

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Simponi 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

* Humaan IgG1κ monoklonaal antilichaam dat met behulp van recombinant-DNA-technologie in een muizen-hybridomacellijn is vervaardigd.

Hulpstof met bekend effect:

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis (RA)

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

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

Het is aangetoond dat Simponi, in combinatie met MTX, de progressie van radiologisch gemeten gewrichtsschade vertraagt en het lichamenlijk functioneren verbetert.

Artritis psoriatica (PsA)

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

Spondylitis ankylosans (AS)

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Simponi moet worden ingesteld en gecontroleerd door medische specialisten die ervaring hebben met het diagnosticeren en behandelen van reumatoïde artritis, artritis psoriatica of

spondylitis ankylosans. Patiënten die met Simponi worden behandeld dienen de patiëntenkaart te ontvangen.

Dosering

Reumatoïde artritis

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

Artritis psoriatica

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

Spondylitis ankylosans

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

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

Als bij patiënten die meer dan 100 kg wegen de klinische respons na 3 à 4 doseringen nog onvoldoende is, kan overwogen 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.

Overgeslagen dosis

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

De volgende dosis moet volgens de onderstaande richtlijnen worden toegediend:

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

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Bij ouderen hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Patiënten met nier- en leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en effectiviteit van Simponi bij patiënten jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor subcutaan gebruik. Indien de arts dit aangewezen vindt, kunnen patiënten Simponi zelf injecteren na goede training in de techniek van subcutaan injecteren; medische follow-up kan plaatsvinden naar behoefte. De patiënten moet duidelijk gemaakt worden dat zij de volledige hoeveelheid Simponi moeten injecteren overeenkomstig de uitgebreide toedieningsinstructies die in de bijsluiters worden weergegeven. Voor de toedieningsinstructies, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

Infecties

Patiënten moeten voorafgaand aan, tijdens en na behandeling met Simponi 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 Simponi plaatsvinden (zie rubriek 4.3).

Simponi 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 Simponi 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 Simponi kregen is melding gemaakt van bacteriële (waaronder sepsis en pneumonie), mycobacteriële (waaronder tuberculose), invasieve schimmel- en opportunistische infecties, waaronder fatale. 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 Simponi 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 Simponi 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, coccidioidomycose of blastomycose endemisch zijn, moeten de voordelen en risico's van behandeling met Simponi zorgvuldig worden afgewogen alvorens te starten met de behandeling met Simponi.

Tuberculose

Er is melding gemaakt van tuberculose bij patiënten die Simponi 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 Simponi 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. tuberculinehuidtest of bloedtest en een thoraxfoto, worden uitgevoerd (er kunnen lokale aanbevelingen van toepassing zijn). Er wordt aanbevolen om op de patiëntenkaart 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.

Indien actieve tuberculose wordt vastgesteld, dient niet te worden gestart met de behandeling met Simponi (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 Simponi 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 Simponi.

Bij patiënten bij wie sprake is van meerdere of significante risicofactoren voor tuberculose en bij wie de uitslag van de test voor latente tuberculose negatief was, moet anti-tuberculose behandeling overwogen worden voorafgaand aan het gebruik van Simponi. Het gebruik van anti-tuberculose behandeling voorafgaand aan de behandeling met Simponi 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.

Alle patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij medisch advies moeten inwinnen als tijdens of na de behandeling met Simponi tekenen/symptomen 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 Simponi, kregen. Sommige gevallen kenden een dodelijke afloop.

Patiënten moeten vóór aanvang van de behandeling met Simponi 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 Simponi behandeld moeten worden, dienen tijdens de behandeling en gedurende een aantal maanden na beëindiging van de behandeling nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen 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 Simponi 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 verhoogd 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 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 Simponi, 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 het fase

III-onderzoek met Simponi was de incidentie van lymfomen bij de patiënten die met Simponi werden behandeld hoger dan verwachten bij de algemene populatie. In de postmarketingssituatie zijn gevallen van leukemie gemeld bij patiënten die behandeld werden met een TNF-antagonist. 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.

Maligniteiten anders dan lymfoom

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

Bij een verkennend klinisch onderzoek ter beoordeling van het gebruik van Simponi bij patiënten met ernstig persistent astma werden bij patiënten die behandeld werden met Simponi 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.

Congestief hartfalen (CHF)

Met TNF-blokkers, waaronder Simponi, zijn gevallen van verergering van congestief hartfalen (CHF) en nieuw opgetreden CHF gemeld. 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 Simponi bij patiënten met CHF. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Simponi 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 Simponi worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Neurologische effecten

Het gebruik van TNF-blokkers, waaronder Simponi, is in verband gebracht met gevallen van nieuw optreden of exacerbatie van de klinische symptomen en/of op röntgenfoto's aantoonbare tekenen 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 Simponi. Als deze aandoeningen optreden, moet worden overwogen Simponi stop te zetten (zie rubriek 4.8).

Chirurgische ingrepen

Er is beperkte ervaring wat betreft de veiligheid van behandeling met Simponi 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 Simponi 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 Simponi, 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 Simponi symptomen krijgt die een lupusachtig

syndroom doen vermoeden, en aantoonbaar over antilichamen tegen dubbelstrengig DNA beschikt, dient de behandeling met Simponi te worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

Hematologische reacties

In post-marketing rapportages zijn er meldingen geweest van pancytopenie, leukopenie, neutropenie, aplastische anemie en trombocytopenie bij patiënten die TNF-blokkers gebruiken. Cytopenieën, inclusief pancytopenie, zijn zelden gemeld tijdens klinische onderzoeken met Simponi. Alle patiënten dienen te worden geadviseerd om direct medische hulp te zoeken wanneer zij tekenen en symptomen ontwikkelen die duiden op bloeddyscrasiën (bijvoorbeeld aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen, bleke gelaatskleur). Het beëindigen van de Simponi behandeling dient te worden overwogen bij patiënten met vastgestelde significante hematologische afwijkingen.

Gelijktijdige toediening van TNF-antagonisten en anakinra

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

Wisselen tussen biologische DMARDs

Bij het overstappen van het ene biologische geneesmiddel op het andere dienen patiënten gecontroleerd te worden op tekenen van infectie.

Vaccinaties

Patiënten die met Simponi behandeld worden mogen tijdens hun behandeling gevaccineerd worden, maar niet met levende vaccins (zie rubrieken 4.5 en 4.6). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de respons op de vaccinatie, de kans op infecties en de overdracht van infecties indien levende vaccins worden toegediend aan patiënten die Simponi krijgen.

Allergische reacties

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

Overgevoeligheid voor latex

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

Speciale populaties

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Bij de fase III-onderzoeken bij RA, PsA en AS werden tussen de patiënten van 65 jaar of ouder (n = 155) die Simponi 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.

Nier- en leverfunctiestoornis

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

Hulpstoffen

Simponi bevat sorbitol (E420). Patiënten met een zeldzame erfelijke fructose-intolerantie dienen Simponi niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gelijktijdig gebruik met anakinra en abatacept

De combinatie van Simponi en anakinra of abatacept wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Levende vaccins

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

Methotrexaat

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Om zwangerschap te voorkomen moeten vruchtbare vrouwen een adequate anticonceptiemethode gebruiken en het gebruik daarvan tot ten minste zes maanden na de laatste behandeling met golimumab voortzetten.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van golimumab bij zwangere vrouwen. Doordat golimumab TNF remt, zou toediening van golimumab tijdens de zwangerschap de immunoreacties 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). Het gebruik van golimumab bij zwangere vrouwen wordt niet aanbevolen; zwangere vrouwen mogen golimumab alleen krijgen indien strikt noodzakelijk.

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er is met golimumab geen onderzoek naar vruchtbaarheid bij dieren gedaan. In een vruchtbaarheidsonderzoek bij muizen waarbij een analoog antilichaam werd gebruikt dat selectief de

functionele activiteit van het TNF α van de muis remt, is geen relevant effect op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bovensteluchtweginfectie was de meest voorkomende bijwerking die werd gemeld in de gecontroleerde fase III-studies bij RA, PsA en AS tot en met week 16 en trad op bij 7,2 % van de met golimumab behandelde patiënten tegen 5,8 % in de controlegroep. De ernstigste voor Simponi gemelde bijwerkingen zijn ernstige infecties (waaronder sepsis, pneumonie, TB, invasieve fungale en opportunistische infecties), demyeliniserende aandoeningen, lymfoom, HBV-reactivatie, CHF, auto-immuunprocessen (lupus-achtig syndroom) en hematologische reacties (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).

Tabel 1
Overzicht van bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen	<p>Zeer vaak: infecties van de bovenste luchtwegen (nasofaryngitis, faryngitis, laryngitis en rhinitis)</p> <p>Vaak: bacteriële infecties (zoals cellulitis), virale infecties (zoals influenza en herpes), bronchitis, sinusitis, oppervlakkige schimmelinfecties.</p> <p>Soms: septische shock, sepsis, tuberculose, infecties van de lagere luchtwegen (zoals pneumonie), opportunistische infecties (zoals invasieve schimmelinfecties [histoplasmose, coccidioidomycose, pneumocystose], bacteriële, atypische mycobacteriële en protozoïsche infectie), pyelonefritis, abces, bacteriële artritis, infectieve bursitis</p> <p>Zelden: hepatitis B-reactivering</p>
Neoplasmata, benigne en niet-gespecificeerd	<p>Soms: neoplasmata (zoals huidkanker, plaveiselcelcarcinoom en kwaadaardige moedervlek)</p> <p>Zelden: lymfoom, leukemie</p>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<p>Vaak: anemie</p> <p>Soms: leukopenie, trombocytopenie.</p> <p>Zelden: pancytopenie</p> <p>Niet bekend: aplastische anemie*</p>
Immuunsysteemaandoeningen	<p>Vaak: allergische reacties (bronchospasme, overgevoeligheid, urticaria), auto-antilichaam positief</p> <p>Zelden: ernstige systemische overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactische reactie), vasculitis (systemisch), sarcoïdose</p>

Endocriene aandoeningen	Soms: schildklieraandoeningen (zoals hypothyroïdie, hyperthyroïdie en krop)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms: verhoogd glucose in het bloed, verhoogd lipidengehalte
Psychiatrische aandoeningen	Vaak: depressie, slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: duizeligheid, paresthesie, hoofdpijn Soms: demyeliniserende aandoeningen (centraal en perifeer), evenwichtsstoornissen, smaakstoornissen
Oogaandoeningen	Soms: problemen met zien (zoals wazig zien en minder scherp zien), conjunctivitis, oogallergie (zoals jeuk en irritatie)
Hartaandoeningen	Soms: congestief hartfalen (nieuw optredend of verergering), aritmie, ischemische coronaire arterie aandoeningen
Bloedvataandoeningen	Vaak: hypertensie Soms: trombose (zoals diepveneuze en aortische), syndroom van Raynaud, blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen	Soms: astma en gerelateerde symptomen (zoals piepen en bronchiale hyperactiviteit) Zelden: interstitiële longziekte
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak: verstopping, dyspepsie, pijn in maag, darmen of buik, misselijkheid Soms: ontstekingen van de maag of darmen (zoals gastritis en colitis), gastro-esofageale reflux, stomatitis
Lever- en galaandoeningen	Vaak: toename van alanine-aminotransferase, toename van aspartaataminotransferase Soms: cholelithiase, leveraandoeningen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: alopecia, dermatitis, jeuk, rash Soms: psoriasis (nieuw optreden of verergering van al bestaande psoriasis, palmar/plantar en pustulosa), urticaria, vasculitis (cutaan)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden: lupusachtig syndroom
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms: blaasaandoeningen Zelden: nieraandoeningen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms: borstaandoeningen, menstratiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak: koorts, asthenie, reacties op de injectieplaats (zoals erytheem, urticaria, verharding, pijn, bloeditstorting, pruritus, irritatie en paresthesie op de injectieplaats), verminderde heling, vervelend gevoel op de borst

Letsels, intoxicaties en
verrichtingscomplicaties

Soms: botbreuken

*: Waargenomen bij andere TNF-blokkers, maar niet bij klinische studies met golimumab

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

Infectie van de bovenste luchtwegen was de bijwerking die het vaakst werd gemeld tot en met week 16 van fase III-onderzoeken bij RA, PsA en AS. Deze bijwerking trad op bij 7,2 % van de met golimumab behandelde patiënten (incidentie per 100 proefpersoonjaren: 26,3; 95 % CI: 22,1, 31,2), vergeleken met 5,8 % van de controlepatiënten (incidentie per 100 proefpersoonjaren: 22,9; 95 % CI: 16,6, 30,7). In gecontroleerde en niet-gecontroleerde delen van de onderzoeken met een mediane follow-up van ongeveer 3 jaar was de incidentie van bovenste luchtweginfecties voor patiënten behandeld met golimumab 17,4 per 100 proefpersoonjaren; 95% CI: 16,4, 18,6.

Bij gecontroleerde fase III-onderzoeken bij RA, PsA en AS werden tot en met week 16 infecties waargenomen bij 28,3 % van de met golimumab behandelde patiënten (incidentie per 100 proefpersoonjaren: 128,0; 95 % CI: 118,3, 138,2), in vergelijking met 24,7 % van de patiënten uit de controlegroepen (incidentie per 100 proefpersoonjaren: 116,6; 95 % CI: 101,8, 132,9). In gecontroleerde en niet-gecontroleerde delen van de onderzoeken met een mediane follow-up van ongeveer 3 jaar, was de incidentie van infecties 96,0 voorvallen per 100 proefpersoonjaren; 95 % CI: 93,5, 98,6, voor patiënten behandeld met golimumab.

Bij gecontroleerde fase III-onderzoeken bij met patiënten RA, PsA en AS werden tot en met week 16 ernstige infecties waargenomen bij 1,4 % van de met golimumab behandelde patiënten en bij 1,3 % van de patiënten uit de controlegroep. Tot en met week 16 was de incidentie van ernstige infecties 7,4 per 100 proefpersoonjaren follow-up, 95 % CI: 4,6, 11,1, voor de golimumab 100 mg groep, 3,3 voor de golimumab 50 mg groep, 95 % CI: 1,3, 6,9 en 4,2 voor de placebogroep, 95 % CI: 1,8, 8,2. 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 fase II en fase III-studies bij RA, PsA en AS met een mediane follow-up van ongeveer 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 5,1; 95 % CI 4,4, 5,9, bij patiënten die 100 mg golimumab kregen en 3,0; 95 % CI: 2,4, 3,8 bij patiënten die 50 mg golimumab kregen.

Maligniteiten

Lymfoom

Tijdens gecontroleerde fasen van klinische fase IIb- en fase III-onderzoeken en tot en met een follow-up van ongeveer 3 jaar was de incidentie van lymfoom bij patiënten met RA, PsA en AS die met Simponi 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 van 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 7 patiënten (1 in de golimumab 50 mg behandelgroepen en 6 in de golimumab 100 mg behandelgroepen, met een incidentie (95 % CI) per 100 proefpersoonjaren van 0,04 (0,00, 0,24) voor de golimumab 50 mg groep, 0,18 (0,06, 0,38) voor golimumab 100 mg groep en 0,00 (0,00, 0,84) 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 fasen van klinische fase IIb- en fase III-onderzoeken naar het gebruik van Simponi bij RA, PsA en AS en tot en met een follow-upperiode van ongeveer 3 jaar, was de incidentie van maligniteiten anders dan lymfoom (met uitzondering van niet-melanome huidkanker) vergelijkbaar tussen de Simponi- en de controlegroepen.

Tot en met een follow-up van ongeveer 3 jaar volgend op de fase IIb- en fase III-onderzoeken op het gebied van reumatologische indicaties, werd bij 33 proefpersonen niet-melanome huidkanker vastgesteld (5 uit de placebogroep, 10 uit de groep die 50 mg golimumab kreeg en 18 uit de groep die 100 mg golimumab kreeg), met een incidentie (95 % CI) van 0,49 (0,33, 0,71) per 100 proefpersoonjaren in follow-up voor de gecombineerde golimumab-groepen en 1,40 (0,46, 3,28) voor placebo.

Tot en met een follow-upperiode van ongeveer 3 jaar volgend op de fase IIb- en fase III-onderzoeken op het gebied van reumatologische indicaties, werden bij 34 proefpersonen maligniteiten anders dan niet-melanome huidkanker en lymfoom vastgesteld (2 uit de placebogroep, 18 uit de groep die 50 mg golimumab kreeg en 14 uit de groep die 100 mg golimumab kreeg), met een incidentie (95 % CI) van 0,56 (0,38, 0,79) per 100 proefpersoonjaren in follow-up voor de gecombineerde golimumab-groepen en 0,56 (0,07, 2,02) voor placebo. Zie rubriek 4.4.

Bijwerkingen gemeld bij klinisch onderzoek met astmapatiënten

Bij een verkennend klinisch onderzoek kregen patiënten met ernstig persisterend astma in week 0 subcutaan een oplaaddosis (150 % van de toegewezen behandeldosis) golimumab toegediend, gevolgd door elke 4 weken subcutane toediening van 200 mg golimumab, 100 mg golimumab of 50 mg golimumab tot en met week 52. In de gecombineerde golimumab-behandelgroep (n=230) kwamen 8 maligniteiten voor 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 % CI) 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 % CI) 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 % CI) 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 delen van de fase II-studies bij RA en de fase III-studies bij RA, PsA en AS met een mediane follow-up van ongeveer 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

Tot en met week 16 van gecontroleerde fase III-onderzoeken kwam bij de onderzoeken met patiënten met RA en PsA in golimumab en in controlepatiënten een vergelijkbaar percentage gevallen voor van lichte ALT-verhoging (> 1 en < 3 maal de bovengrens van normaal (ULN)) (22,1 % tot 27,4 % van de patiënten); bij het onderzoek met AS-patiënten kwam lichte ALT-verhoging vaker voor bij met golimumab behandelde patiënten (25,6 %) dan bij controlepatiënten (3,9 %). Tot en met een follow-up van ongeveer 3 jaar bij RA- en PsA onderzoeken was de incidentie van lichte ALT-verhoging bij de met golimumab behandelde en de controlepatiënten vergelijkbaar. Bij de AS populatie was de incidentie van lichte ALT-verhoging hoger bij de met golimumab behandelde patiënten dan bij de controlepatiënten.

Tot en met week 16 van de RA en AS onderzoeken kwam een ALT-verhoging van ≥ 5 maal 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.

Bij de fase III-RA, PsA en AS-onderzoeken was tot en met een follow-up van ongeveer 3 jaar de incidentie van een ALT-verhoging ≥ 5 maal 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 co-medicatie.

Tijdens het fase II en fase III-programma bij RA, PsA en AS is 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

Tot en met week 16 van gecontroleerde fase III-onderzoeken bij RA, PsA en AS kwamen bij 5,8 % van de met golimumab behandelde patiënten reacties op de injectieplaats voor, in vergelijking met 2,2 % 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 fase III-onderzoeken bij RA, PsA, AS en ernstig persisterend astma kwamen bij geen van de patiënten die met golimumab behandeld waren anafylactische reacties voor.

Auto-immuunantilichamen

Bij fase III-onderzoeken bij RA, PsA en AS werd tot en met een follow-upperiode van 1 jaar bij 4,0 % van de met golimumab behandelde patiënten en bij 2,6 % 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 ongebruikelijk.

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 wordt op eventuele tekenen of symptomen van bijwerkingen, en direct een passende symptomatische behandeling te starten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

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

Klinische werkzaamheid

Reumatoïde artritis

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

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

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

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

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

Over het algemeen werden er geen klinisch relevante verschillen in werkzaamheid waargenomen tussen Simponi 50 mg en 100 mg doseerschema's gecombineerd met MTX.

Klachten en verschijnselen

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

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

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

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

	GO-FORWARD Actieve RA ondanks MTX		GO-AFTER Actieve RA, eerder behandeld met één of meer anti-TNF-middelen		GO-BEFORE Actieve RA, MTX-naïef	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Responders, % patiënten						
ACR 20						
Week 14	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
Week 24	28 %	60 %*	16 %	31 % p=0,002	49 %	62 %
Week 52	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
Week 14	10 %	35 %*	7 %	15 % p=0,021	NA	NA
Week 24	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
Week 52	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
Week 14	4 %	14 % p=0,008	2 %	10 % p=0,005	NA	NA
Week 24	5 %	20 %*	2 %	9 % p=0,009	16 %	24 %
Week 52	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %
a n verwijst naar het aantal gerandomiseerde patiënten; het aantal patiënten dat daadwerkelijk bij de verschillende eindpunten kon worden beoordeeld kan per moment verschillen.						
* p ≤ 0,001						
NA: Niet van toepassing						

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

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

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

Radiografische respons:

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

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

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

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Totale score		
Uitgangssituatie	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Verandering t.o.v. uitgangssituatie	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erosiescore		
Uitgangssituatie	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Verandering t.o.v. uitgangssituatie	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN-score		
Uitgangssituatie	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Verandering t.o.v. uitgangssituatie	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**
^a n verwijst naar gerandomiseerde patiënten		
* $p = 0,015$		
** $p = 0,044$		

Lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

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

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

Artritis psoriatica

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

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

Over het algemeen werden geen klinisch relevante verschillen in werkzaamheid waargenomen tussen de Simponi 50 mg en 100 mg doseerschema's.

Klachten en verschijnselen

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

Tabel 4
Belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten uit het GO-REVEAL-onderzoek

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Responders, % patiënten		
ACR 20		
Week 14	9 %	51 %
Week 24	12 %	52 %
ACR 50		
Week 14	2 %	30 %
Week 24	4 %	32 %
ACR 70		
Week 14	1 %	12 %
Week 24	1 %	19 %
PASI^b 75^c		
Week 14	3 %	40 %
Week 24	1 %	56 %
* p < 0,05 voor alle vergelijkingen;		
a n verwijst naar het aantal gerandomiseerde patiënten; het aantal patiënten dat daadwerkelijk bij de verschillende eindpunten kon worden beoordeeld kan per moment verschillen.		

b Psoriasis Area and Severity Index

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

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

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

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

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

Radiologische respons:

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

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

Spondylitis ankylosans

De veiligheid en werkzaamheid van Simponi zijn beoordeeld in een multicentrisch, 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-behandeling. Elke 4 weken werd subcutaan Simponi of placebo toegediend. De patiënten werden gerandomiseerd toegewezen aan placebo, Simponi 50 mg of Simponi 100 mg en mochten hun DMARD-behandeling (MTX, SSZ en/of HCQ) voortzetten. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat in week 14 een Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group (ASAS) 20-respons had bereikt. Tot en met week 24 werden er placebogecontroleerde werkzaamheidsgegevens verzameld en geanalyseerd.

De belangrijkste resultaten voor de dosering van 50 mg worden weergegeven in Tabel 5 en hieronder beschreven. Over het algemeen werden er voor de uitkomstmaten voor de werkzaamheid geen klinisch belangrijke verschillen waargenomen tussen de Simponi 50 mg en Simponi 100 mg doseerschema's.

Tabel 5
Belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten uit het GO-RAISE-onderzoek

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

In week 14 en week 24 werden ook statistisch significante responsen waargenomen met betrekking tot de BASDAI 50, 70 en 90 (p ≤ 0,017). Verbeteringen in de belangrijkste maten voor ziekteactiviteit werden waargenomen tijdens de eerste beoordeling (week 4) na de eerste Simponi-toediening en bleven bestaan tot tenminste het einde van week 24. Bij beoordeling van de ASAS 20-responsen in week 14 werd bij de patiënten een constante werkzaamheid waargenomen, onafhankelijk van het gebruik van DMARD's (MTX, sulfasalazine en/of hydroxychloroquine), antigeen HLA-B27 status en de CRP-spiegels in de uitgangssituatie.

Behandeling met Simponi resulteerde in significante verbeteringen in het lichamelijk functioneren ten opzichte van de uitgangssituatie beoordeeld aan de hand van de veranderingen in BASFI in week 14 en 24. Ook de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, die werd bepaald aan de hand van de lichamelijke component van de SF-36-score, was significant verbeterd in week 14 en week 24.

Immunogeniciteit:

Bij de fase III-RA, PsA en AS-onderzoeken werden tot en met week 52 bij 5 % (105/2115) van de met golimumab behandelde patiënten antilichamen tegen golimumab aangetoond. Wanneer *in vitro* testen uitgevoerd werden, waren vrijwel alle antilichamen neutraliserend. Voor de verschillende reumatologische indicaties werden vergelijkbare percentages gevonden. Bij combinatie met MTX was het aantal patiënten dat antilichamen tegen golimumab vormde lager dan bij patiënten die golimumab zonder MTX kregen (ongeveer 3 % [41/1262] versus 8 % [64/853] respectievelijk).

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

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

Pediatriische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft afgezien van de verplichting om studies met Simponi te verrichten in alle subgroepen van de pediatriische patiënten bij spondylitis ankylosans en reumatoïde artritis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft de verplichting om resultaten van studies met Simponi in een of meer subgroepen van de pediatriische patiënten bij juveniele idiopathische artritis en artritis psoriatica in te dienen, opgeschort (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriisch 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 de golimumab 50 mg dosering vergelijkbaar zal zijn.

Distributie

Na een eenmalige intraveneuze (IV) toediening was het gemiddelde distributievolume 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 of AS werden vergelijkbare waarden waargenomen.

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

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.

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

Lineariteit

Bij patiënten met RA werd voor golimumab na een enkele intraveneus toegediende dosering een ongeveer dosisproportionele farmacokinetiek waargenomen voor het doseringsbereik van 0,1 tot 10,0 mg/kg.

Invloed van gewicht op de farmacokinetiek

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Er is met golimumab geen onderzoek uitgevoerd op het gebied van mutageniciteit, vruchtbaarheid bij dieren of carcinogeniciteit 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 teratogeniciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sorbitol (E420)
L-histidine
L-histidinemonohydrochloride-monohydraat
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

1 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Simponi dient niet te worden gebruikt als de oplossing verkleurd is, troebel is of zichtbare vreemde deeltjes bevat.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

De oplossing is helder tot licht opalescent, kleurloos tot lichtgeel, en kan een aantal kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten. Dit is niet ongebruikelijk bij eiwithoudende oplossingen.

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

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 oktober 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

6 februari 2012

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