenover de algemene bevolking.

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

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Overzicht van bijwerkingen

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

Tabel 1
Overzicht van bijwerkingen

MedDRA systeem/orgaanclassificatie	Frequentie	Bijwerking
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

MedDRA systeem/orgaanclassificatie	Frequentie	Bijwerking
	Zelden:	tuberculose, opportunistische infecties (zoals invasieve schimmelinfecties [histoplasmose, coccidioïdomycose, pneumocystose], bacteriële, atypische mycobacteriële en protozoïsche infectie), hepatitis B-reactivering, bacteriële artritis, infectieuze bursitis
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	Soms:	neoplasma (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), sarcoidose
Endocriene aandoeningen	Soms:	schilddklieraandoeningen (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

MedDRA systeem/orgaanclassificatie	Frequentie	Bijwerking
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 bindweefsel-aandoeningen	Zelden:	lupusachtig syndroom
Nier- en urine-wegaandoeningen	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 behandelddosis) golimumab toegediend, gevolgd door elke 4 weken subcutane toediening van 200 mg golimumab, 100 mg golimumab of 50 mg golimumab tot en met week 52. In de gecombineerde golimumab-behandelgroep (n = 230) werden 8 maligniteiten gemeld en in de placebo-behandelgroep (n = 79) geen enkele. Bij 1 patiënt werd melding gemaakt van lymfoom, bij 2 patiënten van niet-melanome huidkanker en bij 5 patiënten van andere maligniteiten. Er was geen specifieke clustering van maligniteiten.

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

Neurologische voorvallen

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

Verhoging van de leverenzymen

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

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

Reacties op de injectieplaats

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

Bij gecontroleerde fase IIb- en/of fase III-onderzoeken bij RA, PsA, AS, nr-Axiale SpA, ernstig 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](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Gotenfia is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Reumatoïde artritis

De werkzaamheid van golimumab is aangetoond in drie multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken waaraan meer dan 1500 patiënten $\geq$ 18 jaar deelnamen bij wie minimaal 3 maanden voorafgaand aan de screening volgens de criteria van de American College of Rheumatology (ACR) matige tot ernstige actieve RA was vastgesteld. De patiënten hadden minimaal 4 gezwollen en 4 gevoelige gewrichten. Elke 4 weken werd subcutaan golimumab 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, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX of golimumab 100 mg + placebo. Na 24 weken werden patiënten in de placebo + MTX groep overgezet op golimumab 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, golimumab 50 mg of golimumab 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, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX of golimumab 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab doses, dit ter beoordeling van de studie-arts.

Klachten en verschijnselen

De belangrijkste ACR-resultaten voor de dosering van 50 mg golimumab 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 golimumab-toediening.

In GO-FORWARD, van de 89 patiënten die gerandomiseerd werden naar behandeling met golimumab 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 golimumab, 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 golimumab 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	Golimumab 50 mg + MTX	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Responders, % patiënten						
ACR 20						
Week 14	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
Week 24	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %

Week 52	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
Week 14	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
Week 24	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
Week 52	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
Week 14	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
Week 24	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
Week 52	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

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

* p ≤ 0,001

NA: Niet van toepassing

In GO-BEFORE was de primaire analyse bij patiënten met matige tot ernstige reumatoïde artritis (gecombineerde golimumab 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab, 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab, 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab, 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	Golimumab 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab, 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 golimumab klinisch belangrijke en statistisch significante verbeteringen aangetoond met betrekking tot de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in week 24. Bij patiënten die dezelfde golimumab 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 golimumab, 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 golimumab 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 golimumab of placebo toegediend. De patiënten kregen gerandomiseerd placebo, golimumab 50 mg of golimumab 100 mg toegewezen. Patiënten die placebo kregen, werden

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

* p < 0,05 voor alle vergelijkingen;

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

^b Psoriasis Area and Severity Index

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

Responsen werden waargenomen tijdens het eerste beoordelingsmoment (week 4) na de eerste golimumab-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 golimumab behandeld waren werden vergelijkbare responsen waargenomen bij patiënten die wel en patiënten die niet gelijktijdig MTX gebruikten. Van de 146 naar golimumab 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 golimumab, 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab, 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 golimumab 50 mg verminderde de progressiesnelheid van perifere gewrichtsschade vergeleken met de placebobehandeling in week 24, gemeten aan de hand van verandering t.o.v. baseline in totale aangepaste vdH-S-score (gemiddelde $\pm$ SD-score was $0,27 \pm 1,3$ in de placebogroep tegen $-0,16 \pm 1,3$ in de golimumab-groep; $p = 0,011$). Van de 146 naar golimumab 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 golimumab, vertoonden vergelijkbare aantallen patiënten geen progressie t.o.v. baseline van week 104 tot einde week 256.

Axiale spondyloarthritis

Spondylitis ankylosans

De veiligheid en werkzaamheid van golimumab 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 golimumab of placebo toegediend. De patiënten werden gerandomiseerd toegewezen aan placebo, golimumab 50 mg of golimumab 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 golimumab 50 mg en golimumab 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 golimumab doses, dit ter beoordeling van de studie-arts.

Tabel 5
Belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten uit het GO-RAISE-onderzoek

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

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

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

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

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

In week 14 en week 24 werden ook statistisch significante responsen waargenomen met betrekking tot de BASDAI 50, 70 en 90 ($p \leq 0,017$). Verbeteringen in de belangrijkste maten voor ziekteactiviteit werden waargenomen tijdens de eerste beoordeling (week 4) na de eerste golimumab-toediening en bleven bestaan tot tenminste het einde van week 24. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met golimumab, 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 golimumab 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 gezondheidsgelateerde 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 golimumab, werden vergelijkbare verbeteringen in het lichamelijk functioneren en gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven gezien van week 24 tot einde week 256.

Niet-radiografische axiale spondyloarthritis

GO-AHEAD

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

Tabel 6
Belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten uit GO-AHEAD op week 16

Verbeteringen in tekenen en symptomen		
	All Treated populatie (AT)	Objectieve Teken van Infectie populatie (OSI)

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

^a n geeft gerandomiseerde en behandelde patiënten weer

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

* p < 0,05 voor golimumab vs placebo vergelijkingen

Statistisch significante verbeteringen in tekenen en symptomen van ernstig actieve nr-Axiale SpA werden aangetoond bij patiënten die behandeld werden met golimumab 50 mg vergeleken met placebo op week 16 (tabel 6). Verbeteringen werden waargenomen bij de eerste beoordeling (week 4) na de initiële golimumab-toediening. SPARCC-score gemeten via MRI toonde statistisch significante reductie aan in SI-gewrichtontsteking bij patiënten die behandeld werden met golimumab 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 golimumab 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 golimumab 50 mg vergeleken met patiënten die werden behandeld met placebo (p < 0,0001). Patiënten die met golimumab 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 golimumab 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 golimumab (GO-BACK). Patiënten kwamen in aanmerking als zij een klinische respons bereikten tegen maand 4 en een inactieve ziektestatus (ASDAS < 1,3) op maand 7 en maand 10. Wanneer zij de dubbelblinde ontwenningfase ingingen, werden de patiënten gerandomiseerd naar voortgezette maandelijkse behandeling met golimumab (volledig behandelingschema, N = 63), elke 2 maanden behandeling met golimumab (verlaagd behandelingschema, N = 63) of maandelijkse placebobebehandeling (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 golimumab in een open-label herbehandelingsfase om de klinische respons te omschrijven. Een opvlamming wordt zo omschreven: bij 2 opeenvolgende beoordelingen een ASDAS die beide een absolute score van $\geq 2,1$ of een toename na stopzetting van $\geq 1,1$ vertoonden ten opzichte van maand 10 (einde van open-labelperiode).

Klinische respons na stopzetting van de dubbelblinde behandeling

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

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

Behandeling	n/N	%	Verskil in % vs placebo	
			Schatting (95 %-BI) ^b	p-waarde ^b
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1 - 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0 - 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

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

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

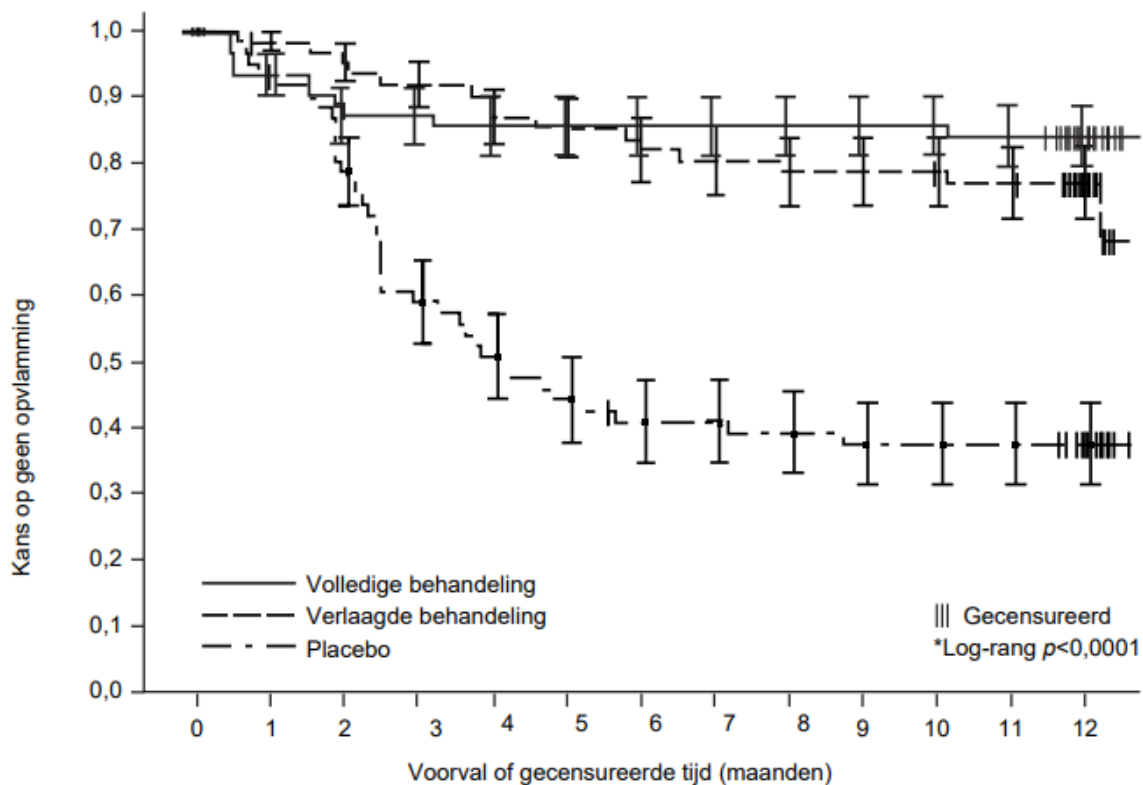
^b Type I-foutpercentage over de meervoudige behandelingsvergelijkingen (GLM SC QMT versus placebo en GLM SC Q2MT versus placebo) werd gecontroleerd met behulp van een sequentiële (step-down) testprocedure. Afgeleid op basis van de gestratificeerde Miettinen- en Nurminen-methode met CRP-waarde (> 6 mg/l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

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

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

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

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



Deelnemers at risk

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

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

Klinische respons op herbehandeling voor een opvlamming van de ziekte

Klinische respons werd gedefinieerd als een BASDAI-verbetering van ≥ 2 of $\geq 50\%$ ten opzichte van het gemiddelde van de 2 opeenvolgende BASDAI-scores die werden toegeschreven aan de opvlamming van de ziekte. Van de 53 deelnemers aan de schema's met verlaagde dosering of stopzetting van de behandeling die een bevestigde opvlamming van de ziekte hadden, bereikten er 51 (96,2 %) een klinische respons op golimumab 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 golimumab werd onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies met volwassen patiënten.

De inductiestudie (PURSUIT-Induction) evalueerde patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (Mayo-score 6 – 12; endoscopie subscore ≥ 2) die een inadequate respons hadden op, of conventionele behandelingen niet verdroegen, of die afhankelijk waren van corticosteroiden. In het dosisbevestigingsonderdeel van de studie werden 761 patiënten gerandomiseerd naar ofwel 400 mg golimumab s.c. op week 0 en 200 mg op week 2, of 200 mg golimumab s.c. op week 0 en 100 mg op week 2, of placebo s.c. op weken 0 en 2. Gelijktijdig toegediende stabiele doses van orale aminosalicylaten, corticosteroiden en/of immunomodulerende middelen, waren toegestaan. De werkzaamheid van golimumab 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 golimumab. Patiënten werden gerandomiseerd naar golimumab 50 mg, golimumab 100 mg of placebo, subcutaan toegediend elke 4 weken. Gelijktijdig toegediende stabiele doses van orale aminosalicylaten en/of immunomodulerende middelen waren toegestaan. Corticosteroiden moesten worden afgebouwd bij aanvang van de onderhoudsstudie. De werkzaamheid van golimumab 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	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Percentage patiënten			
Patiënten met klinische respons op week 6 ^a	30 %	51 %**	
Patiënten in klinische remissie op week 6 ^b	6 %	18 %**	
Patiënten met mucosaal herstel op week 6 ^c	29 %	42 %**	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 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 endoscopie subscore van de Mayo-score.

^d Alleen golimumab-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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab 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) golimumab kregen, bleef onder behandeling tot het einde van het onderzoek (laatste toediening van golimumab op week 212).

Immunogeniteit

Tijdens de behandeling met golimumab kunnen anti-golimumabantilichamen zich ontwikkelen. Vorming van anti-golimumabantilichamen kan in gepaard gaan met verminderde systemische blootstelling aan golimumab, maar er is geen duidelijke correlatie tussen de ontwikkeling van antilichamen en de werkzaamheid waargenomen. De aanwezigheid van antilichamen tegen golimumab kan de kans op reacties op de injectieplaats verhogen (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

De veiligheid en werkzaamheid van golimumab 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 geïnccludeerd in het onderzoek. Het mediane aantal actieve gewrichten bij baseline was 12 en de mediane CRP was 0,17 mg/dl.

Deel 1 van het onderzoek bestond uit een 16 weken durende open-label fase waaraan 173 kinderen deelnamen die elke 4 weken subcutaan golimumab 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 golimumab 30 mg/m² (maximaal 50 mg) + MTX of placebo + MTX. Na opvlamming van de ziekte kregen de kinderen golimumab 30 mg/m² (maximaal 50 mg) + MTX. Op week 48 gingen de kinderen over op een langetermijn extensiestudie.

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

Op week 16 was 87 % van de kinderen ACR Ped 30 responder en was 79 %, 66 % en 36 % van de kinderen respectievelijk ACR Ped 50, ACR Ped 70 en ACR Ped 90 responder. Op week 16 had 34 % van de kinderen een inactieve ziekte die werd gedefinieerd als de aanwezigheid van alle volgende

symptomen: geen gewrichten met actieve artritis; geen koorts, huiduitslag, serositis, splenomegalie, hepatomegalie of gegeneraliseerd lymfadenopathie ten gevolge van JIA; geen actieve uveïtis; normale BSE (< 20 mm/uur) of CRP ($< 1,0$ mg/dl); globale bepaling van ziekteactiviteit door de arts (≤ 5 mm op de VAS); duur van ochtendstijfheid < 15 minuten.

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

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

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

^a baseline = week 0

^b “n” geeft aantal deelnemende patiënten weer

^c VAS: *Visual Analogue Scale*

^d CHAQ: *Child Health Assessment Questionnaire*

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

Het primaire eindpunt, het aantal kinderen dat op week 16 ACR Ped 30 responder was en geen opvlamming had tussen week 16 en week 48, werd niet behaald. De meerderheid van de kinderen had geen opvlamming tussen week 16 en week 48 (respectievelijk 59 % in de golimumab + 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 golimumab + 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 golimumab + MTX-groep en placebo + MTX-groep ACR Ped 30 responders en bereikten 40 % en 28 % van de kinderen in respectievelijk de golimumab + 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 het referentiegeneesmiddel dat golimumab bevat in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met colitis ulcerosa (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Na een enkele subcutane injectie met 100 mg werd voor de bovenarm, de buik en het bovenbeen een vergelijkbare absorptie van golimumab waargenomen, met een gemiddelde absolute biologische

beschikbaarheid van 51 %. Aangezien de farmacokinetiek van golimumab na subcutane toediening ongeveer dosisproportioneel bleek te zijn, wordt verwacht dat de absolute biologische beschikbaarheid van een golimumab 50 mg- of 200 mg-dosis vergelijkbaar zal zijn.

Distributie

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

Eliminatie

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

Wanneer elke 4 weken subcutaan 50 mg golimumab werd toegediend aan patiënten met RA, PsA of AS, werden in week 12 steady-state-serumconcentraties bereikt. Wanneer elke 4 weken subcutaan 50 mg golimumab werd toegediend, met gelijktijdig gebruik van MTX, bedroeg de gemiddelde ($\pm$ standaarddeviatie) dalserumconcentratie tijdens steady-state voor RA-patiënten met actieve RA ondanks behandeling met MTX ongeveer $0,6 \pm 0,4$ µg/ml, voor patiënten met actieve PsA ongeveer $0,5 \pm 0,4$ µg/ml, en voor patiënten met AS ongeveer $0,8 \pm 0,4$ 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 corticosteroiden of sulfasalazine geen invloed had op de schijnbare klaring van golimumab.

Na inductiedoses bij patiënten met UC van respectievelijk 200 mg en 100 mg golimumab op week 0 en 2 en onderhoudsdoses van 50 mg of 100 mg golimumab subcutaan iedere 4 weken daarna, bereikten de serumconcentraties golimumab *steady-state* na ongeveer 14 weken na aanvang van de behandeling. Behandeling met 50 mg of 100 mg subcutaan golimumab iedere 4 weken gedurende de onderhoudsbehandeling, resulteerde in een gemiddelde *steady-state* dalconcentratie van ongeveer $0,9 \pm 0,5$ µg/ml en $1,8 \pm 1,1$ 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 TNF α van muizen remt, werd een daling gezien in het aantal zwangere muizen. Het is niet bekend of deze bevinding het resultaat was van een effect op de mannelijke en/of de vrouwelijke dieren. Bij een onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit bij muizen na toediening van hetzelfde analoge antilichaam en bij Java-ape die golimumab kregen, werd geen indicatie gevonden van maternale toxiciteit, embryotoxiciteit of teratogeniteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinemonohydrochloridemonohydraat
trehalose
polysorbaat 80 (E433)
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 gevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gotenfia kan maximaal 15 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 15 dagen na de datum waarop het uit de koelkast gehaald is).

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Gotenfia 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). Gotenfia is beschikbaar als verpakkingen met 1 voorgevulde spuit en verpakkingen met 3 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

De oplossing is helder tot licht opalescent, kleurloos tot lichtgeel. Dit is niet ongebruikelijk bij eiwithoudende oplossingen. Gotenfia 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 Gotenfia in 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

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

EU/1/25/2009/001 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/25/2009/002 [3 voorgevulde spuiten]

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

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>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gotenfia 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

* Humaan IgG1κ monoklonaal antilichaam dat met behulp van recombinant-DNA-technologie door een Chinese hamster ovarium (CHO) cellijn is vervaardigd.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke ml bevat 0,2 mg polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (injectie).

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis (RA)

Gotenfia, 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 golimumab, 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 Gotenfia 50 mg.

Artritis psoriatica (PsA)

Gotenfia, 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 golimumab 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 spondyloarthritis

Spondylitis ankylosans (AS)

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

Niet-radiografische axiale spondyloarthritis (nr-Axiale SpA)

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

Colitis ulcerosa (UC)

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Reumatoïde artritis

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

Artritis psoriatica, spondylitis ankylosans of niet-radiografische axiale spondyloarthritis

Gotenfia 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

Gotenfia 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
Gotenfia 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 Gotenfia 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 golimumab bij deze patiëntenpopulaties. Er kan
geen doseringsadvies worden gegeven.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Gotenfia 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 Gotenfia
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 kaart 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 $\leq$ 18 jaar) in de postmarketingsituatie. Ongeveer in de helft van de gevallen ging het om een lymfoom. De andere gevallen betroffen een aantal verschillende maligniteiten, waaronder zeldzame maligniteiten die gewoonlijk in verband worden gebracht met immunosuppressie. Een risico op ontwikkeling van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met TNF-blokkers kan niet worden uitgesloten.

Lymfoom en leukemie

Bij de placebogecontroleerde onderdelen van klinische onderzoeken met alle TNF-blokkers, waaronder golimumab, werden bij patiënten die anti-TNF-behandeling kregen meer gevallen van lymfoom waargenomen dan bij patiënten uit de controlegroep. Bij het klinische fase IIb- en fase III-onderzoek met golimumab 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 golimumab bij RA, PsA, AS en UC was de incidentie van maligniteiten anders dan lymfoom (met uitzondering van niet-melanome huidkanker) bij de golimumab- en de controlegroep vergelijkbaar.

Colondysplasie/coloncarcinoom

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

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

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

een TNF-antagonist bij patiënten die lijden aan COPD en bij patiënten die doordat zij veel hebben gerookt een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van maligniteiten.

Huidkanker

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

Congestief hartfalen (CHF)

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

Neurologische voorvallen

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

Chirurgische ingrepen

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

Immunosuppressie

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

Auto-immuunprocessen

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

Hematologische reacties

Er zijn meldingen geweest van pancytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose, aplastische anemie en trombocytopenie bij patiënten die TNF-blokkers gebruiken, waaronder golimumab. Alle patiënten dienen te worden geadviseerd om direct medische hulp te zoeken wanneer zij klachten en verschijnselen ontwikkelen die duiden op bloed dyscrasieën (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 (verschillende moleculen of met verschillende werkingsmechanismen), 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 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

Dit geneesmiddel bevat 0,2 mg polysorbaat 80 in elke voorgevulde spuit, wat overeenkomt met 0,2 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Risico op medicatiefouten

Gotenfia 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 golimumab 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 golimumab ten opzichte van de niet-biologische systemische behandeling en OR 0,95 (95 %-BI 0,42-2,16) voor golimumab tegenover de algemene bevolking.

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

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Overzicht van bijwerkingen

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

Tabel 1
Overzicht van bijwerkingen

MedDRA systeem/orgaanclassificatie	Frequentie	Bijwerking
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
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	Soms:	neoplasma (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

MedDRA systeem/orgaanclassificatie	Frequentie	Bijwerking
Endocriene aandoeningen	Soms:	schildklier-aandoeningen (zoals hypothyroïdie, hyperthyroïdie en struma)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms:	verhoogd glucose in het bloed, verhoogd lipidegehalte
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:	cholelithiasis, 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 bindweefsel-aandoeningen	Zelden:	lupusachtig syndroom
Nier- en urine-wegaandoeningen	Zelden:	blaasaandoeningen, nieraandoeningen

MedDRA systeem/orgaanclassificatie	Frequentie	Bijwerking
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 behandelddosis) golimumab toegediend, gevolgd door elke 4 weken subcutane toediening van 200 mg golimumab, 100 mg golimumab of 50 mg golimumab tot en met week 52. In de gecombineerde golimumab-behandelgroep (n = 230) werden 8 maligniteiten gemeld en in de placebo-behandelgroep (n = 79) geen enkele. Bij 1 patiënt werd melding gemaakt van lymfoom, bij 2 patiënten van niet-melanome huidkanker en bij 5 patiënten van andere maligniteiten. Er was geen specifieke clustering van maligniteiten.

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

Neurologische voorvallen

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

Verhoging van de leverenzymen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Gotenfia is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Reumatoïde artritis

De werkzaamheid van golimumab is aangetoond in drie multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken waaraan meer dan 1500 patiënten $\geq$ 18 jaar deelnamen bij wie

minimaal 3 maanden voorafgaand aan de screening volgens de criteria van de American College of Rheumatology (ACR) matige tot ernstige actieve RA was vastgesteld. De patiënten hadden minimaal 4 gezwollen en 4 gevoelige gewrichten. Elke 4 weken werd subcutaan golimumab 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, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX of golimumab 100 mg + placebo. Na 24 weken werden patiënten in de placebo + MTX groep overgezet op golimumab 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, golimumab 50 mg of golimumab 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, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX of golimumab 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab doses, dit ter beoordeling van de studie-arts.

Klachten en verschijnselen

De belangrijkste ACR-resultaten voor de dosering van 50 mg golimumab 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 golimumab-toediening.

In GO-FORWARD, van de 89 patiënten die gerandomiseerd werden naar behandeling met golimumab 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 golimumab, 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 golimumab 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	Golimumab 50 mg + MTX	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Responders, % patiënten						
ACR 20						
Week 14	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
Week 24	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
Week 52	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
Week 14	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
Week 24	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
Week 52	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
Week 14	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
Week 24	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
Week 52	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

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

* p ≤ 0,001

NA: Niet van toepassing

In GO-BEFORE was de primaire analyse bij patiënten met matige tot ernstige reumatoïde artritis (gecombineerde golimumab 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab, 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab, 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab, 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	Golimumab 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab, 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 golimumab klinisch belangrijke en statistisch significante verbeteringen aangetoond met betrekking tot de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in week 24. Bij patiënten die dezelfde golimumab 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 golimumab, 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 golimumab 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 golimumab of placebo toegediend. De patiënten kregen gerandomiseerd placebo, golimumab 50 mg of golimumab 100 mg toegewezen. Patiënten die placebo kregen, werden na week 24 overgezet naar golimumab 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 golimumab 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 golimumab 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	Golimumab 50 mg*
n ^a	113	146
Responders, % patiënten		
ACR 20		
Week 14	9 %	51 %
Week 24	12 %	52 %
ACR 50		
Week 14	2 %	30 %
Week 24	4 %	32 %
ACR 70		
Week 14	1 %	12 %
Week 24	1 %	19 %
PASI^b 75^c		
Week 14	3 %	40 %
Week 24	1 %	56 %

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

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

^b *Psoriasis Area and Severity Index*

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

Responsen werden waargenomen tijdens het eerste beoordelingsmoment (week 4) na de eerste golimumab-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 golimumab behandeld waren werden vergelijkbare responsen waargenomen bij patiënten die wel en patiënten die niet gelijktijdig MTX gebruikten. Van de 146 naar golimumab 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 golimumab, 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab, 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 golimumab 50 mg verminderde de progressiesnelheid van perifere gewrichtsschade vergeleken met de placebobehandeling in week 24, gemeten aan de hand van verandering t.o.v. baseline in totale aangepaste vdH-S-score (gemiddelde $\pm$ SD-score was $0,27 \pm 1,3$ in de placebogroep tegen $-0,16 \pm 1,3$ in de golimumab-groep; $p = 0,011$). Van de 146 naar golimumab 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 golimumab, 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 golimumab 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 golimumab of placebo toegediend. De patiënten werden gerandomiseerd toegewezen aan placebo, golimumab 50 mg of golimumab 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 golimumab 50 mg en golimumab 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 golimumab doses, dit ter beoordeling van de studie-arts.

Tabel 5
Belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten uit het GO-RAISE-onderzoek

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

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

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

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

In week 14 en week 24 werden ook statistisch significante responsen waargenomen met betrekking tot de BASDAI 50, 70 en 90 ($p \leq 0,017$). Verbeteringen in de belangrijkste maten voor ziekteactiviteit werden waargenomen tijdens de eerste beoordeling (week 4) na de eerste golimumab-toediening en bleven bestaan tot tenminste het einde van week 24. Onder de patiënten die in de studie bleven en behandeld werden met golimumab, 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 Ausgangssituatie.

Behandeling met golimumab resulteerde in significante verbeteringen in het lichamelijk functioneren ten opzichte van de Ausgangssituatie 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 golimumab, werden vergelijkbare verbeteringen in het lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven gezien van week 24 tot einde week 256.

Niet-radiografische axiale spondyloarthritis

GO-AHEAD

De veiligheid en werkzaamheid van golimumab werden onderzocht in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (GO-AHEAD) bij 197 volwassen

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

Tabel 6
Belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten uit GO-AHEAD op week 16

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

^a n geeft gerandomiseerde en behandelde patiënten weer

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

* p < 0,05 voor golimumab vs placebo vergelijkingen

Statistisch significante verbeteringen in tekenen en symptomen van ernstig actieve nr-Axiale SpA werden aangetoond bij patiënten die behandeld werden met golimumab 50 mg vergeleken met placebo op week 16 (tabel 6). Verbeteringen werden waargenomen bij de eerste beoordeling (week 4) na de initiële golimumab-toediening. SPARCC-score gemeten via MRI toonde statistisch significante reductie aan in SI-gewrichtontsteking bij patiënten die behandeld werden met golimumab 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 golimumab 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 golimumab 50 mg vergeleken met patiënten die werden behandeld met placebo ($p < 0,0001$). Patiënten die met golimumab 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 golimumab 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 golimumab (GO-BACK). Patiënten kwamen in aanmerking als zij een klinische respons bereikten tegen maand 4 en een inactieve ziektestatus ($ASDAS < 1,3$) op maand 7 en maand 10. Wanneer zij de dubbelblinde ontwenningfase ingingen, werden de patiënten gerandomiseerd naar voortgezette maandelijkse behandeling met golimumab (volledig behandelingschema, $N = 63$), elke 2 maanden behandeling met golimumab (verlaagd behandelingschema, $N = 63$) of maandelijkse placebobebehandeling (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 golimumab in een open-label herbehandelingsfase om de klinische respons te omschrijven. Een opvlamming wordt zo omschreven: bij 2 opeenvolgende beoordelingen een $ASDAS$ die beide een absolute score van $\geq 2,1$ of een toename na stopzetting van $\geq 1,1$ vertoonden ten opzichte van maand 10 (einde van open-labelperiode).

Klinische respons na stopzetting van de dubbelblinde behandeling

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

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

Behandeling	n/N	%	Verskil in % vs placebo	
			Schatting (95 %-BI) ^b	p-waarde ^b
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1 - 63,6)	$< 0,001$
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0 - 49,7)	$< 0,001$
Placebo	21/62	33,9		

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

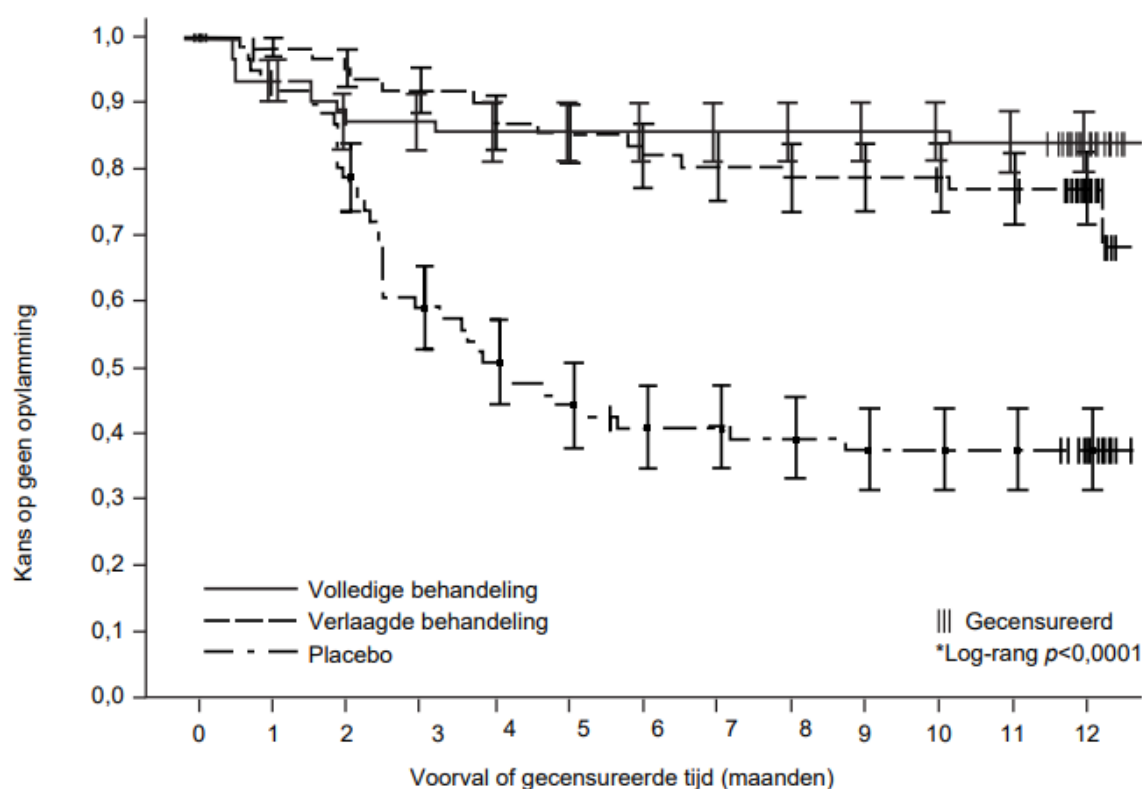
- ^a Gedefinieerd als ASDAS bij 2 opeenvolgende bezoeken die beide een absolute score van $\geq 2,1$ of een stijging na stopzetting van $\geq 1,1$ laten zien ten opzichte van maand 10 (bezoek 23).
- ^b Type I-foutpercentage over de meervoudige behandelingsvergelijkingen (GLM SC QMT versus placebo en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

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

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

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

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



Deelnemers at risk

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

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

Klinische respons op herbehandeling voor een opvlamming van de ziekte

Klinische respons werd gedefinieerd als een BASDAI-verbetering van ≥ 2 of ≥ 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab s.c. op week 0 en 200 mg op week 2, of 200 mg golimumab 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 golimumab 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 golimumab. Patiënten werden gerandomiseerd naar golimumab 50 mg, golimumab 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 golimumab 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	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Percentage patiënten			
Patiënten met klinische respons op week 6 ^a	30 %	51 %**	
Patiënten in klinische remissie op week 6 ^b	6 %	18 %**	
Patiënten met mucosaal herstel op week 6 ^c	29 %	42 %**	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 100 mg N = 151
Percentage patiënten			
Behoud van respons (Patiënten met klinische respons tot en met week 54) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Aanhoudende remissie (Patiënten in klinische remissie op zowel week 30 als week 54) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

N = aantal patiënten

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

- ^a gedefinieerd als een afname van baseline in de Mayo-score met $\geq 30\%$ en ≥ 3 punten, vergezeld met een afname in de rectale bloedingsubscore met ≥ 1 of een rectale bloedingsubscore van 0 of 1.
- ^b Gedefinieerd als een Mayo-score van ≤ 2 punten, met geen individuele subscore > 1 .
- ^c Gedefinieerd als 0 of 1 op de endoscopie subscore van de Mayo-score.
- ^d Alleen golimumab-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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab 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 golimumab 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) golimumab kregen, bleef onder behandeling tot het einde van het onderzoek (laatste toediening van golimumab op week 212).

Immunogeniteit

Tijdens de behandeling met golimumab kunnen anti-golimumabantilichamen zich ontwikkelen. Vorming van anti-golimumabantilichamen kan in verband worden gebracht met verminderde systemische blootstelling aan golimumab, maar er is geen duidelijke correlatie tussen de ontwikkeling van antilichamen en de werkzaamheid waargenomen. De aanwezigheid van antilichamen tegen golimumab kan de kans op reacties op de injectieplaats verhogen (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

Distributie

Na een eenmalige intraveneuze (IV) toediening was het gemiddelde verdelingsvolume $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Eliminatie

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

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

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinemonohydrochloridemonohydraat
trehalose
polysorbaat 80 (E433)
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 spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gotenfia kan maximaal 15 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 15 dagen na de datum waarop het uit de koelkast gehaald is).

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Gotenfia 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). Gotenfia is beschikbaar als verpakkingen met 1 voorgevulde spuit en verpakkingen met 3 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

De oplossing is helder tot licht opalescent, kleurloos tot lichtgeel. Dit is niet ongebruikelijk bij eiwithoudende oplossingen. Gotenfia 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 Gotenfia in 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

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

EU/1/25/2009/003 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/25/2009/004 [3 voorgevulde spuiten]

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

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)

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

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

**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 kaart 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 kaart voor de patiënt moet de volgende essentiële boodschappen bevatten:

- Een herinnering voor patiënten om de kaart aan alle behandelende zorgverleners te tonen, ook bij noodgevallen, alsook een mededeling voor de zorgverlener dat de patiënt Gotenfia 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 Gotenfia 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**DOOS VOOR VOORGEVULDE SPIJT****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Gotenfia 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
golimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

L-histidine, L-histidinemonohydrochloride-monohydraat, trehalose, polysorbaat 80 (E433), water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit

3 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 DIENST 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.

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

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

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

EU/1/25/2009/001 [1 voorgevulde spuit]

EU/1/25/2009/002 [3 voorgevulde spuiten]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

gotenfia 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 IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR VOORGEVULDE SPUIT

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

Gotenfia 50 mg injectie
golimumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

50 mg/0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR VOORGEVULDE SPIJT****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Gotenfia 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

L-histidine, L-histidinemonohydrochloride-monohydraat, trehalose, polysorbaat 80 (E433), water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit

3 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 DIENST 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.

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

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

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

EU/1/25/2009/003 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/25/2009/004 [3 voorgevulde spuiten]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

gotenfia 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 IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR VOORGEVULDE SPUIT

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

Gotenfia 100 mg injectie
golimumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg/1 ml

6. OVERIGE

**Kaart voor de patiënt bij gebruik van Gotenfia
golimumab**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. In de bijsluiter staat hoe u bijwerkingen kunt melden.

Deze kaart voor de patiënt bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia:

- Vertel het aan uw arts als u een infectie hebt. U mag niet met Gotenfia 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 Gotenfia:

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

2. Zwangerschap en vaccinaties

Heeft u Gotenfia 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 Gotenfia-injectie tijdens de zwangerschap. Een voorbeeld hiervan is het vaccin dat tuberculose voorkomt (BCG).

3. Data van Gotenfia-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 Gotenfia, want ook een tijd na uw laatste Gotenfia-dosis kunnen er nog bijwerkingen optreden.
- Lees de bijsluiter van Gotenfia zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Gotenfia 50 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit golimumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

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 kaart voor de patiënt geven, waarop belangrijke veiligheidsinformatie staat waar u voorafgaand aan en tijdens uw behandeling met Gotenfia van op de hoogte moet zijn.

Inhoud van deze bijsluiter

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

Gotenfia bevat de werkzame stof golimumab.

Gotenfia behoort tot een groep geneesmiddelen met de naam ‘TNF-blokkers’. Gotenfia 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 Gotenfia gebruikt voor de behandeling van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis.

De werking van Gotenfia berust op het blokkeren van de werking van een eiwit dat ‘tumornecrosefactor-alfa’ (TNF α) 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 kaart.
- 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia gaat gebruiken als er bij u ooit lymfoom (een vorm van bloedkanker) of een andere vorm van kanker is vastgesteld.

- Bij gebruik van Gotenfia 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 heptosplenisch 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 Gotenfia.
- Patiënten met ernstig aanhoudend astma, chronische obstructieve longziekte (COPD) of die veel roken, kunnen bij behandeling met Gotenfia 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 golimumab, is melding gemaakt van nieuw optredend of verergering van congestief hartfalen. Enkele van deze patiënten overleden.
- Als u lijdt aan licht hartfalen en met Gotenfia 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 multiple 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 Gotenfia 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 Gotenfia ondergaat door hem of haar uw kaart 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 Gotenfia 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 Gotenfia mag u niet gevaccineerd worden met bepaalde (levende) vaccins.
- Bepaalde vaccinaties kunnen infecties veroorzaken. Als u Gotenfia 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 Gotenfia-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 Gotenfia gestart wordt.

Behandeling met micro-organismen

Besprek 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 Gotenfia. 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 Gotenfia.

Kinderen

Golimumab 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia gebruikt.

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

Zwangerschap en borstvoeding

Raadpleeg uw arts voordat u Gotenfia gaat gebruiken als:

- u zwanger bent of tijdens de behandeling met Gotenfia 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 Gotenfia-injectie altijd een middel om niet zwanger te worden. Bent u toch zwanger geworden? Ga dan direct naar uw dokter. Alleen als Gotenfia voor u noodzakelijk is, mag u dit medicijn gebruiken als u zwanger bent.
- u mag pas minimaal 6 maanden na uw laatste behandeling met Gotenfia beginnen met het geven van borstvoeding. Als u Gotenfia zult gaan gebruiken, moet u stoppen met het geven van borstvoeding.
- u Gotenfia 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 Gotenfia-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

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

Gotenfia bevat latex en polysorbaat 80

Overgevoeligheid voor latex

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

Gotenfia bevat polysorbaat 80

Dit geneesmiddel bevat 0,1 mg polysorbaat 80 in elke dosis van 50 mg (0,5 ml). Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u of uw kind bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

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 Gotenfia 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 Gotenfia 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. 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia gegeven?

- Gotenfia wordt toegediend via een onderhuidse (subcutane) injectie.
- Bij aanvang van de behandeling kan Gotenfia worden geïnjecteerd door uw arts of verpleegkundige. U en uw arts kunnen echter ook besluiten dat u Gotenfia zelf kunt gaan injecteren. In dat geval zult u uitleg krijgen over hoe u de Gotenfia-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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 golimumab.
- **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 multipale 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 gezwollen 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 golimumab:

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, bloeditstorting, 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
- schildklierandoeningen
- 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)
- lichenoid 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 (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- 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](#). 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 15 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 15 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 L-histidine, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, trehalose, polysorbaat 80 (E433) en water voor injecties. Voor meer informatie over polysorbaat 80, zie rubriek 2.

Hoe ziet Gotenfia eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Gotenfia wordt geleverd als oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik. Gotenfia is beschikbaar in verpakkingen met 1 voorgevulde spuit en 3 voorgevulde spuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De oplossing is helder tot licht opalescent en kleurloos tot lichtgeel. Gebruik Gotenfia 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 en fabrikant

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

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

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Tel: +30 2106664667

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

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

Polska

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

Hrvatska

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

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Slovenija

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

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Slovenská republika

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

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Suomi/Finland

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

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

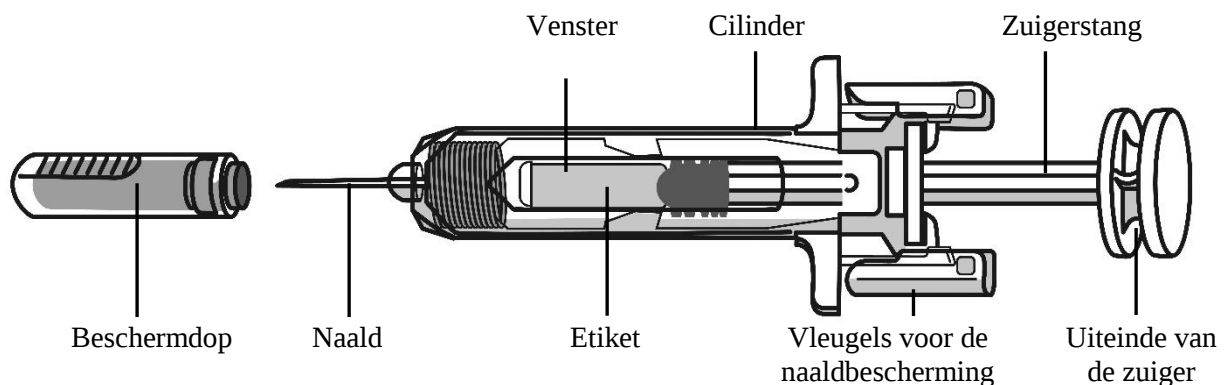
INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Als u Gotenfia 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 beschermcap van de naald.
- Trek nooit aan de zuigerstang.
- Schud de voorgevulde spuit nooit.
- Verwijder de beschermcap niet eerder van de voorgevulde spuit dan in de instructies wordt aangegeven.

Controleer het aantal voorgevulde spuiten

Controleer de voorgevulde spuiten om er zeker van te zijn dat

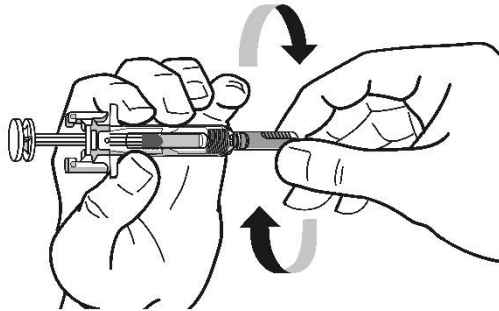
- het aantal voorgevulde spuiten en de sterkte juist zijn
 - Als uw dosis 50 mg is, dan krijgt u één voorgevulde spuit met 50 mg
 - Als uw dosis 100 mg is, dan krijgt u twee voorgevulde spuiten met elk 50 mg en u zult uzelf twee injecties moeten geven. Kies twee verschillende plaatsen voor deze injecties (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).

Verwijder de beschermdop van de voorgevulde spuit niet 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.

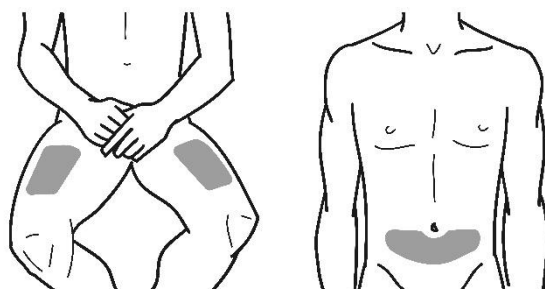
Controleer de vloeistof in de voorgevulde spuit

- 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 en kleurloos tot lichtgeel is.
- 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)

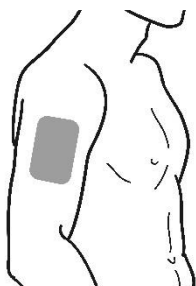
- Het geneesmiddel wordt meestal aan de voorzijde van het midden van de bovenbenen geïnjecteerd.
- U kunt de injectie ook toedienen in de onderbuik, onder de navel, waarbij een gebied van ongeveer 5 cm onder de navel moet worden vrijgehouden.
- Injecteer niet op plekken waar de huid gevoelig is, blauwe 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.

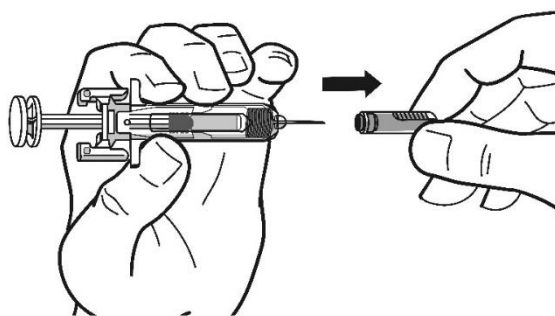
Raak tijdens het verwijderen van de beschermdop de zuigerstang niet aan.

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

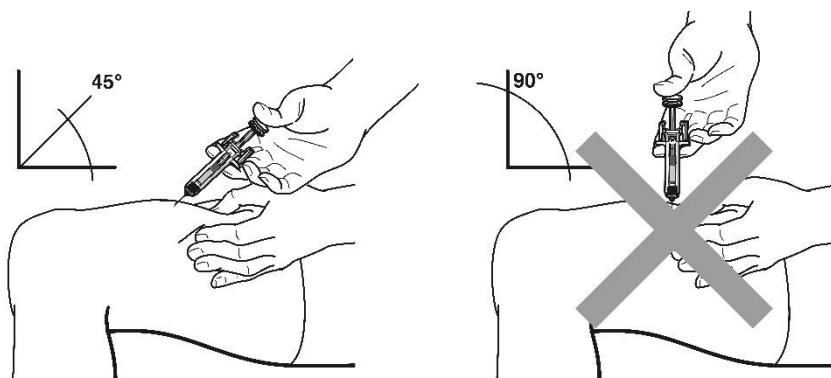
Breng de voorgevulde spuit in positie om de injectie toe te dienen

- 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.

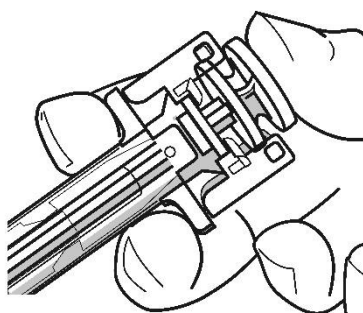
Injecteer het geneesmiddel

- 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).



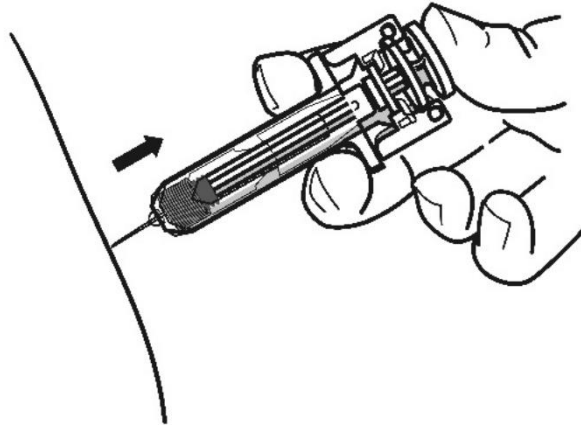
Afbeelding 6

- 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).



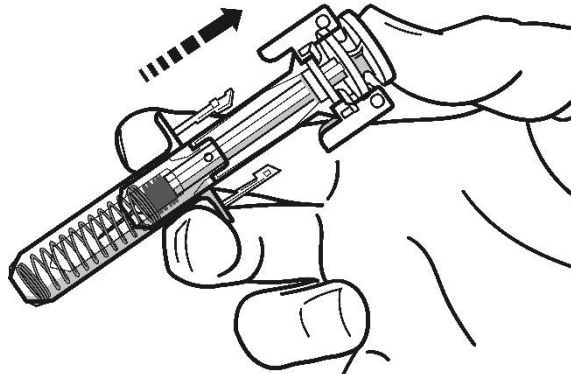
Afbeelding 7

- 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

Gotenfia 100 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit golimumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

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 kaart geven, waarop belangrijke veiligheidsinformatie staat waar u voorafgaand aan en tijdens uw behandeling met Gotenfia van op de hoogte moet zijn.

Inhoud van deze bijsluiter

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

Gotenfia bevat de werkzame stof golimumab.

Gotenfia behoort tot een groep geneesmiddelen met de naam ‘TNF-blokkers’. Gotenfia 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 Gotenfia berust op het blokkeren van de werking van een eiwit dat ‘tumornecrosefactor-alfa’ (TNF α) 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 golimumab 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 kaart.
- 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia gaat gebruiken als er bij u ooit lymfoom (een vorm van bloedkanker) of een andere vorm van kanker is vastgesteld.

- Bij gebruik van Gotenfia 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 heptosplenisch 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 Gotenfia.
- Patiënten met ernstig aanhoudend astma, chronische obstructieve longziekte (COPD) of die veel roken, kunnen bij behandeling met Gotenfia 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 golimumab, is melding gemaakt van nieuw optredend of verergering van congestief hartfalen. Enkele van deze patiënten overleden.
- Als u lijdt aan licht hartfalen en met Gotenfia 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 multipale 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 Gotenfia 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 Gotenfia ondergaat door hem of haar uw kaart 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 Gotenfia 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 Gotenfia mag u niet gevaccineerd worden met bepaalde (levende) vaccins.
- Bepaalde vaccinaties kunnen infecties veroorzaken. Als u Gotenfia 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 Gotenfia-gebruik zodat zij kunnen besluiten wanneer uw baby een vaccin moet krijgen.

Behandeling met micro-organismen

Besprek 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 Gotenfia. 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 Gotenfia.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

- Gebruikt u naast Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia gebruikt.

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

Zwangerschap en borstvoeding

Raadpleeg uw arts voordat u Gotenfia gaat gebruiken als:

- u zwanger bent of tijdens de behandeling met Gotenfia 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 Gotenfia-injectie altijd een middel om niet zwanger te worden. Bent u toch zwanger geworden? Ga dan direct naar uw dokter. Alleen als Gotenfia voor u noodzakelijk is, mag u dit medicijn gebruiken als u zwanger bent.
- u mag pas minimaal 6 maanden na uw laatste behandeling met Gotenfia beginnen met het geven van borstvoeding. Als u Gotenfia zult gaan gebruiken, moet u stoppen met het geven van borstvoeding.
- u Gotenfia 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 Gotenfia-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

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

Gotenfia bevat latex en polysorbaat 80

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 Gotenfia gaat gebruiken met uw arts overleggen als u of uw verzorger een latexallergie heeft.

Gotenfia bevat polysorbaat 80

Dit geneesmiddel bevat 0,2 mg polysorbaat 80 in elke dosis van 100 mg (1 ml). Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 spuit) 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 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 Gotenfia 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 Gotenfia gegeven?

- Gotenfia wordt toegediend via een onderhuidse (subcutane) injectie.
- Bij aanvang van de behandeling kan Gotenfia worden geïnjecteerd door uw arts of verpleegkundige. U en uw arts kunnen echter ook besluiten dat u Gotenfia zelf kunt gaan injecteren. In dat geval zult u uitleg krijgen over hoe u de Gotenfia-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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 Gotenfia 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 golimumab.
- **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 multipale 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 gezwollen 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 golimumab:

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
- schildklierandoeningen
- 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)
- lichenoid 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 (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- 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](#). 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 15 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 15 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 L-histidine, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, trehalose, polysorbaat 80 (E433) en water voor injecties. Voor meer informatie over polysorbaat 80, zie rubriek 2.

Hoe ziet Gotenfia eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Gotenfia wordt geleverd als oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik. Gotenfia is beschikbaar in verpakkingen met 1 voorgevulde spuit en 3 voorgevulde spuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De oplossing is helder tot licht opalescent en kleurloos tot lichtgeel. Gebruik Gotenfia 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 en fabrikant

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

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

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

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

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

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Tel: +30 2106664667

España

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

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

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

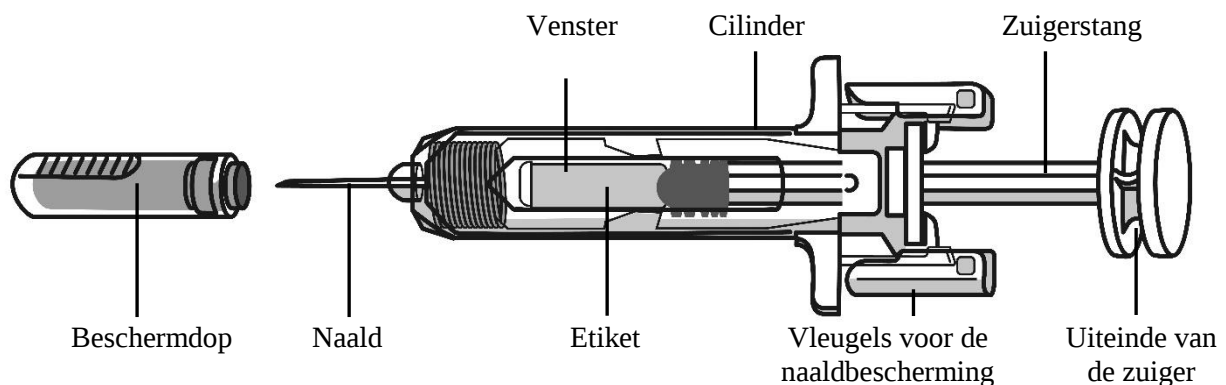
INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Als u Gotenfia 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.

Controleer het aantal voorgevulde spuiten

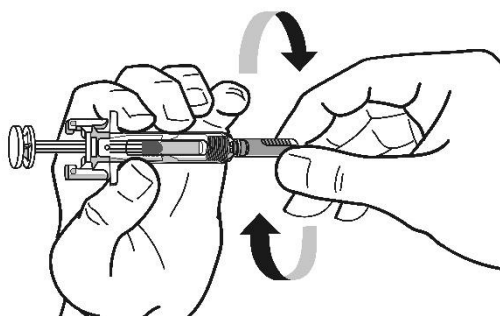
Controleer de voorgevulde spuiten om er zeker van te zijn dat

- 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 twee 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).

Verwijder de beschermcap van de voorgevulde spuit niet 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.

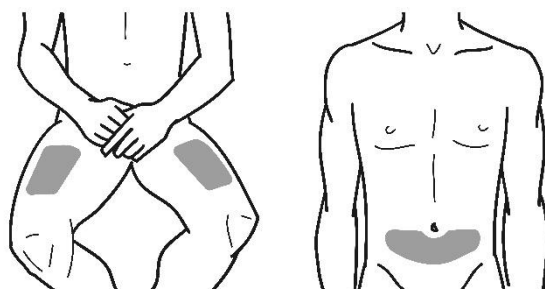
Controleer de vloeistof in de voorgevulde spuit

- Houd de voorgevulde spuit vast aan de cilinder en zorg ervoor dat de naald met beschermcap naar beneden wijst.
- Kijk door het venster van de voorgevulde spuit naar de vloeistof en controleer of de vloeistof helder tot licht opalescent en kleurloos tot lichtgeel is.
- Als de vloeistof niet zichtbaar is achter het venster, houd dan de voorgevulde spuit vast aan de cilinder en draai de beschermcap 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)

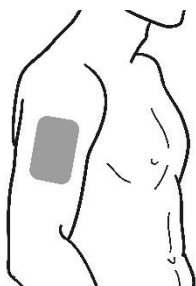
- Het geneesmiddel wordt meestal aan de voorzijde van het midden van de bovenbenen geïnjecteerd.
- U kunt de injectie ook toedienen in de onderbuik, onder de navel, waarbij een gebied van ongeveer 5 cm onder de navel moet worden vrijgehouden.
- Injecteer niet op plekken waar de huid gevoelig is, blauwe 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.

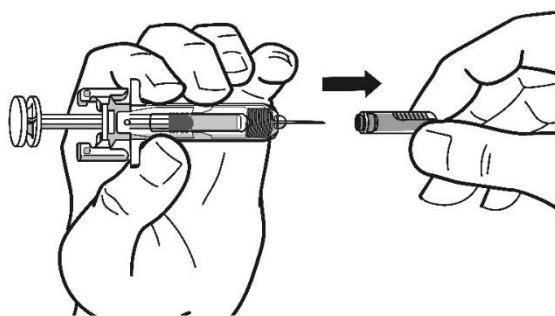
Raak tijdens het verwijderen van de beschermdop de zuigerstang niet aan.

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

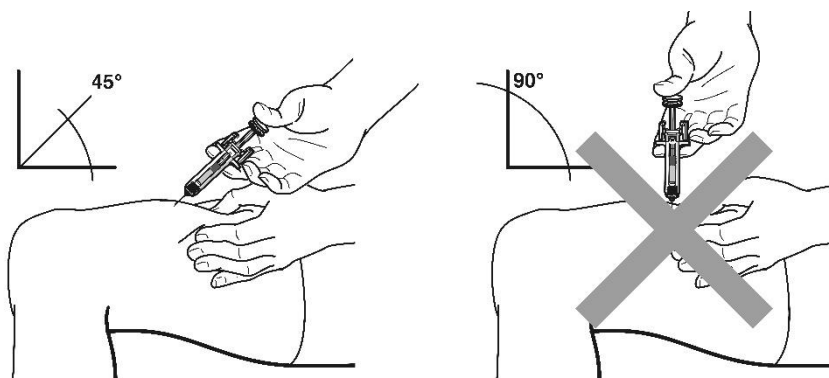
Breng de voorgevulde spuit in positie om de injectie toe te dienen

- 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.

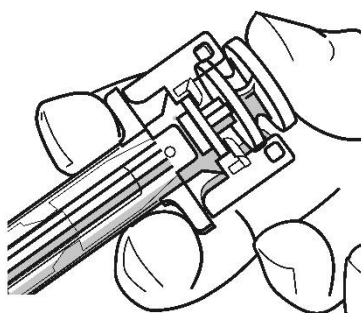
Injecteer het geneesmiddel

- 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).



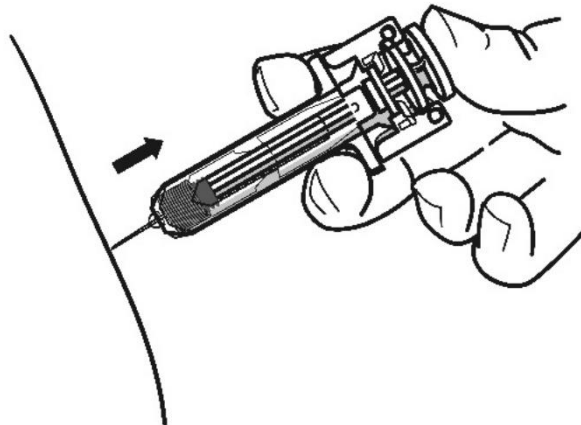
Afbeelding 6

- 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).



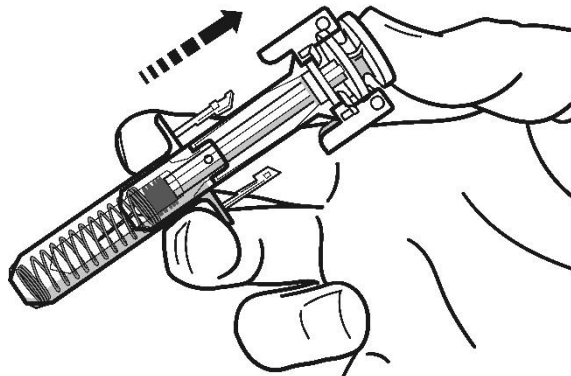
Afbeelding 7

- 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