

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simponi 45 mg/0,45 mL soluzione iniettabile in penna preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una penna preriempita contiene 45 mg di golimumab\* in 0,45 mL. 1 mL di soluzione contiene 100 mg di golimumab.

Ogni penna preriempita può fornire da 0,1 mL a 0,45 mL (corrispondenti a 10 mg - 45 mg di golimumab) in incrementi di 0,05 mL.

\* Anticorpo monoclonale umano IgG1κ prodotto da una linea cellulare di ibridomi murini con tecnologia DNA ricombinante.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni penna preriempita contiene 18,45 mg di sorbitolo (E420) per una dose da 45 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita (iniezione), VarioJect

La soluzione è da limpida a lievemente opalescente, da incolore a giallo chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Artrite idiopatica giovanile

*Artrite idiopatica giovanile poliarticolare (AIGp)*

Simponi in associazione con metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare in bambini di età pari o superiore ai 2 anni, che hanno risposto in modo inadeguato ad una precedente terapia con MTX.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da medici specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni per le quali è indicato l'uso di Simponi. Ai pazienti trattati con Simponi deve essere consegnata la Scheda di Promemoria per il Paziente che è inclusa nella confezione.

#### Posologia

La penna preriempita da 45 mg/0,45 mL è per i pazienti pediatrici. Ogni penna preriempita deve essere utilizzata una sola volta e in un solo paziente e deve essere eliminata immediatamente dopo l'uso.

#### Popolazione pediatrica

Artrite idiopatica giovanile

*Artrite idiopatica giovanile poliarticolare nei bambini con peso corporeo inferiore a 40 kg*

La dose raccomandata di Simponi nei bambini con peso corporeo inferiore a 40 kg affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare è di 30 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea fino a una singola dose massima di 40 mg somministrata una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese. Il volume di

iniezione prescritto deve essere scelto in base all'altezza e al peso del paziente come mostrato nella Tabella 1:

**Tabella 1: Dose di Simponi in millilitri (mL), in base all'altezza e al peso di pazienti con AIGp**

		Peso corporeo totale (kg)						
		10-12	13-17	18-22	23-27	28-32	33-37	38-39
		Dose (mL)						
Altezza (cm)	Da 70 a < 75	0,15	0,15	0,2				
	Da 75 a < 85	0,15	0,15	0,2	0,2			
	Da 85 a < 95	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	
	Da 95 a < 105	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3
	Da 105 a < 115	0,15	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,3
	Da 115 a < 125	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,35
	Da 125 a < 135		0,2	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	Da 135 a < 145		0,25	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	Da 145 a < 155			0,25	0,3	0,35	0,35	0,4
	Da 155 a < 165			0,3	0,3	0,35	0,35	0,4
	Da 165 a < 175				0,35	0,35	0,4	0,4
	Da 175 a < 180					0,35	0,4	0,4

*Artrite idiopatica giovanile poliarticolare nei bambini con peso corporeo di almeno 40 kg*

Per bambini con peso corporeo di almeno 40 kg è disponibile una penna preriempita o una siringa preriempita da 50 mg. Per la posologia del regime di dosaggio di 50 mg, vedere paragrafo 4.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Simponi 50 mg penna preriempita o siringa preriempita.

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12-14 settimane di trattamento (dopo 3-4 dosi). È necessario valutare se continuare la terapia nei bambini che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico entro questo periodo di tempo.

Non vi è un uso indicato di Simponi nei pazienti di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione AIGp.

#### Dose dimenticata

Se un paziente dimentica di iniettarsi Simponi nel giorno programmato, la dose dimenticata deve essere iniettata non appena il paziente se ne ricorda. I pazienti devono essere istruiti a non iniettarsi una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

La dose successiva deve essere somministrata in base alle seguenti istruzioni:

- se il ritardo di somministrazione della dose è inferiore a 2 settimane, il paziente deve iniettarsi la dose dimenticata e continuare a seguire il proprio programma originale.
- se il ritardo di somministrazione della dose è superiore a 2 settimane, il paziente deve iniettarsi la dose dimenticata e occorrerà definire un nuovo programma di somministrazione a partire dalla data di questa iniezione.

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione renale ed epatica*

Simponi non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla dose.

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di golimumab nei pazienti con AIGp al di sotto dei 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Simponi è per uso sottocutaneo. Dopo un'adeguata formazione sulla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti possono effettuare da soli la somministrazione se il loro medico stabilisce che ne sono in

grado, con un appropriato controllo da parte del medico, se necessario. Ai pazienti deve essere spiegato di iniettare l'intera quantità prescritta di Simponi in conformità alle istruzioni complete per l'uso, fornite nella confezione.

Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Tubercolosi (TB) in fase attiva o altre infezioni severe quali sepsi e infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza cardiaca da moderata a severa (Classe III/IV NYHA - *New York Heart Association*) (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei prodotti medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere registrati chiaramente.

#### Infezioni

Prima, durante e dopo il trattamento con golimumab, i pazienti devono essere strettamente monitorati per le infezioni, tra cui la tubercolosi. Poiché l'eliminazione di golimumab può richiedere fino a 5 mesi, il monitoraggio deve continuare durante questo periodo. L'ulteriore trattamento con golimumab non deve essere somministrato qualora un paziente sviluppi infezioni gravi o sepsi (vedere paragrafo 4.3).

Golimumab non deve essere somministrato a pazienti con infezione clinicamente importante, in fase attiva. È necessaria cautela se si considera di utilizzare golimumab in pazienti con infezione cronica o anamnesi di infezioni ricorrenti. I pazienti devono essere informati in modo appropriato dei potenziali fattori di rischio di infezione ed evitare l'esposizione a tali fattori.

I pazienti che assumono inibitori del TNF sono più soggetti a infezioni gravi.

In pazienti trattati con golimumab, sono state segnalate infezioni batteriche (incluse sepsi e polmonite), micobatteriche (inclusa TB), infezioni fungine invasive e infezioni opportunistiche, comprese quelle ad esito fatale. Alcune di queste infezioni gravi si sono sviluppate in pazienti in terapia immunosoppressiva concomitante che, oltre alla loro patologia di base, può predisporli alle infezioni. I pazienti che sviluppano una nuova infezione in corso di trattamento con golimumab devono essere attentamente monitorati e sottoporsi ad un'accurata valutazione diagnostica. La somministrazione di golimumab deve essere interrotta se un paziente sviluppa una nuova infezione grave o sepsi e deve essere iniziata un'appropriata terapia antimicrobica o antifungina fino a quando l'infezione non sia sotto controllo.

Per i pazienti che hanno vissuto o viaggiato in regioni dove le infezioni fungine invasive quali istoplasmosi, coccidioidomicosi o blastomicosi sono endemiche, i benefici e i rischi del trattamento con golimumab devono essere attentamente valutati prima di iniziare la terapia con golimumab. Nei pazienti ad alto rischio trattati con golimumab, deve essere sospettata un'infezione fungina invasiva se sviluppano una grave malattia sistemica. Se possibile, la diagnosi e la somministrazione di una terapia antifungina empirica in questi pazienti devono essere fatte consultando un medico esperto nella cura di pazienti con infezioni fungine invasive.

#### Tubercolosi

In pazienti trattati con golimumab sono stati riportati casi di tubercolosi. Va evidenziato che nella maggioranza di questi casi si trattava di tubercolosi extrapolmonare, sia localizzata, sia diffusa.

Prima di iniziare il trattamento con golimumab, tutti i pazienti devono essere valutati per tubercolosi sia attiva, sia inattiva (“latente”). Questa valutazione deve includere una dettagliata anamnesi che comprenda una storia personale di tubercolosi o un possibile precedente contatto con una fonte di contagio di tubercolosi e precedenti e/o concomitanti terapie immunosoppressive. In tutti i pazienti devono essere effettuati appropriati test diagnostici, quali ad esempio test cutanei o ematici della tubercolina e radiografia del torace (possono essere applicabili linee guida locali). Si raccomanda che l’effettuazione di questi test venga riportata sulla Scheda di Promemoria per il Paziente. Si ricorda ai medici prescrittori il rischio di falsi negativi del test cutaneo della tubercolina, in particolare in pazienti severamente ammalati o immunocompromessi.

Qualora sia diagnosticata una tubercolosi in fase attiva, la terapia con golimumab non deve essere iniziata (vedere paragrafo 4.3).

In caso di sospetta tubercolosi latente deve essere consultato un medico con esperienza nel trattamento della tubercolosi. In tutte le situazioni sotto descritte, il rapporto beneficio/rischio della terapia con golimumab deve essere valutato molto attentamente.

Qualora fosse diagnosticata una tubercolosi inattiva (“latente”), prima di iniziare la terapia con golimumab deve essere iniziata una terapia antitubercolare per una tubercolosi latente, in accordo alle linee guida locali.

In pazienti che hanno molti o significativi fattori di rischio per la tubercolosi e hanno un test negativo per la tubercolosi latente, una terapia anti-tubercolosi deve essere considerata prima dell’inizio di golimumab. L’uso di una terapia anti-tubercolosi deve anche essere considerato prima dell’inizio della terapia con golimumab in pazienti con un’anamnesi di tubercolosi latente o attiva, per i quali non può essere confermato un adeguato corso di trattamento.

Casi di tubercolosi in fase attiva si sono verificati in pazienti trattati con golimumab durante e dopo il trattamento per una tubercolosi latente. I pazienti trattati con golimumab devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di tubercolosi attiva, compresi i pazienti che sono risultati negativi al test per la tubercolosi latente, i pazienti che sono in trattamento per la tubercolosi latente o i pazienti che sono stati precedentemente trattati per l’infezione da tubercolosi.

Tutti i pazienti devono essere informati di richiedere il consiglio del medico se, durante o dopo il trattamento con golimumab, appaiono segni/sintomi che suggeriscono la presenza di tubercolosi (ad es., tosse persistente, deperimento/perdita di peso, leggera febbre).

#### Riattivazione del virus dell’epatite B

La riattivazione dell’epatite B si è verificata in pazienti trattati con un antagonista del TNF, incluso golimumab, che erano portatori cronici di questo virus (cioè positivi all’antigene di superficie). Si sono verificati alcuni casi ad esito fatale.

I pazienti devono essere valutati per l’infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con golimumab. Per i pazienti positivi al test per l’infezione da HBV si raccomanda di consultare un medico esperto nel trattamento dell’epatite B.

I portatori di virus dell’epatite B che richiedono un trattamento con golimumab devono essere strettamente monitorati riguardo i segni e i sintomi dell’infezione attiva da virus dell’epatite B per tutta la durata della terapia e per diversi mesi successivi al termine della stessa. Non sono disponibili dati sufficienti su pazienti portatori del virus dell’epatite B trattati con terapia antivirale in associazione alla terapia con un antagonista del TNF per prevenire la riattivazione del virus dell’epatite B. In pazienti che sviluppano la riattivazione del virus dell’epatite B, il trattamento con golimumab deve essere interrotto e deve essere iniziata un’efficace terapia antivirale con appropriato trattamento di supporto.

#### Neoplasie maligne e malattie linfoproliferative

Non è noto il ruolo potenziale della terapia con inibitori del TNF nello sviluppo delle neoplasie

maligne. Sulla base delle attuali conoscenze, non si può escludere il possibile rischio di sviluppare linfomi, leucemia o altre neoplasie maligne nei pazienti trattati con un antagonista del TNF. Occorre prestare attenzione nel prendere in considerazione una terapia con inibitori del TNF in pazienti con anamnesi di neoplasia maligna o nel valutare di continuare il trattamento nei pazienti che sviluppano una neoplasia maligna.

#### *Neoplasie maligne pediatriche*

Dopo l'immissione in commercio del medicinale, neoplasie maligne, di cui alcune fatali, sono state riportate tra i bambini, gli adolescenti e i giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con medicinali inibitori del TNF (inizio della terapia  $\leq$  18 anni di età). Approssimativamente metà dei casi erano linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diverse neoplasie maligne e includevano rare neoplasie maligne di solito associate con l'immunosoppressione. Un rischio per lo sviluppo di neoplasie maligne nei bambini e negli adolescenti trattati con inibitori del TNF non può essere escluso.

#### *Linfoma e leucemia*

Nelle fasi controllate di studi clinici con tutti i medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab, è stato osservato un numero maggiore di casi di linfoma tra i pazienti che avevano ricevuto un trattamento anti-TNF, rispetto ai pazienti di controllo. Durante gli studi clinici di Fase IIb e III condotti con Simponi su artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (AP) e spondilite anchilosante (SA), l'incidenza di linfoma nei pazienti trattati con golimumab era maggiore rispetto a quella attesa nella popolazione generale. Sono stati riportati casi di leucemia nei pazienti trattati con golimumab. Esiste un aumentato rischio di fondo per il linfoma e la leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga data, molto attiva, che complica la stima del rischio.

Dopo l'immissione in commercio del medicinale sono stati segnalati rari casi di linfoma epatosplenico a cellule T (*hepatosplenic T-cell lymphoma*, HSTCL) in pazienti trattati con altri medicinali inibitori del TNF (vedere paragrafo 4.8). Questa rara forma di linfoma a cellule T ha un decorso estremamente aggressivo ed un esito solitamente fatale. La maggior parte dei casi si sono verificati in adolescenti e giovani adulti maschi quasi tutti in trattamento concomitante con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) per una malattia infiammatoria dell'intestino. Il rischio potenziale dell'associazione di AZA o 6-MP e golimumab deve essere attentamente considerato. Non è possibile escludere un rischio di sviluppo del linfoma epatosplenico a cellule T nei pazienti trattati con inibitori del TNF.

#### *Neoplasie maligne diverse dal linfoma*

Nelle fasi controllate di studi clinici di Fase IIb e III, condotti con Simponi su AR, AP, SA e colite ulcerosa (CU), l'incidenza delle neoplasie maligne diverse da linfoma (escluso il tumore cutaneo non melanoma) è stata simile fra il gruppo di trattamento con golimumab e quello di controllo.

#### *Displasia/carcinoma del colon*

Non è noto se il trattamento con golimumab influenzi il rischio di sviluppare displasia o tumore del colon. Tutti i pazienti con colite ulcerosa che presentano un aumento del rischio di sviluppare displasia o carcinoma del colon (per esempio, pazienti con colite ulcerosa di lungo decorso o colangite sclerosante primaria) o che hanno un'anamnesi di displasia o di carcinoma del colon devono essere controllati in rapporto a tale displasia a intervalli regolari prima di iniziare la terapia e durante il corso della malattia. Questa valutazione deve includere una colonscopia e biopsie in accordo alle raccomandazioni locali. Nei pazienti con displasia di recente diagnosi in trattamento con golimumab, i rischi e i benefici nel singolo paziente devono essere attentamente valutati e si deve considerare se la terapia deve essere continuata.

In uno studio clinico esplorativo in cui si è valutato l'utilizzo di golimumab in pazienti con asma severa persistente, è stato segnalato un maggior numero di casi di neoplasie maligne nei pazienti trattati con golimumab rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (vedere paragrafo 4.8). Non è noto il significato di questi risultati.

In uno studio clinico esplorativo in cui si è valutato l'utilizzo di un altro medicinale anti-TNF, infliximab, nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) di grado da moderato a

severo, è stato segnalato un maggior numero di casi di neoplasie maligne, principalmente a carico di polmoni o testa e collo, nei pazienti trattati con infliximab rispetto ai pazienti del gruppo di controllo. Tutti i pazienti erano assidui fumatori da lungo tempo. Pertanto, occorre prestare attenzione nel valutare l'impiego di un antagonista del TNF in pazienti affetti da BPCO, così come in pazienti con un maggior rischio di neoplasia maligna in quanto fumatori assidui.

#### Tumori della pelle

Melanoma e carcinoma a cellule di Merkel sono stati riportati in pazienti trattati con medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab (vedere paragrafo 4.8). È raccomandato un esame periodico della pelle, in modo particolare per i pazienti con fattori di rischio per il tumore della pelle.

#### Insufficienza cardiaca congestizia (Congestive Heart Failure, CHF)

Sono stati riportati casi di peggioramento della insufficienza cardiaca congestizia (CHF) e nuovi casi di CHF con gli inibitori del TNF, compreso golimumab. Alcuni casi hanno avuto un esito fatale. In uno studio clinico con un altro antagonista del TNF, sono stati osservati un peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia e un aumento della mortalità dovuta alla CHF. Golimumab non è stato studiato in pazienti con CHF. Golimumab deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca lieve (classe I/II NYHA). I pazienti devono essere strettamente controllati e il trattamento con golimumab deve essere interrotto nei pazienti che presentano nuovi sintomi o un peggioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.3).

#### Eventi neurologici

L'impiego di medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab, è stato associato a casi di nuova insorgenza o esacerbazione di sintomi clinici e/o a evidenze radiografiche di patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla e patologie demielinizzanti periferiche. In pazienti con patologie demielinizzanti preesistenti o di recente manifestazione, i benefici e i rischi del trattamento con anti-TNF devono essere valutati con attenzione prima di iniziare la terapia con golimumab. L'interruzione della terapia con golimumab deve essere presa in considerazione se si sviluppano queste patologie (vedere paragrafo 4.8).

#### Interventi chirurgici

L'esperienza sulla sicurezza del trattamento con golimumab nei pazienti che sono stati sottoposti a intervento chirurgico, compresa l'artroplastica, è limitata. Qualora si pianifichi un intervento chirurgico deve essere presa in considerazione la lunga emivita di eliminazione. Un paziente che richieda un intervento chirurgico nel corso del trattamento con golimumab deve essere strettamente monitorato per l'aumentato rischio di infezioni e devono essere prese in considerazione misure appropriate.

#### Immunosoppressione

Esiste la possibilità che i medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab, colpiscano le difese dell'ospite contro infezioni e neoplasie maligne, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari.

#### Reazioni autoimmuni

La relativa deficienza del TNF $\alpha$  provocata dalla terapia anti-TNF può comportare l'avvio di un processo autoimmune. Qualora un paziente presenti sintomi predittivi di una sindrome simil-lupus in seguito al trattamento con golimumab e risulti positivo per gli anticorpi anti DNA a doppia elica, il trattamento con golimumab deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8).

#### Reazioni ematologiche

In pazienti in trattamento con inibitori del TNF, incluso golimumab, sono stati segnalati casi di pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e trombocitopenia. Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi immediatamente al medico nel caso sviluppassero segni o sintomi compatibili con discrasie ematiche (ad es., febbre persistente, ecchimosi, sanguinamento, pallore). L'interruzione della terapia con golimumab deve essere presa in considerazione in pazienti con confermate alterazioni ematologiche significative.

#### Somministrazione concomitante di antagonisti del TNF e anakinra

Negli studi clinici di associazione di anakinra e un altro medicinale inibitore del TNF, etanercept, si sono verificate infezioni gravi e neutropenia, senza un beneficio clinico aggiuntivo. Data la natura degli eventi avversi osservati con questa terapia di associazione, possono verificarsi tossicità simili con l'associazione di anakinra e altri medicinali inibitori del TNF. L'associazione di golimumab e anakinra non è raccomandata.

#### Somministrazione concomitante di antagonisti del TNF e abatacept

Negli studi clinici, l'utilizzo combinato di antagonisti del TNF e abatacept è stato associato a un aumento del rischio di infezioni, comprese le infezioni gravi, rispetto agli antagonisti del TNF utilizzati da soli, senza un aumento del beneficio clinico. L'associazione di golimumab e abatacept non è raccomandata.

#### Somministrazione concomitante con altre terapie biologiche

Ci sono informazioni insufficienti riguardo l'uso concomitante di golimumab con altre terapie biologiche usate per trattare le stesse condizioni di golimumab. L'uso concomitante di golimumab con queste terapie biologiche non è raccomandato a causa della possibilità di un aumento del rischio di infezione e di altre potenziali interazioni farmacologiche.

#### Sostituzione tra farmaci antireumatici modificanti la malattia (*Disease Modifying AntiRheumatic Drugs* DMARD) biologici

Si deve usare cautela e i pazienti devono continuare ad essere monitorati quando si passa da un biologico all'altro, poiché la sovrapposizione dell'attività biologica può ulteriormente aumentare il rischio di eventi avversi, compresa l'infezione.

#### Vaccinazioni/agenti infettivi terapeutici

I pazienti trattati con golimumab possono ricevere vaccinazioni concomitanti, esclusi i vaccini vivi (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). In pazienti trattati con terapia anti-TNF, sono disponibili dati limitati sulla risposta ad una vaccinazione con vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria dell'infezione con la somministrazione di vaccini vivi. L'uso di vaccini vivi potrebbe provocare infezioni cliniche, comprese le infezioni disseminate.

Altri usi di agenti infettivi terapeutici come i batteri vivi attenuati (ad es., instillazioni endovesicali con BCG per il trattamento del cancro) possono provocare infezioni cliniche, comprese infezioni disseminate. Si raccomanda di non somministrare agenti infettivi terapeutici in concomitanza con golimumab.

#### Reazioni allergiche

Dopo l'immissione in commercio del medicinale, gravi reazioni di ipersensibilità sistemica (inclusa reazione anafilattica) sono state riportate in seguito alla somministrazione di golimumab. Alcune di queste reazioni si sono verificate dopo la prima somministrazione di golimumab. In caso di reazione anafilattica o di altre reazioni allergiche gravi, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di golimumab e iniziare una terapia appropriata.

#### *Sensibilità al lattice*

Il cappuccio dell'ago sulla penna preriempita è prodotto con lattice contenente gomma naturale essiccata e può causare reazioni allergiche nei soggetti sensibili al lattice.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani (≥ 65 anni)*

Negli studi di Fase III su AR, AP, SA e CU, non sono state osservate differenze complessive negli eventi avversi (EA), negli eventi avversi gravi (EAG) e nelle infezioni gravi in pazienti di età pari o superiore a 65 anni in terapia con golimumab, rispetto ai pazienti più giovani. Tuttavia, si deve usare cautela nel trattamento degli anziani e prestare particolare attenzione alla comparsa di infezioni. Non ci sono stati pazienti di età pari o superiore a 45 anni nello studio sulla spondiloartrite assiale non radiografica (SpA assiale nr).



### *Compromissione renale ed epatica*

Non sono stati condotti studi specifici con golimumab nei pazienti affetti da compromissione renale o epatica. Golimumab deve essere usato con cautela in soggetti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.2).

### *Popolazione pediatrica*

#### Vaccinazioni

Se possibile, prima di iniziare la terapia con golimumab, si raccomanda di mettere in regola i pazienti pediatrici con tutte le immunizzazioni in accordo con le linee guida vigenti per l'immunizzazione (vedere sopra Vaccinazioni/agenti infettivi terapeutici).

#### Eccipienti

Simponi contiene sorbitolo (E420). In pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, l'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato (vedere paragrafo 2).

#### Potenziale di errori di trattamento

È importante che venga somministrata la dose corretta come indicato nella posologia (vedere paragrafo 4.2). Si deve prestare attenzione per assicurare che i pazienti non siano sottodosati o sovradosati.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

#### Uso concomitante con altre terapie biologiche

Non è raccomandata l'associazione di golimumab con altre terapie biologiche usate per trattare le stesse condizioni di golimumab, compresi anakinra e abatacept (vedere paragrafo 4.4).

#### Vaccini vivi/agenti infettivi terapeutici

I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente a golimumab (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Gli agenti infettivi terapeutici non devono essere somministrati contemporaneamente a golimumab (vedere paragrafo 4.4).

#### Metotrexato

Benché l'uso concomitante di metotrexato (MTX) generi un aumento delle concentrazioni minime di golimumab allo stato stazionario (steady state) in pazienti con AR, AP o SA, i dati non suggeriscono la necessità di aggiustamento della dose di golimumab o di MTX (vedere paragrafo 5.2).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne potenzialmente fertili

Le donne potenzialmente fertili devono ricorrere a un adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e continuare l'uso per almeno 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di golimumab.

#### Gravidanza

Vi è un numero moderato di gravidanze (circa 400), i cui dati sono stati raccolti in modo prospettico, con esposizione a golimumab, che hanno portato a nati vivi con esiti noti, comprese 220 gravidanze con esposizione durante il primo trimestre. In uno studio basato sulla popolazione (*population-based study*) del Nord Europa, che comprende 131 gravidanze (e 134 lattanti), si sono verificati 6/134 (4,5 %) eventi di anomalie congenite maggiori a seguito dell'esposizione *in utero* a Simponi vs 599/10 823 (5,5 %) eventi per terapia sistemica non biologica, rispetto al 4,6 % nella popolazione generale dello studio. L'*odds ratio* aggiustato per fattori di confondimento era, rispettivamente, OR

0,79 (IC 95 % 0,35-1,81) per Simponi vs terapia sistemica non biologica e OR 0,95 (IC 95 % 0,42-2,16) per Simponi rispetto alla popolazione generale.

A causa della sua inibizione del TNF, la somministrazione di golimumab durante la gravidanza può influire sulle normali risposte immunitarie del neonato. Gli studi in animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente alla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). L'esperienza clinica disponibile è limitata. Golimumab deve essere usato durante la gravidanza solo se strettamente necessario.

Golimumab attraversa la placenta. Successivamente al trattamento con un anticorpo monoclonale inibitore del TNF durante la gravidanza, l'anticorpo è stato ritrovato fino a 6 mesi nel siero dei lattanti nati da donne trattate. Conseguentemente, questi lattanti possono avere un aumento del rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi nei lattanti esposti *in utero* a golimumab non è raccomandata per i 6 mesi successivi all'ultima iniezione di golimumab alla madre durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### Allattamento

Non è noto se golimumab sia escreto nel latte materno o assorbito per via sistemica dopo l'ingestione. È stato dimostrato che golimumab passa nel latte delle scimmie e, poiché le immunoglobuline umane sono escrete nel latte, le donne non devono allattare al seno durante il trattamento e fino ad almeno 6 mesi dopo il trattamento con golimumab.

#### Fertilità

Non sono stati condotti negli animali studi sulla fertilità con golimumab. Uno studio di fertilità nei topi, usando un anticorpo analogo che inibisce selettivamente l'attività funzionale del TNF $\alpha$  murino, non ha mostrato effetti rilevanti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Simponi altera lievemente la capacità di andare in bicicletta, guidare veicoli e di usare macchinari. A seguito della somministrazione di Simponi, tuttavia si possono verificare capogiri (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Nel periodo controllato degli studi pivotal su AR, AP, SA, SpA assiale nr e CU, l'infezione del tratto respiratorio superiore è stata la più comune reazione avversa (*adverse reaction*, AR) riportata nel 12,6% dei pazienti trattati con golimumab rispetto all'11,0% dei pazienti di controllo. Le AR più gravi riportate per golimumab includono le infezioni gravi (comprese sepsi, polmonite, TB, infezioni fungine invasive e infezioni opportunistiche), malattie demielinizzanti, riattivazione dell'HBV, CHF, processi autoimmuni (sindrome simil-lupus), reazioni ematologiche, grave ipersensibilità sistemica (compresa reazione anafilattica), vasculite, linfoma e leucemia (vedere paragrafo 4.4).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le AR osservate negli studi clinici e riportate a livello mondiale dopo l'immissione in commercio di golimumab sono elencate nella Tabella 2. Nell'ambito della Classificazione per Sistemi e Organi, le AR sono elencate in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 2**  
**Tabella delle AR**

Infezioni ed infestazioni	<p>Molto comune: Infezione delle vie respiratorie superiori (rinofaringite, faringite, laringite e rinite)</p> <p>Comune: Infezioni batteriche (come cellulite), infezione delle vie respiratorie inferiori (come polmonite), infezioni virali (come influenza e herpes), bronchite, sinusite, infezioni micotiche superficiali, ascesso</p> <p>Non comune: Sepsi incluso shock settico, pielonefrite</p> <p>Raro: Tubercolosi, infezioni opportunistiche (come infezioni fungine invasive [istoplasmosi, coccidioidomicosi, pneumocistosi], batteriche, infezione da micobatteri atipici e protozoaria), riattivazione dell'epatite B, artrite batterica, borsite infettiva</p>
Tumori benigni, maligni e non specificati	<p>Non comune: Neoplasie (come cancro della pelle, carcinoma a cellule squamose e nevo melanocitico)</p> <p>Raro: Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma a cellule di Merkel</p> <p>Non nota: Linfoma epatosplenico a cellule T*, sarcoma di Kaposi</p>
Patologie del sistema emolinfopoietico	<p>Comune: Leucopenia (inclusa neutropenia), anemia</p> <p>Non comune: Trombocitopenia, pancitopenia</p> <p>Raro: Anemia aplastica, agranulocitosi</p>
Disturbi del sistema immunitario	<p>Comune: Reazioni allergiche (broncospasmo, ipersensibilità, orticaria), autoanticorpo positivo</p> <p>Raro: Reazioni di ipersensibilità sistemiche gravi (inclusa reazione anafilattica), vasculite (sistemica), sarcoidosi</p>
Patologie endocrine	<p>Non comune: Patologia della tiroide (come ipotiroidismo, ipertiroidismo e gozzo)</p>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<p>Non comune: Aumento della glicemia, aumento dei lipidi</p>
Disturbi psichiatrici	<p>Comune: Depressione, insonnia</p>
Patologie del sistema nervoso	<p>Comune: Capogiri, mal di testa, parestesia</p> <p>Non comune: Patologie dell'equilibrio</p> <p>Raro: Malattie demielinizzanti (centrali e periferiche), disgeusia</p>
Patologie dell'occhio	<p>Non comune: Patologie della vista (come offuscamento della vista e diminuzione della acuità visiva), congiuntivite, allergia oculare (come prurito e irritazione)</p>
Patologie cardiache	<p>Non comune: Aritmia, coronaropatia ischemica</p> <p>Raro: Insufficienza cardiaca congestizia (nuova insorgenza o peggioramento)</p>
Patologie vascolari	<p>Comune: Ipertensione</p> <p>Non comune: Trombosi (come venosa profonda e aortica), arrossamento</p> <p>Raro: Fenomeno di Raynaud</p>

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune: Asma e relativi sintomi (come sibilo e iperreattività bronchiale)
	Non comune: Malattia polmonare interstiziale
Patologie gastrointestinali	Comune: Dispepsia, dolore gastrointestinale e addominale, nausea, patologie gastrointestinali infiammatorie (come gastrite e colite), stomatite
	Non comune: Costipazione, malattia da reflusso gastroesofageo
Patologie epatobiliari	Comune: Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi
	Non comune: Colelitiasi, patologie epatiche
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: Prurito, eruzione cutanea, alopecia, dermatite
	Non comune: Reazioni cutanee bollose, psoriasi (nuova insorgenza o peggioramento della preesistente psoriasi palmo/plantare e pustolosa), orticaria
	Raro: Reazioni lichenoidi, esfoliazione cutanea, vasculite (cutanea)
	Non nota: Peggioramento dei sintomi della dermatomiosite
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Raro: Sindrome simil-lupus
Patologie renali e urinarie	Raro: Patologie della vescica, patologie renali
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune: Patologia della mammella, patologie mestruali
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: Piressia, astenia, reazioni in sede di iniezione (come eritema in sede di iniezione, orticaria, indurimento, dolore, ecchimosi, prurito, irritazione e parestesia), dolore toracico
	Raro: Guarigione difficoltosa
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune: Fratture ossee

\* Osservata con altri medicinali inibitori del TNF.

In questo paragrafo, la durata mediana del follow-up (approssimativamente 4 anni) viene generalmente presentata per tutti gli usi di golimumab. Laddove l'uso di golimumab viene descritto per dose, la durata mediana del follow-up varia (approssimativamente 2 anni per una dose da 50 mg, approssimativamente 3 anni per una dose da 100 mg) in quanto i pazienti potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi.

#### Descrizione di reazioni avverse da farmaci selezionate

##### *Infezioni*

Nel periodo controllato degli studi pivotal, l'infezione delle vie respiratorie superiori è stata la più comune reazione avversa segnalata nel 12,6% dei pazienti trattati con golimumab (incidenza per 100 soggetti/anno: 60,8; IC al 95%: 55,0-67,1) rispetto all'11,0% dei pazienti di controllo (incidenza per 100 soggetti/anno: 54,5; IC al 95%: 46,1-64,0). Nelle fasi controllate e non controllate degli studi con un follow-up mediano di approssimativamente 4 anni, l'incidenza per 100 soggetti/anno delle infezioni del tratto respiratorio superiore è stata di 34,9 eventi; IC al 95%: 33,8-36,0 per i pazienti

trattati con golimumab.

Nel periodo controllato degli studi pivotal le infezioni sono state osservate nel 23,0% dei pazienti trattati con golimumab (incidenza per 100 soggetti/anno: 132,0; IC al 95%: 123,3-141,1) rispetto al 20,2% dei pazienti di controllo (incidenza per 100 soggetti/anno: 122,3; IC al 95%: 109,5-136,2). Nelle fasi controllate e non controllate degli studi con un follow-up mediano di approssimativamente 4 anni, l'incidenza per 100 soggetti/anno delle infezioni è stata di 81,1 eventi; IC al 95%: 79,5-82,8 per i pazienti trattati con golimumab.

Nel periodo controllato degli studi su AR, AP, SA e SpA assiale nr, le infezioni gravi sono state osservate nell'1,2% dei pazienti trattati con golimumab e nell'1,2% dei pazienti di controllo. L'incidenza delle infezioni gravi per 100 soggetti/anno durante il follow-up nel periodo controllato degli studi su AR, AP, SA e nr Axial SpA è stata di 7,3; IC al 95%: 4,6-11,1 per il gruppo trattato con 100 mg di golimumab, di 2,9; IC al 95%: 1,2-6,0 per il gruppo trattato con 50 mg di golimumab e di 3,6; IC al 95%: 1,5-7,0 per il gruppo placebo. Nel periodo controllato degli studi sulla CU di induzione con golimumab, sono state osservate infezioni gravi nello 0,8% dei pazienti trattati con golimumab rispetto all'1,5% dei pazienti di controllo. Le infezioni gravi, osservate nei pazienti trattati con golimumab, comprendevano tubercolosi, infezioni batteriche comprese sepsi e polmoniti, infezioni micotiche invasive e altre infezioni opportunistiche. Alcune di queste infezioni sono state fatali. Nelle parti controllate e non controllate degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni, c'è stata una maggiore incidenza di infezioni gravi, incluse le infezioni opportunistiche e la TB nei pazienti trattati con 100 mg di golimumab rispetto ai pazienti trattati con 50 mg di golimumab. L'incidenza per 100 soggetti/anno di tutte le infezioni gravi è stata di 4,1; IC al 95%: 3,6-4,5, per i pazienti trattati con 100 mg di golimumab e di 2,5; IC al 95%: 2,0-3,1, per i pazienti trattati con 50 mg di golimumab.

#### *Neoplasie maligne*

##### Linfoma

L'incidenza di linfoma nei pazienti trattati con golimumab durante gli studi pivotal è stata maggiore rispetto a quella attesa nella popolazione generale. Nelle parti controllate e non controllate di questi studi con un follow-up mediano fino a 3 anni, una maggiore incidenza di linfoma è stata osservata nei pazienti trattati con 100 mg di golimumab rispetto ai pazienti trattati con 50 mg di golimumab. Il linfoma è stato diagnosticato in 11 soggetti (1 nei gruppi di trattamento con golimumab 50 mg e 10 nei gruppi di trattamento con golimumab 100 mg) con un'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up di 0,03 (0,00-0,15) e 0,13 (0,06-0,24) eventi rispettivamente per golimumab 50 mg e golimumab 100 mg e 0,00 (0,00-0,57) eventi per il placebo. La maggior parte dei linfomi si è verificata nello studio GO-AFTER nel quale sono stati arruolati pazienti esposti in precedenza a medicinali anti-TNF e con una durata più lunga e più refrattaria della malattia (vedere paragrafo 4.4).

##### Neoplasie maligne diverse dal linfoma

Nei periodi controllati degli studi pivotal e per approssimativamente 4 anni di follow-up, l'incidenza delle neoplasie maligne diverse da linfoma (escluso il tumore cutaneo non melanoma) è stata simile tra il gruppo di trattamento con golimumab e quello di controllo. Per approssimativamente 4 anni di follow-up, l'incidenza di neoplasie maligne diverse dal linfoma (escluso il tumore cutaneo non melanoma) è stata simile a quella della popolazione generale.

Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni il tumore cutaneo non melanoma è stato diagnosticato in 5 soggetti trattati con placebo, in 10 trattati con golimumab 50 mg e in 31 trattati con golimumab 100 mg con un'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up pari a 0,36 (0,26-0,49) per golimumab combinato e 0,87 (0,28-2,04) per il placebo.

Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni sono state diagnosticate neoplasie maligne oltre al melanoma, al tumore cutaneo non melanoma e al linfoma in 5 soggetti trattati con placebo, in 21 trattati con golimumab 50 mg e in 34 trattati con golimumab 100 mg con un'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up pari a 0,48 (0,36-0,62) per golimumab combinato e 0,87 (0,28-2,04) per il placebo (vedere paragrafo 4.4).

### Casi segnalati negli studi clinici in presenza di asma

In uno studio clinico esplorativo, pazienti affetti da asma severa persistente hanno ricevuto una dose di carico di golimumab (150% della dose in trattamento assegnata) per via sottocutanea alla settimana 0, seguita da golimumab 200 mg, golimumab 100 mg o golimumab 50 mg ogni 4 settimane per via sottocutanea fino alla settimana 52. Sono state segnalate otto neoplasie maligne nel gruppo di trattamento con golimumab in associazione (n = 230) e nessuna nel gruppo di trattamento con placebo (n = 79). Il linfoma è stato segnalato in 1 paziente, il tumore cutaneo non melanoma in 2 pazienti e altre neoplasie maligne in 5 pazienti. Non c'è stato alcun accorpamento specifico di alcun tipo di neoplasia maligna.

Nella fase dello studio controllata con placebo, l'incidenza (IC al 95%) di tutte le neoplasie maligne per 100 soggetti/anno di follow-up è stata di 3,19 (1,38-6,28) nel gruppo di trattamento con golimumab. In questo studio, l'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up in pazienti trattati con golimumab è stata di 0,40 (0,01-2,20) per il linfoma, 0,79 (0,10-2,86) per il tumore cutaneo non melanoma e 1,99 (0,64-4,63) per le altre neoplasie maligne. Per i soggetti trattati con placebo, l'incidenza (IC al 95%) di queste neoplasie maligne per 100 soggetti/anno di follow-up è stata di 0,00 (0,00-2,94). Non è noto il significato di questi risultati.

### *Eventi neurologici*

Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni, è stata osservata una maggiore incidenza di demielinizzazione in pazienti trattati con 100 mg di golimumab rispetto ai pazienti trattati con 50 mg di golimumab (vedere paragrafo 4.4).

### *Aumenti degli enzimi epatici*

Nei periodi controllati degli studi pivotal su AR e AP, sono stati osservati lievi aumenti di ALT (> 1 e < 3 volte il limite superiore della norma (*upper limit of normal*, ULN)) in percentuali simili nei pazienti trattati con golimumab e in quelli di controllo negli studi su AR e AP (da 22,1% a 27,4% di pazienti); negli studi sulla SA e sulla SpA assiale nr, lievi aumenti di ALT sono stati osservati maggiormente nei pazienti trattati con golimumab (26,9%) rispetto a quelli di controllo (10,6%). Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su AR e AP, con un follow-up mediano di approssimativamente 5 anni, l'incidenza dei lievi aumenti di ALT era simile per i pazienti trattati con golimumab e quelli di controllo negli studi su AR e AP. Nel periodo controllato degli studi pivotal sulla CU di induzione con golimumab, lievi aumenti di ALT (> 1 e < 3 volte l'ULN) sono stati osservati in percentuali simili nei pazienti trattati con golimumab e in quelli di controllo (rispettivamente da 8,0% a 6,9%). Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su CU con un follow-up mediano di approssimativamente 2 anni, la percentuale di pazienti con lievi aumenti di ALT è stata del 24,7% nei pazienti che ricevevano golimumab durante il periodo di mantenimento dello studio sulla CU.

Nel periodo controllato degli studi pivotal sull'AR e sulla SA, gli aumenti di ALT  $\geq 5$  volte l'ULN sono stati non comuni e sono stati osservati in un numero di pazienti trattati con golimumab maggiore (da 0,4% a 0,9%) rispetto ai pazienti di controllo (0,0%). Questa tendenza non è stata osservata nella popolazione con AP. Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su AR, AP e SA con un follow-up mediano di 5 anni, l'incidenza degli aumenti di ALT  $\geq 5$  volte l'ULN era simile sia per i pazienti trattati con golimumab, sia per i pazienti di controllo. In generale, questi aumenti sono stati asintomatici e le anomalie sono diminuite o si sono risolte con la continuazione o l'interruzione di golimumab o con la modifica dei medicinali concomitanti. Non sono stati riportati casi nei periodi controllati e non controllati dello studio sulla SpA assiale nr (fino a 1 anno). Nei periodi controllati degli studi pivotal sulla CU, di induzione con golimumab, aumenti di ALT  $\geq 5$  x ULN sono stati osservati in percentuali simili nei pazienti trattati con golimumab e nei pazienti trattati con placebo (rispettivamente da 0,3% a 1,0%). Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su CU con un follow-up mediano di approssimativamente 2 anni, la percentuale di pazienti con aumenti di ALT  $\geq 5$  x ULN è stata dello 0,8% nei pazienti che ricevevano golimumab durante il periodo di mantenimento dello studio sulla CU.

Negli studi pivotal su AR, AP, SA e SpA assiale nr, un paziente in uno studio sulla AR con anomalie

epatiche preesistenti e medicinali con fattore di confondimento, trattato con golimumab, ha sviluppato epatite letale non infettiva con ittero. Il ruolo di golimumab come fattore contribuente o di aggravamento non può essere escluso.

#### *Reazioni al sito di iniezione*

Nei periodi controllati degli studi pivotal sono state osservate reazioni al sito di iniezione nel 5,4% dei pazienti trattati con golimumab, rispetto al 2,0% dei pazienti di controllo. La presenza di anticorpi contro golimumab può aumentare il rischio di reazioni al sito di iniezione. La maggior parte delle reazioni al sito di iniezione è stata lieve e moderata e la maggior parte delle manifestazioni frequenti era rappresentata da eritema al sito di iniezione. Le reazioni al sito di iniezione generalmente non richiedono la sospensione del trattamento con il medicinale.

Negli studi controllati di Fase IIb e/o III su AR, AP, SA, SpA assiale nr, asma severa persistente e negli studi di Fase II/III sulla CU, nessun paziente trattato con golimumab ha sviluppato reazioni anafilattiche.

#### *Anticorpi autoimmuni*

Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con 1 anno di follow-up, il 3,5% dei pazienti trattati con golimumab e il 2,3% dei pazienti di controllo avevano una positività recente agli ANA (a titolazioni di 1:160 o superiori). La frequenza degli anticorpi anti-dsDNA a 1 anno di follow-up nei pazienti anti-dsDNA negativi al basale era l'1,1%.

#### *Popolazione pediatrica*

##### *Artrite idiopatica giovanile poliarticolare*

La sicurezza di golimumab è stata studiata in uno studio di Fase III su 173 pazienti con AIGp da 2 a 17 anni di età. Il follow-up medio è stato di circa due anni. In questo studio, il tipo e la frequenza degli eventi avversi riportati sono stati generalmente simili a quelli visti in studi negli adulti con AR.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

## **4.9 Sovradosaggio**

In uno studio clinico sono state somministrate dosi singole fino a 10 mg/kg per via endovenosa, senza alcuna tossicità dose-limitante. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per individuare i segni e i sintomi degli eventi avversi e di istituire immediatamente un trattamento sintomatico appropriato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ), codice ATC: L04AB06

#### Meccanismo d'azione

Golimumab è un anticorpo monoclonale umano che forma complessi stabili ad elevata affinità sia per la forma solubile, sia per quella transmembrana bioattiva del TNF- $\alpha$  umano, impedendo il legame del TNF- $\alpha$  ai suoi recettori.

#### Effetti farmacodinamici

Il legame di golimumab al TNF umano ha mostrato di inibire l'espressione sulla superficie cellulare, indotta dal TNF- $\alpha$ , delle molecole di adesione, selettina E, molecola di adesione alle cellule vascolari

di tipo 1 (*vascular cell adhesion molecule*, VCAM) e molecola di adesione intracellulare di tipo 1 (*intercellular adhesion molecule*, ICAM) da parte delle cellule endoteliali umane. *In vitro*, anche la secrezione, indotta dal TNF, di interleuchina (IL) 6, IL-8 e fattore stimolante la crescita delle colonie granulocitarie e macrofagiche (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF) da parte delle cellule endoteliali umane, è stata inibita da golimumab.

Un miglioramento dei livelli di proteina C-reattiva (PCR) è stato osservato rispetto ai gruppi trattati con placebo e il trattamento con Simponi ha generato riduzioni significative dei livelli sierici rispetto al basale di IL-6, ICAM-1, metallo proteinasi della matrice-3 (MMP) e fattore di crescita vascolare endoteliale (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), rispetto al trattamento di controllo. Inoltre, nei pazienti con AR e SA i livelli di TNF- $\alpha$  si sono abbassati e nei pazienti con AP i livelli di IL-8 sono diminuiti. Queste variazioni sono state osservate nella prima valutazione (settimana 4) dopo la somministrazione iniziale di Simponi e sono generalmente durate fino alla settimana 24.

### Efficacia clinica

#### *Artrite idiopatica giovanile poliarticolare*

La sicurezza e l'efficacia di Simponi sono state valutate in uno studio con sospensione, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (GO-KIDS) in 173 bambini (da 2 a 17 anni di età) con AIGp attiva con almeno 5 articolazioni attive ed una risposta non adeguata a MTX. Sono stati inclusi nello studio bambini con AIG a decorso poliarticolare (poliartrite con fattore reumatoide positivo o negativo, oligoartrite estesa, artrite psoriasica giovanile o AIG sistemica senza sintomi sistemici in corso). Il numero mediano di articolazioni attive al basale era 12 e la PCR mediana era di 0,17 mg/dL.

La parte 1 dello studio prevedeva una fase in aperto di 16 settimane nella quale i 173 bambini arruolati hanno ricevuto Simponi 30 mg/m<sup>2</sup> (massimo 50 mg) per via sottocutanea ogni 4 settimane e MTX. I 154 bambini che avevano raggiunto una risposta American College of Rheumatology (ACR) Ped 30 alla settimana 16 sono entrati nella parte 2 dello studio, la fase con sospensione randomizzata, e hanno ricevuto Simponi 30 mg/m<sup>2</sup> (massimo 50 mg) + MTX o placebo + MTX ogni 4 settimane. Dopo riacutizzazione della malattia, i bambini hanno ricevuto Simponi 30 mg/m<sup>2</sup> (massimo 50 mg) + MTX. Alla settimana 48, i bambini sono entrati in una fase di estensione a lungo termine.

I bambini in questo studio hanno mostrato risposte ACR Ped 30, 50, 70 e 90 dalla settimana 4.

Alla settimana 16, l'87% dei bambini erano responder ACR Ped 30 e il 79%, il 66% e il 36% dei bambini erano responder ACR Ped 50, ACR Ped 70 e ACR Ped 90, rispettivamente. Alla settimana 16, il 34% dei bambini aveva una malattia non attiva definita in base alla presenza di tutti i seguenti parametri: assenza di articolazioni con artrite attiva; assenza di febbre, eruzione cutanea, sierosite, splenomegalia, epatomegalia o linfadenopatia generalizzata attribuibili a AIG; assenza di uveite attiva; VES normale (< 20 mm/ora) o PCR normale (< 1,0 mg/dL); valutazione globale di attività della malattia da parte del medico (punteggio VAS  $\leq$  5 mm); durata della rigidità mattutina < 15 minuti.

Alla settimana 16, tutte le componenti ACR Ped hanno mostrato un miglioramento clinicamente rilevante rispetto al basale (vedere Tabella 3).

**Tabella 3**  
**Miglioramenti rispetto al basale nelle componenti ACR Ped alla settimana 16<sup>a</sup>**

	<b>Percentuale mediana di miglioramento</b>
	Simponi 30 mg/m <sup>2</sup> n <sup>b</sup> = 173
Valutazione globale della malattia da parte del medico (VAS <sup>c</sup> 0-10 cm)	88%
Valutazione globale del benessere generale da parte del soggetto/genitore (VAS 0-10 cm)	67%
Numero di articolazioni attive	92%



Numero di articolazioni con una limitata capacità di movimenti	80%
Funzionalità fisica in base al CHAQ <sup>d</sup>	50%
VES (mm/h) <sup>e</sup>	33%

<sup>a</sup> basale = settimana 0

<sup>b</sup> “n” riflette i pazienti arruolati

<sup>c</sup> VAS: Scala analogica visiva

<sup>d</sup> CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire

<sup>e</sup> VES (mm/h): velocità di eritrosedimentazione (millimetri per ora)

L’endpoint primario dello studio, la percentuale di bambini che erano responder ACR Ped 30 alla settimana 16 e che non avevano presentato una riacutizzazione tra la settimana 16 e la settimana 48, non è stato raggiunto. La maggior parte dei bambini non aveva presentato una riacutizzazione tra la settimana 16 e la settimana 48 (59% nel gruppo Simponi + MTX e 53% nel gruppo placebo + MTX, rispettivamente;  $p = 0,41$ ).

Un’analisi per sottogruppo pre-specificata dell’endpoint primario in base ai valori di PCR al basale ( $\geq 1$  mg/dL vs  $< 1$  mg/dL) ha dimostrato tassi più elevati di riacutizzazione nei pazienti trattati con placebo + MTX rispetto ai pazienti trattati con Simponi + MTX tra i soggetti con valori di PCR al basale  $\geq 1$  mg/dL (87% vs 40%  $p = 0,0068$ ).

Alla settimana 48, il 53% e il 55% dei bambini nel gruppo Simponi + MTX e nel gruppo placebo + MTX, rispettivamente, erano responder ACR Ped 30 e il 40% e il 28% dei bambini nel gruppo Simponi + MTX e nel gruppo placebo + MTX, rispettivamente, hanno ottenuto una malattia non attiva.

#### *Artrite reumatoide dell’adulto*

L’efficacia di Simponi è stata dimostrata in tre studi clinici multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in più di 1500 pazienti di età  $\geq 18$  anni, con AR in fase attiva da moderata a severa, diagnosticata secondo i criteri dell’American College of Rheumatology (ACR) per almeno un periodo di 3 mesi prima dello screening. I pazienti dovevano presentare almeno 4 articolazioni tumefatte e 4 articolazioni dolenti. Simponi o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane.

GO-FORWARD ha valutato 444 pazienti con AR in fase attiva, nonostante una dose stabile di almeno 15 mg/settimana di MTX e che non erano stati trattati in precedenza con alcun medicinale anti-TNF. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX o Simponi 100 mg + placebo. Dopo la settimana 24, i pazienti che ricevevano placebo + MTX venivano assegnati a Simponi 50 mg + MTX. Alla settimana 52 i pazienti entravano in uno studio in aperto con estensione nel lungo termine.

GO-AFTER ha valutato 445 pazienti trattati in precedenza con uno o più medicinali anti-TNF, adalimumab, etanercept o infliximab. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo, Simponi 50 mg o Simponi 100 mg. Durante lo studio, i pazienti hanno potuto continuare la terapia concomitante di DMARD con MTX, sulfasalazina (SSZ) e/o idrossiclorochina (HCQ). Le motivazioni indicate per l’interruzione di precedenti terapie con anti-TNF sono state mancanza di efficacia (58%), intolleranza (13%) e/o motivi diversi da sicurezza o efficacia (29%, per lo più per ragioni finanziarie).

GO-BEFORE ha valutato 637 pazienti con AR in fase attiva, MTX-naïve e non trattati in precedenza con un medicinale anti-TNF. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX o Simponi 100 mg + placebo. Alla settimana 52, i pazienti entravano in uno studio in aperto con estensione a lungo termine nel quale i pazienti che ricevevano placebo + MTX e presentavano almeno 1 articolazione dolente o tumefatta venivano spostati al trattamento con Simponi 50 mg + MTX.

Nel GO-FORWARD gli endpoint (co)primari erano la percentuale di pazienti che ottenevano una risposta ACR 20 alla settimana 14 e il miglioramento dell’Health Assessment Questionnaire (HAQ) alla settimana 24 rispetto al basale. Nel GO-AFTER l’endpoint primario era la percentuale di pazienti

che avevano ottenuto una risposta ACR 20 alla settimana 14. Nel GO-BEFORE, gli endpoint co-primari erano la percentuale di pazienti che avevano ottenuto una risposta ACR 50 alla settimana 24 e un cambiamento dal basale del punteggio Sharp modificato da van der Heijde (vdH-S) alla settimana 52. Oltre agli endpoint primari, sono state svolte valutazioni aggiuntive dell’impatto del trattamento con Simponi su segni e sintomi dell’artrite, risposta radiografica, funzionalità fisica e qualità di vita correlata allo stato di salute.

In linea generale, non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle valutazioni dell’efficacia fra i regimi posologici con Simponi 50 mg e 100 mg in associazione con MTX, fino alla settimana 104 nel GO-FORWARD e nel GO-BEFORE e fino alla settimana 24 nel GO-AFTER. In ognuno degli studi sulla AR secondo il disegno dello studio, i pazienti nell’estensione a lungo termine potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi di Simponi 50 mg e 100 mg a discrezione del medico dello studio.

#### Segni e sintomi

I principali risultati relativi ai criteri ACR per la dose di Simponi da 50 mg alle settimane 14, 24 e 52 per gli studi GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE sono mostrati nella Tabella 4 e sono descritti qui di seguito. Le risposte sono state osservate nella prima valutazione (settimana 4), dopo la somministrazione iniziale di Simponi.

Nello studio GO-FORWARD, tra gli 89 soggetti randomizzati a Simponi 50 mg + MTX, 48 risultavano essere ancora in trattamento alla settimana 104. Tra questi, 40, 33 e 24 pazienti avevano rispettivamente una risposta ACR 20/50/70 alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, sono state osservate percentuali di risposta ACR 20/50/70 simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Nello studio GO-AFTER, la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta ACR 20 è stata maggiore fra i pazienti in terapia con Simponi rispetto a quelli trattati con placebo, a prescindere dal motivo segnalato per l’interruzione di una o più terapie anti-TNF.

**Tabella 4**  
**Principali risultati di efficacia delle parti controllate degli studi GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE**

	GO-FORWARD AR in fase attiva nonostante MTX		GO-AFTER AR in fase attiva, trattata in precedenza con uno o più medicinali anti-TNF		GO-BEFORE AR in fase attiva, MTX Naïve	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n <sup>a</sup>	133	89	150	147	160	159
<b>% di pazienti che hanno risposto</b>						
<b>ACR 20</b>						
Settimana 14	<b>33%</b>	<b>55%*</b>	<b>18%</b>	<b>35%*</b>	NA	NA
Settimana 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Settimana 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
<b>ACR 50</b>						
Settimana 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Settimana 24	14%	37%*	4%	16%*	<b>29%</b>	<b>40%</b>
Settimana 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
<b>ACR 70</b>						
Settimana 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA

Settimana 24	5%	20%*	2%	9%	16%	24%
				p = 0,009		
Settimana 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

<sup>a</sup> n corrisponde ai pazienti randomizzati; il numero effettivo di pazienti valutabili per ciascun endpoint può variare per timepoint.

\* p ≤ 0,001

NA: Non applicabile

Nello studio GO-BEFORE l'analisi primaria nei pazienti con artrite reumatoide da moderata a severa (gruppi in combinazione con Simponi 50 e 100 mg + MTX vs MTX da solo per ACR 50) non è risultata statisticamente significativa alla settimana 24 (p = 0,053). Alla settimana 52 in tutta la popolazione, la percentuale di pazienti nel gruppo Simponi 50 mg + MTX che ha ottenuto una risposta ACR era generalmente più alta ma non significativamente diversa quando confrontata con MTX da solo (vedere Tabella 4). Sono state condotte analisi addizionali nei sottogruppi rappresentativi della popolazione indicata di pazienti con AR severa, attiva e progressiva. Un effetto generalmente superiore è stato dimostrato con Simponi 50 mg + MTX versus MTX da solo nella popolazione indicata in confronto con la popolazione totale.

Negli studi GO-FORWARD e GO-AFTER, sono state osservate risposte statisticamente e clinicamente significative nella scala DAS28 (Disease Activity Scale) in ogni fase pre-specificata, alla settimana 14 e alla settimana 24 (p ≤ 0,001). Tra i pazienti che rimanevano in trattamento con Simponi, randomizzati all'inizio dello studio, le risposte DAS28 venivano mantenute fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, le risposte DAS28 sono state simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Nello studio GO-BEFORE è stata valutata la risposta clinica maggiore, definita come mantenimento di una risposta ACR 70 su un periodo continuativo di 6 mesi. Alla settimana 52, il 15% dei pazienti del gruppo Simponi 50 mg + MTX raggiungeva una risposta clinica superiore rispetto al 7% dei pazienti del gruppo placebo + MTX (p = 0,018). Tra i 159 soggetti randomizzati a Simponi 50 mg + MTX, 96 erano ancora in trattamento alla settimana 104. Tra questi, 85, 66 e 53 pazienti hanno avuto rispettivamente una risposta ACR 20/50/70 alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, sono state osservate percentuali di risposta ACR 20/50/70 simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

#### Risposta radiografica

Nello studio GO-BEFORE le variazioni rispetto al basale nel punteggio vdH-S, un punteggio composito del danno strutturale che misura radiograficamente il numero e la dimensione delle erosioni articolari e il grado di riduzione dello spazio articolare nelle mani/polsi e piedi, è stato usato per valutare il grado di danno strutturale. I principali risultati per Simponi alla dose di 50 mg alla settimana 52 sono presentati nella Tabella 5.

Il numero dei pazienti con nessuna nuova erosione o modifica dal basale nel punteggio totale vdH-S ≤ 0 era significativamente più alto nel gruppo in trattamento con Simponi rispetto al gruppo di controllo (p = 0,003). Gli effetti radiografici osservati alla settimana 52 si sono mantenuti fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, gli effetti radiografici sono stati simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

**Tabella 5**  
**Media (DS) delle modifiche radiografiche dal basale alla settimana 52 nel punteggio vdH-S totale in tutta la popolazione dello studio GO-BEFORE**

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n <sup>a</sup>	160	159
<b>Punteggio totale</b>		
Basale	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Modifiche dal basale	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
<b>Punteggio di erosione</b>		
Basale	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)

Modifiche dal basale	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
<b>Punteggio JSN</b>		
Basale	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Modifiche dal basale	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

<sup>a</sup> n corrisponde ai pazienti randomizzati

\* p = 0,015

\*\* p = 0,044

#### Funzionalità fisica e qualità di vita correlata allo stato di salute

La funzionalità fisica e l'invalidità sono state valutate come endpoint separato negli studi GO-FORWARD e GO-AFTER, usando l'indice d'invalidità dell'HAQ DI. In questi studi, alla settimana 24, Simponi ha mostrato un miglioramento dell'HAQ DI clinicamente e statisticamente significativo, rispetto al basale, se paragonato al gruppo di controllo. Tra i pazienti che rimanevano in trattamento con Simponi, randomizzati all'inizio dello studio, il miglioramento dell'HAQ DI è stato mantenuto fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, il miglioramento dell'HAQ DI è stato simile dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Nello studio GO-FORWARD sono stati evidenziati miglioramenti clinicamente e statisticamente significativi nella qualità di vita correlata allo stato di salute, in base alla misurazione del punteggio della componente fisica di SF-36 nei pazienti trattati con Simponi versus placebo alla settimana 24. Tra i pazienti che rimanevano in trattamento con Simponi, randomizzati all'inizio dello studio, il miglioramento di SF-36 è stato mantenuto fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, il miglioramento della componente fisica di SF-36 è stato simile dalla settimana 104 fino alla settimana 256. Negli studi GO-FORWARD e GO-AFTER, sono stati osservati miglioramenti statisticamente significativi nell'affaticamento, secondo la scala FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue).

#### Artrite psoriasica dell'adulto

L'efficacia e la sicurezza di Simponi sono state valutate in uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (GO-REVEAL), condotto in 405 pazienti adulti con AP in fase attiva ( $\geq 3$  articolazioni tumefatte e  $\geq 3$  articolazioni dolenti), nonostante la terapia con antinfiammatori non steroidei (FANS) o DMARD. I pazienti di questo studio avevano una diagnosi di AP da almeno 6 mesi e almeno una lieve psoriasi. Sono stati arruolati i pazienti con ciascun sottotipo di artrite psoriasica, compresa artrite poliarticolare senza noduli reumatoidi (43%), artrite periferica asimmetrica (30%), artrite delle articolazioni interfalangee distali (DIP) (15%), spondilite con artrite periferica (11%) e artrite mutilante (1%). Non è stato consentito alcun trattamento precedente con un medicinale anti-TNF. Simponi o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo, Simponi 50 mg, o Simponi 100 mg. Dopo la settimana 24, i pazienti che ricevevano placebo venivano assegnati a Simponi 50 mg. Alla settimana 52, i pazienti entravano in uno studio di estensione in aperto a lungo termine. Il 48% circa dei pazienti ha continuato la somministrazione di dosi stabili di metotrexato ( $\leq 25$  mg/settimana). Gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta ACR 20 alla settimana 14 e la variazione rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato per l'AP alla settimana 24.

In generale, non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle misure dell'efficacia fra i regimi di dosaggio con Simponi 50 mg e 100 mg fino alla settimana 104. Secondo il disegno dello studio, i pazienti nell'estensione a lungo termine potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi di Simponi 50 mg e 100 mg a discrezione del medico dello studio.

#### Segni e sintomi

I principali risultati per la dose da 50 mg alle settimane 14 e 24 sono mostrati nella Tabella 6 e sono descritti qui di seguito.

**Tabella 6**  
**Pincipali risultati di efficacia dello studio GO-REVEAL**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	113	146
<b>% di pazienti che hanno risposto</b>		
<b>ACR 20</b>		
Settimana 14	9%	51%
Settimana 24	12%	52%
<b>ACR 50</b>		
Settimana 14	2%	30%
Settimana 24	4%	32%
<b>ACR 70</b>		
Settimana 14	1%	12%
Settimana 24	1%	19%
<b>PASI<sup>b</sup> 75<sup>c</sup></b>		
Settimana 14	3%	40%
Settimana 24	1%	56%

\* p < 0,05 per tutti i confronti;

<sup>a</sup> n corrisponde ai pazienti randomizzati; il numero effettivo di pazienti valutabili per ciascun endpoint può variare per timepoint

<sup>b</sup> Psoriasis Area and Severity Index

<sup>c</sup> Sulla base del sottogruppo di pazienti con un coinvolgimento dell'area della superficie corporea (BSA) ≥ 3% al basale, 79 pazienti (69,9%) nel gruppo di trattamento con placebo e 109 (74,3%) in quello con Simponi 50 mg.

Le risposte sono state osservate nella prima valutazione (settimana 4), dopo la somministrazione iniziale di Simponi. Sono state riscontrate risposte ACR 20 simili alla settimana 14 nei pazienti con artrite poliarticolare in assenza di noduli reumatoidi e sottotipi di AP, artrite periferica asimmetrica. Il numero di pazienti con altri sottotipi di AP era troppo esiguo per consentire una valutazione significativa. Le risposte osservate nei gruppi di trattamento con Simponi erano simili nei pazienti trattati o meno con MTX concomitante. Tra i 146 pazienti randomizzati a Simponi 50 mg, 70 risultavano essere ancora in trattamento alla settimana 104. Tra questi 70 pazienti, 64, 46 e 31 pazienti avevano rispettivamente una risposta ACR 20/50/70. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, sono state osservate percentuali di risposta ACR 20/50/70 simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Sono state anche osservate risposte statisticamente significative nel DAS28 alle settimane 14 e 24 (p < 0,05).

Alla settimana 24, nei pazienti trattati con Simponi sono stati osservati miglioramenti nei parametri dell'attività periferica tipica dell'artrite psoriasica (ad es., numero di articolazioni tumefatte, numero di articolazioni dolenti, dattilite ed entesite). Il trattamento con Simponi ha determinato un miglioramento significativo della funzionalità fisica, valutata dall'HAQ DI e a miglioramenti significativi della qualità di vita correlata allo stato di salute, in base ai punteggi riassuntivi delle componenti fisiche e mentali del SF-36. Tra i pazienti rimasti in trattamento con Simponi, al quale erano stati randomizzati all'inizio dello studio, le risposte DAS28 e HAQ DI venivano mantenute fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, le risposte DAS28 e HAQ DI sono state simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

#### Risposta radiografica

Il danno strutturale di mani e piedi è stato radiologicamente valutato attraverso la variazione rispetto al basale del punteggio vdH-S, modificato per l'AP con l'aggiunta delle articolazioni interfalangee distali (DIP) della mano.

Il trattamento con Simponi 50 mg riduce il tasso di progressione del danno articolare periferico in confronto al trattamento con placebo alla settimana 24 misurata come variazione rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato (la media ± punteggio DS era 0,27 ± 1,3 nel gruppo placebo

confrontato con  $0,16 \pm 1,3$  nel gruppo di Simponi;  $p = 0,011$ ). Dei 146 pazienti che sono stati randomizzati a Simponi 50 mg, i dati dei raggi X alla settimana 52 erano disponibili per 126 pazienti, di questi il 77% non mostrava alcuna progressione rispetto al basale. Alla settimana 104, i dati dei raggi X erano disponibili per 114 pazienti e il 77% non mostrava alcuna progressione rispetto al basale. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, percentuali simili di pazienti non hanno mostrato alcuna progressione rispetto al basale dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

### Immunogenicità

Negli studi di Fase III su AR, AP e SA fino alla settimana 52, sono stati individuati anticorpi contro golimumab con il saggio immunoenzimatico (*enzyme immunoassay*, EIA) nel 5% (105/2 062) dei pazienti trattati con golimumab e, dove testati, quasi tutti erano anticorpi neutralizzanti *in vitro*. Percentuali analoghe sono state evidenziate nelle indicazioni reumatologiche. La somministrazione concomitante di MTX ha determinato una percentuale di pazienti con anticorpi contro golimumab inferiore a quella dei pazienti che hanno ricevuto golimumab senza MTX (rispettivamente, il 3% circa [41/1 235] versus 8% [64/827]).

Nella SpA assiale nr, anticorpi contro golimumab sono stati riscontrati nel 7% (14/193) dei pazienti trattati con golimumab fino alla settimana 52 con il saggio EIA.

Negli studi di Fase II e III sulla CU fino alla settimana 54, sono stati individuati anticorpi contro golimumab con il saggio EIA nel 3% (26/946) dei pazienti trattati con golimumab. Il sessantotto per cento (21/31) dei pazienti anticorpo-positivi aveva anticorpi neutralizzanti *in vitro*. Il trattamento concomitante con immunomodulatori (azatioprina, 6-mercaptopurina e MTX) ha determinato una percentuale di pazienti con anticorpi contro golimumab inferiore rispetto a quella dei pazienti che avevano ricevuto golimumab senza immunomodulatori (rispettivamente, 1% (4/308) versus 3% (22/638)). Tra i pazienti che avevano continuato lo studio di estensione e che avevano campioni valutabili fino alla settimana 228, sono stati individuati anticorpi contro golimumab nel 4% (23/604) dei pazienti trattati con golimumab. L'ottantadue per cento (18/22) dei pazienti anticorpo-positivi aveva anticorpi neutralizzanti *in vitro*.

Un saggio EIA farmaco-tollerante è stato usato nello studio AIGp per l'individuazione di anticorpi contro golimumab. Considerata la maggiore sensibilità e il miglioramento della farmaco-tolleranza, ci si aspettava che una maggiore incidenza di anticorpi contro golimumab fosse rilevata con il saggio EIA farmaco-tollerante rispetto al saggio EIA. Nello studio AIGp di Fase III fino alla settimana 48, sono stati individuati anticorpi contro golimumab con il saggio EIA farmaco-tollerante nel 40% (69/172) dei bambini trattati con golimumab, di cui la maggioranza aveva un titolo inferiore a 1:1 000. Un effetto sulle concentrazioni sieriche di golimumab è stato visto a titoli > 1:100, mentre non è stato visto un effetto sull'efficacia fino a titoli > 1:1 000, anche se i numeri dei bambini con titoli > 1:1 000 erano bassi (N = 8). Tra i bambini che sono risultati positivi agli anticorpi contro golimumab, il 39% (25/65) aveva anticorpi neutralizzanti. L'incidenza più alta di anticorpi con il saggio EIA farmaco-tollerante, considerando che erano principalmente anticorpi a basso titolo, non ha avuto un impatto evidente sui livelli del farmaco, sull'efficacia e sulla sicurezza e pertanto non rappresenta alcun nuovo segnale di sicurezza.

La presenza di anticorpi contro golimumab può aumentare il rischio di reazioni al sito di iniezione (vedere paragrafo 4.4). Il numero esiguo di pazienti positivi agli anticorpi contro golimumab limita la capacità di trarre conclusioni definitive relativamente alla relazione fra anticorpi anti-golimumab e misure di efficacia o sicurezza clinica.

Poiché le analisi di immunogenicità sono specifiche per prodotto e saggio, il confronto delle percentuali di anticorpi con quelle di altri prodotti non è appropriato.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

Dopo un'unica somministrazione di golimumab per via sottocutanea a soggetti sani o a pazienti con AR, il tempo medio per raggiungere le concentrazioni sieriche massime ( $T_{max}$ ) variava fra 2 e 6 giorni.

Un'iniezione sottocutanea di golimumab da 50 mg in soggetti sani ha prodotto una concentrazione sierica massima ( $C_{max}$ ) media  $\pm$  deviazione standard di  $3,1 \pm 1,4$   $\mu\text{g/mL}$ .

Dopo un'unica iniezione sottocutanea da 100 mg, l'assorbimento di golimumab era simile nella parte superiore del braccio, nell'addome e nella coscia, con una biodisponibilità media assoluta del 51%. Poiché golimumab ha evidenziato parametri farmacocinetici quasi proporzionali alla dose dopo una somministrazione per via sottocutanea, si prevede che la biodisponibilità assoluta di una dose di golimumab da 50 mg o da 200 mg sia analoga.

#### *Distribuzione*

Dopo un'unica somministrazione e.v., il volume medio di distribuzione era di  $115 \pm 19$  mL/kg.

#### *Eliminazione*

La clearance sistemica di golimumab è stata stimata essere di  $6,9 \pm 2,0$  mL/die/kg. Il valore dell'emivita terminale è stato stimato essere di circa  $12 \pm 3$  giorni nei soggetti sani e presentava valori analoghi nei pazienti con AR, AP, SA o CU.

Quando è stata somministrata per via sottocutanea una dose di golimumab da 50 mg in pazienti con AR, AP o SA ogni 4 settimane, le concentrazioni sieriche hanno raggiunto lo stato stazionario entro la settimana 12. Con l'uso concomitante di MTX, il trattamento con golimumab da 50 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane ha prodotto una concentrazione sierica minima media ( $\pm$  deviazione standard) allo stato stazionario di circa  $0,6 \pm 0,4$   $\mu\text{g/mL}$  nei pazienti con AR in fase attiva, nonostante la terapia con MTX, di circa  $0,5 \pm 0,4$   $\mu\text{g/mL}$  nei pazienti con AP attiva, e di circa  $0,8 \pm 0,4$   $\mu\text{g/mL}$  nei pazienti con SA. Concentrazioni sieriche medie di valle di golimumab allo stato stazionario in pazienti con SpA assiale nr sono state simili a quelle osservate in pazienti con SA dopo somministrazione sottocutanea di 50 mg di golimumab ogni 4 settimane.

I pazienti con AR, AP o SA, che non hanno ricevuto MTX in concomitanza, avevano concentrazioni minime di golimumab allo stato stazionario più basse di circa il 30% rispetto a quelle dei pazienti che hanno ricevuto golimumab con MTX. In un limitato numero di pazienti con AR trattati con golimumab per via sottocutanea per un periodo superiore a 6 mesi, l'uso concomitante di MTX ha ridotto la clearance apparente di golimumab di circa il 36%. Tuttavia, le analisi farmacocinetiche della popolazione indicano che l'uso concomitante di FANS, corticosteroidi per via orale o sulfasalazina non ha influenzato la clearance apparente di golimumab.

A seguito di dosi di induzione da 200 mg e 100 mg di golimumab rispettivamente alla settimana 0 e 2, e successivamente dosi di mantenimento da 50 mg o 100 mg di golimumab per via sottocutanea ogni 4 settimane in pazienti con CU, le concentrazioni sieriche di golimumab hanno raggiunto lo stato stazionario approssimativamente 14 settimane dopo l'inizio della terapia. Il trattamento con 50 mg o 100 mg di golimumab per via sottocutanea ogni 4 settimane durante il mantenimento ha dato luogo ad una concentrazione sierica media di valle allo stato stazionario di circa  $0,9 \pm 0,5$   $\mu\text{g/mL}$  e  $1,8 \pm 1,1$   $\mu\text{g/mL}$ , rispettivamente.

In pazienti con CU trattati con 50 mg o 100 mg di golimumab per via sottocutanea ogni 4 settimane, l'uso concomitante di immunomodulatori non ha avuto un effetto sostanziale sui livelli di valle di golimumab allo stato stazionario.

I pazienti che hanno sviluppato anticorpi contro golimumab generalmente hanno avuto basse concentrazioni sieriche di valle di golimumab allo stato stazionario (vedere paragrafo 5.1).

#### *Linearità*

Golimumab, in pazienti con AR, ha mostrato parametri farmacocinetici approssimativamente proporzionali alla dose nel range di dosaggio di 0,1 – 10,0 mg/kg dopo un'unica dose endovenosa. A seguito di una dose singola s.c. in soggetti sani, parametri farmacocinetici approssimativamente proporzionali alla dose sono stati osservati anche nel range di dose compreso tra 50 mg e 400 mg.

### *Effetto del peso sulla farmacocinetica*

Vi è una tendenza verso una clearance apparente di golimumab più elevata con l'aumento del peso (vedere paragrafo 4.2).

### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di golimumab è stata determinata in 173 bambini con AIGp di età compresa tra 2 e 17 anni. Nello studio AIGp, i bambini trattati con golimumab 30 mg/m<sup>2</sup> (massimo 50 mg) per via sottocutanea ogni 4 settimane avevano concentrazioni mediane di valle di golimumab allo stato stazionario che erano simili tra i differenti gruppi di età e che erano anche simili o lievemente più alte di quelle viste in pazienti adulti con AR trattati con 50 mg di golimumab ogni 4 settimane.

I modelli e le simulazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche di popolazione in bambini con AIGp hanno confermato la relazione tra esposizioni sieriche di golimumab ed efficacia clinica e confermano il regime posologico di golimumab 30 mg/m<sup>2</sup> ogni 4 settimane nei bambini con AIGp.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Non sono stati condotti studi di mutagenesi, fertilità animale, né studi di cancerogenesi a lungo termine con golimumab.

In uno studio sulla fertilità e sulla funzionalità riproduttiva generale del topo, utilizzando un anticorpo analogo che inibisce selettivamente l'attività funzionale del TNF $\alpha$  murino, il numero di femmine di topo gravide si era ridotto. Non è noto se questi risultati fossero dovuti agli effetti sui maschi e/o sulle femmine. In uno studio sulla tossicità in fase evolutiva, condotto nei topi dopo la somministrazione dello stesso anticorpo analogo e nelle scimmie cynomolgus impiegando golimumab, non c'è stata alcuna indicazione di tossicità materna, embriotossicità o teratogenicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sorbitolo (E 420)

Istidina

Istidina cloridrato monoidrato

Polisorbato 80

Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.

Simponi può essere conservato a temperature fino a un massimo di 25 °C per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma senza superare la data di scadenza originaria stampata sulla scatola. La nuova data di scadenza deve essere scritta sulla scatola (fino a 30 giorni dalla data di rimozione dal frigorifero).



Una volta che Simponi è stato conservato a temperatura ambiente, non deve essere conservato nuovamente in frigorifero. Simponi deve essere eliminato se non utilizzato entro i 30 giorni di conservazione a temperatura ambiente.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

### Simponi 45 mg/0,45 mL soluzione iniettabile

0,45 mL di soluzione in una siringa preriempita (vetro di tipo 1) con un ago fisso (acciaio inossidabile) e un cappuccio per l'ago (gomma contenente lattice), in una penna preriempita. Ogni penna preriempita può fornire da 0,1 mL a 0,45 mL in incrementi di 0,05 mL. Confezione da 1 penna preriempita.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Simponi è fornito in una penna preriempita monouso chiamata VarioJect. Ciascuna confezione di Simponi è provvista di istruzioni per l'uso che descrivono completamente l'utilizzo della penna. Una volta tolta la penna preriempita dal frigorifero, occorre lasciare che raggiunga la temperatura ambiente attendendo per 30 minuti, prima di iniettare Simponi. La penna non deve essere agitata.

La soluzione è da limpida a lievemente opalescente, da incolore a giallo chiaro e può contenere qualche piccola particella di proteina translucida o bianca. Questo aspetto non è insolito per soluzioni contenenti proteine. Simponi non deve essere usato se la soluzione ha un colore alterato, è torbida o contiene particelle estranee visibili.

Le istruzioni complete per la preparazione e la somministrazione di Simponi in una penna preriempita vengono fornite nella confezione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/546/009 1 penna preriempita

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 1 ottobre 2009  
Data del rinnovo più recente: 19 giugno 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simponi 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.  
Simponi 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Simponi 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Una penna preriempita da 0,5 mL contiene 50 mg di golimumab\*.

### Simponi 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita da 0,5 mL contiene 50 mg di golimumab\*.

\* Anticorpo monoclonale umano IgG1 $\kappa$  prodotto da una linea cellulare di ibridomi murini con tecnologia DNA ricombinante.

### Eccipiente con effetti noti:

Ogni penna preriempita contiene: 20,5 mg di sorbitolo per una dose da 50 mg.

Ogni siringa preriempita contiene: 20,5 mg di sorbitolo per una dose da 50 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita (iniezione), SmartJect

Soluzione iniettabile in siringa preriempita (iniezione)

La soluzione è da limpida a lievemente opalescente, da incolore a giallo chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Artrite reumatoide (AR)

Simponi, in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per:

- il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva di grado da moderato a severo, in pazienti adulti, quando la risposta ai farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug), incluso MTX, sia stata inadeguata.
- il trattamento dell'artrite reumatoide severa, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX.

Simponi, in associazione con MTX, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno articolare misurato tramite raggi X e di migliorare la funzionalità fisica.

#### Artrite idiopatica giovanile

##### *Artrite idiopatica giovanile poliarticolare (AIGp)*

Simponi in associazione con MTX è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare in bambini di età pari o superiore a 2 anni, che hanno risposto in modo inadeguato ad una precedente terapia con MTX.

#### Artrite psoriasica (AP)

Simponi, singolarmente o in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva, negli adulti, qualora sia stata inadeguata la risposta a

precedenti trattamenti DMARD. Simponi ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno articolare periferico, misurato con i raggi X in pazienti con sottotipi di malattia poliarticolare simmetrica (vedere paragrafo 5.1) e di migliorare la funzionalità fisica.

#### Spondiloartrite assiale

##### *Spondilite anchilosante (SA)*

Simponi è indicato per il trattamento della spondilite anchilosante severa in fase attiva, negli adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.

##### *Spondiloartrite assiale non radiografica (SpA assiale nr)*

Simponi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con spondiloartrite assiale severa non radiografica in fase attiva con segni obiettivi di infiammazione come indicato da elevati livelli di proteina C reattiva (PCR) e/o dall'evidenza nella risonanza magnetica per immagini (RMI), che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

#### Colite ulcerosa (CU)

Simponi è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da medici specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica o della colite ulcerosa. Ai pazienti trattati con Simponi deve essere consegnata la Scheda di Promemoria per il Paziente.

#### Posologia

##### *Artrite reumatoide*

Simponi 50 mg somministrato una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese.  
Simponi deve essere somministrato in concomitanza con MTX.

##### *Artrite psoriasica, spondilite anchilosante o spondiloartrite assiale non radiografica*

Simponi 50 mg somministrato una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese.

Per tutte le indicazioni sopra riportate, i dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12-14 settimane di trattamento (dopo 3-4 dosi). È necessario valutare se continuare la terapia nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico entro questo arco di tempo.

##### *Pazienti con peso corporeo superiore a 100 kg*

Per tutte le indicazioni sopra riportate, nei pazienti con AR, AP, SA o SpA assiale nr con un peso superiore ai 100 kg, che non raggiungono una risposta clinica adeguata dopo 3 o 4 dosi, può essere preso in considerazione un aumento della dose di golimumab fino a 100 mg una volta al mese, considerando l'aumentato rischio di alcune reazioni avverse gravi con la dose da 100 mg rispetto alla dose da 50 mg (vedere paragrafo 4.8). È necessario valutare se continuare la terapia nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico dopo aver ricevuto 3-4 dosi supplementari da 100 mg.

##### *Colite ulcerosa*

##### *Pazienti con peso corporeo inferiore a 80 kg*

Simponi somministrato come dose iniziale da 200 mg, seguita da 100 mg alla settimana 2. I pazienti che hanno risposto in modo adeguato devono ricevere 50 mg alla settimana 6 e successivamente ogni 4 settimane. I pazienti che non hanno risposto in modo adeguato possono trarre beneficio continuando la terapia con 100 mg alla settimana 6 e successivamente ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti con peso corporeo superiore o uguale a 80 kg  
Simponi somministrato come dose iniziale da 200 mg, seguita da 100 mg alla settimana 2, poi successivamente 100 mg ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Durante il trattamento di mantenimento, i corticosteroidi possono essere gradatamente ridotti in conformità con le linee guida di pratica clinica.

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12-14 settimane di trattamento (dopo 4 dosi). È necessario valutare se continuare la terapia nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico entro questo periodo di tempo.

#### Dose dimenticata

Se un paziente dimentica di iniettarsi Simponi nel giorno programmato, la dose dimenticata deve essere iniettata non appena il paziente se ne ricorda. I pazienti devono essere istruiti a non iniettarsi una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

La dose successiva deve essere somministrata in base alle seguenti istruzioni:

- se il ritardo di somministrazione della dose è inferiore a 2 settimane, il paziente deve iniettarsi la dose dimenticata e continuare a seguire il proprio programma originale.
- se il ritardo di somministrazione della dose è superiore a 2 settimane, il paziente deve iniettarsi la dose dimenticata e occorrerà definire un nuovo programma di somministrazione a partire dalla data di questa iniezione.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziano (≥ 65 anni)*

Non è richiesto nessun aggiustamento della dose nell'anziano.

##### *Compromissione renale ed epatica*

Simponi non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla dose.

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Simponi nei pazienti al di sotto dei 18 anni per indicazioni diverse dalla AIGp non sono state stabilite.

##### *Artrite idiopatica giovanile poliarticolare*

Simponi 50 mg somministrato una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese, per bambini con un peso corporeo di almeno 40 kg. È disponibile una penna preriempita da 45 mg/0,45 mL per la somministrazione a bambini affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare con un peso inferiore a 40 kg.

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12-14 settimane di trattamento (dopo 3 -4 dosi). È necessario valutare se continuare la terapia nei bambini che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico entro questo periodo di tempo.

#### Metodo di somministrazione

Simponi è per uso sottocutaneo. Dopo un'adeguata formazione sulla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti possono effettuare da soli la somministrazione se il loro medico stabilisce che ne sono in grado, con un appropriato controllo da parte del medico, se necessario. Ai pazienti deve essere spiegato di iniettare l'intera quantità di Simponi in conformità alle istruzioni complete per l'uso, fornite nel foglio illustrativo. Qualora sia richiesta la somministrazione di iniezioni multiple, le iniezioni devono essere somministrate in siti corporei diversi.

Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Tubercolosi (TB) in fase attiva o altre infezioni severe quali sepsi e infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza cardiaca da moderata a severa (Classe III/IV NYHA - New York Heart Association) (vedere paragrafo 4.4).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei prodotti medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere registrati chiaramente.

#### Infezioni

Prima, durante e dopo il trattamento con golimumab, i pazienti devono essere strettamente monitorati per le infezioni, tra cui la tubercolosi. Poiché l'eliminazione di golimumab può richiedere fino a 5 mesi, il monitoraggio deve continuare durante questo periodo. L'ulteriore trattamento con golimumab non deve essere somministrato qualora un paziente sviluppi infezioni gravi o sepsi (vedere paragrafo 4.3).

Golimumab non deve essere somministrato a pazienti con infezione clinicamente importante, in fase attiva. È necessaria cautela se si considera di utilizzare golimumab in pazienti con infezione cronica o anamnesi di infezioni ricorrenti. I pazienti devono essere informati in modo appropriato dei potenziali fattori di rischio di infezione ed evitare l'esposizione tali fattori.

I pazienti che assumono inibitori del TNF sono più soggetti a infezioni gravi. In pazienti trattati con golimumab, sono state segnalate infezioni batteriche (incluse sepsi e polmonite), micobatteriche (inclusa TB), infezioni fungine invasive e infezioni opportunistiche, comprese quelle ad esito fatale. Alcune di queste infezioni gravi si sono sviluppate in pazienti in terapia immunosoppressiva concomitante che, oltre alla loro patologia di base, può predisporli alle infezioni. I pazienti che sviluppano una nuova infezione in corso di trattamento con golimumab devono essere attentamente monitorati e sottoporsi ad un'accurata valutazione diagnostica. La somministrazione di golimumab deve essere interrotta se un paziente sviluppa una nuova infezione grave o sepsi e deve essere iniziata un'appropriata terapia antimicrobica o antifungina fino a quando l'infezione non sia sotto controllo.

Per i pazienti che hanno vissuto o viaggiato in regioni dove le infezioni fungine invasive quali istoplasmosi, coccidioomicosi o blastomicosi sono endemiche, i benefici e i rischi del trattamento con golimumab devono essere attentamente valutati prima di iniziare la terapia con golimumab. Nei pazienti ad alto rischio trattati con golimumab, deve essere sospettata un'infezione fungina invasiva se sviluppano una grave malattia sistemica. Se possibile, la diagnosi e la somministrazione di una terapia antifungina empirica in questi pazienti devono essere fatte consultando un medico esperto nella cura di pazienti con infezioni fungine invasive.

#### Tubercolosi

In pazienti trattati con golimumab sono stati riportati casi di tubercolosi. Va evidenziato che nella maggioranza di questi casi, si trattava di tubercolosi extrapolmonare, sia localizzata, sia diffusa.

Prima di iniziare il trattamento con golimumab, tutti i pazienti devono essere valutati per tubercolosi sia attiva, sia inattiva ("latente"). Questa valutazione deve includere una dettagliata anamnesi che comprenda una storia personale di tubercolosi o un possibile precedente contatto con una fonte di contagio di tubercolosi e precedenti e/o concomitanti terapie immunosoppressive. In tutti i pazienti devono essere effettuati appropriati test diagnostici, quali ad esempio test cutanei o ematici della tubercolina e radiografia del torace (possono essere applicabili linee guida locali). Si raccomanda che

l'effettuazione di questi test venga riportata sulla Scheda di Promemoria per il Paziente. Si ricorda ai medici prescrittori il rischio di falsi negativi del test cutaneo della tubercolina, in particolare in pazienti severamente ammalati o immunocompromessi.

Qualora sia diagnosticata una tubercolosi in fase attiva, la terapia con golimumab non deve essere iniziata (vedere paragrafo 4.3).

In caso di sospetta tubercolosi latente deve essere consultato un medico con esperienza nel trattamento della tubercolosi. In tutte le situazioni sotto descritte, il rapporto beneficio/rischio della terapia con golimumab deve essere valutato molto attentamente.

Qualora fosse diagnosticata una tubercolosi inattiva ("latente"), prima di iniziare la terapia con golimumab deve essere iniziata una terapia antitubercolare per una tubercolosi latente, in accordo alle linee guida locali.

In pazienti che hanno molti o significativi fattori di rischio per la tubercolosi e hanno un test negativo per la tubercolosi latente, una terapia anti-tubercolosi deve essere considerata prima dell'inizio di golimumab. L'uso di una terapia anti-tubercolosi deve anche essere considerato prima dell'inizio della terapia con golimumab in pazienti con un'anamnesi di tubercolosi latente o attiva, per i quali non può essere confermato un adeguato corso di trattamento.

Casi di tubercolosi in fase attiva si sono verificati in pazienti trattati con golimumab durante e dopo il trattamento per una tubercolosi latente. I pazienti trattati con golimumab devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di tubercolosi attiva, compresi i pazienti che sono risultati negativi al test per la tubercolosi latente, i pazienti che sono in trattamento per la tubercolosi latente o i pazienti che sono stati precedentemente trattati per l'infezione da tubercolosi.

Tutti i pazienti devono essere informati di richiedere il consiglio del medico se, durante o dopo il trattamento con golimumab, appaiono segni/sintomi che suggeriscono la presenza di tubercolosi (ad es., tosse persistente, deperimento/perdita di peso, leggera febbre).

#### Riattivazione del virus dell'epatite B

La riattivazione dell'epatite B si è verificata in pazienti trattati con un antagonista del TNF, incluso golimumab, che erano portatori cronici di questo virus (cioè positivi all'antigene di superficie). Si sono verificati alcuni casi ad esito fatale.

I pazienti devono essere valutati per l'infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con golimumab. Per i pazienti positivi al test per l'infezione da HBV si raccomanda di consultare un medico esperto nel trattamento dell'epatite B.

I portatori di virus dell'epatite B che richiedono un trattamento con golimumab devono essere strettamente monitorati riguardo i segni e i sintomi dell'infezione attiva da virus dell'epatite B per tutta la durata della terapia e per diversi mesi successivi al termine della stessa. Non sono disponibili dati sufficienti su pazienti portatori del virus dell'epatite B trattati con terapia antivirale in associazione alla terapia con un antagonista del TNF per prevenire la riattivazione del virus dell'epatite B. In pazienti che sviluppano la riattivazione del virus dell'epatite B, il trattamento con golimumab deve essere interrotto e deve essere iniziata un'efficace terapia antivirale con appropriato trattamento di supporto.

#### Neoplasie maligne e malattie linfoproliferative

Non è noto il ruolo potenziale della terapia con inibitori del TNF nello sviluppo delle neoplasie maligne. Sulla base delle attuali conoscenze, non si può escludere il possibile rischio di sviluppare linfomi, leucemia o altre neoplasie maligne nei pazienti trattati con un antagonista del TNF. Occorre prestare attenzione nel prendere in considerazione una terapia con inibitori del TNF in pazienti con anamnesi di neoplasia maligna o nel valutare di continuare il trattamento nei pazienti che sviluppano una neoplasia maligna.

### *Neoplasie maligne pediatriche*

Dopo l'immissione in commercio del medicinale, neoplasie maligne, di cui alcune fatali, sono state riportate tra i bambini, gli adolescenti e i giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con medicinali inibitori del TNF (inizio della terapia  $\leq$  18 anni di età). Approssimativamente metà dei casi erano linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diverse neoplasie maligne e includevano rare neoplasie maligne di solito associate con l'immunosoppressione. Un rischio per lo sviluppo di neoplasie maligne nei bambini e negli adolescenti trattati con inibitori del TNF non può essere escluso.

### *Linfoma e leucemia*

Nelle fasi controllate di studi clinici con tutti i medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab, è stato osservato un numero maggiore di casi di linfoma tra i pazienti che avevano ricevuto un trattamento anti-TNF, rispetto ai pazienti di controllo. Durante gli studi clinici di Fase IIb e III condotti con Simponi su AR, AP e SA, l'incidenza di linfoma nei pazienti trattati con golimumab era maggiore rispetto a quella attesa nella popolazione generale. Sono stati riportati casi di leucemia nei pazienti trattati con golimumab. Esiste un aumentato rischio di fondo per il linfoma e la leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga data, molto attiva, che complica la stima del rischio.

Dopo l'immissione in commercio del medicinale sono stati segnalati rari casi di linfoma epatosplenico a cellule T (*hepatosplenic T-cell lymphoma*, HSTCL) in pazienti trattati con altri medicinali inibitori del TNF (vedere paragrafo 4.8). Questa rara forma di linfoma a cellule T ha un decorso estremamente aggressivo ed un esito solitamente fatale. La maggior parte dei casi si sono verificati in adolescenti e giovani adulti maschi quasi tutti in trattamento concomitante con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) per una malattia infiammatoria dell'intestino. Il rischio potenziale dell'associazione di AZA o 6-MP e golimumab deve essere attentamente considerato. Non è possibile escludere un rischio di sviluppo del linfoma epatosplenico a cellule T nei pazienti trattati con inibitori del TNF.

### *Neoplasie maligne diverse dal linfoma*

Nelle fasi controllate di studi clinici di Fase IIb e III, condotti con Simponi sulla AR, AP, SA e CU, l'incidenza delle neoplasie maligne diverse da linfoma (escluso il tumore cutaneo non melanoma) è stata simile fra il gruppo di trattamento con golimumab e quello di controllo.

### *Displasia/carcinoma del colon*

Non è noto se il trattamento con golimumab influenzi il rischio di sviluppare displasia o tumore del colon. Tutti i pazienti con colite ulcerosa che presentano un aumento del rischio di sviluppare displasia o carcinoma del colon (per esempio, pazienti con colite ulcerosa di lungo decorso o colangite sclerosante primaria) o che hanno un'anamnesi di displasia o di carcinoma del colon devono essere controllati in rapporto a tale displasia a intervalli regolari prima di iniziare la terapia e durante il corso della malattia. Questa valutazione deve includere una colonscopia e biopsie in accordo alle raccomandazioni locali. Nei pazienti con displasia di recente diagnosi in trattamento con golimumab, i rischi e i benefici nel singolo paziente devono essere attentamente valutati e si deve considerare se la terapia deve essere continuata.

In uno studio clinico esplorativo in cui si è valutato l'utilizzo di golimumab in pazienti con asma severa persistente, è stato segnalato un maggior numero di casi di neoplasie maligne nei pazienti trattati con golimumab rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (vedere paragrafo 4.8). Non è noto il significato di questi risultati.

In uno studio clinico esplorativo in cui si è valutato l'utilizzo di un altro medicinale anti-TNF, infliximab, nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) di grado da moderato a severo, è stato segnalato un maggior numero di casi di neoplasie maligne, principalmente a carico di polmoni o testa e collo, nei pazienti trattati con infliximab rispetto ai pazienti del gruppo di controllo. Tutti i pazienti erano assidui fumatori da lungo tempo. Pertanto, occorre prestare attenzione nel valutare l'impiego di un antagonista del TNF in pazienti affetti da BPCO, così come in pazienti con un maggior rischio di neoplasia maligna in quanto fumatori assidui.

### Tumori della pelle

Melanoma e carcinoma a cellule di Merkel sono stati riportati in pazienti trattati con medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab (vedere paragrafo 4.8). È raccomandato un esame periodico della pelle, in modo particolare per i pazienti con fattori di rischio per il tumore della pelle.

### Insufficienza cardiaca congestizia (Congestive heart failure, CHF)

Sono stati riportati casi di peggioramento della insufficienza cardiaca congestizia (CHF) e nuovi casi di CHF con gli inibitori del TNF, compreso golimumab. Alcuni casi hanno avuto un esito fatale. In uno studio clinico con un altro antagonista del TNF, sono stati osservati un peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia e un aumento della mortalità dovuta alla CHF. Golimumab non è stato studiato in pazienti con CHF. Golimumab deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca lieve (classe I/II NYHA). I pazienti devono essere strettamente controllati e il trattamento con golimumab deve essere interrotto nei pazienti che presentano nuovi sintomi o un peggioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.3).

### Eventi neurologici

L'impiego di medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab, è stato associato a casi di nuova insorgenza o esacerbazione di sintomi clinici e/o a evidenze radiografiche di patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla e patologie demielinizzanti periferiche. In pazienti con patologie demielinizzanti preesistenti o di recente manifestazione, i benefici e i rischi del trattamento con anti-TNF devono essere valutati con attenzione prima di iniziare la terapia con golimumab. L'interruzione della terapia con golimumab deve essere presa in considerazione se si sviluppano queste patologie (vedere paragrafo 4.8).

### Interventi chirurgici

L'esperienza sulla sicurezza del trattamento con golimumab nei pazienti che sono stati sottoposti a intervento chirurgico, compresa l'artroplastica, è limitata. Qualora si pianifichi un intervento chirurgico deve essere presa in considerazione la lunga emivita di eliminazione. Un paziente che richieda un intervento chirurgico nel corso del trattamento con golimumab, deve essere strettamente monitorato per l'aumentato rischio di infezioni e devono essere prese in considerazione misure appropriate.

### Immunosoppressione

Esiste la possibilità che i medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab, colpiscano le difese dell'ospite contro infezioni e neoplasie maligne, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari.

### Reazioni autoimmuni

La relativa deficienza del TNF $\alpha$  provocata dalla terapia anti-TNF può comportare l'avvio di un processo autoimmune. Qualora un paziente presenti sintomi predittivi di una sindrome simil-lupus in seguito al trattamento con golimumab e risulti positivo per gli anticorpi anti DNA a doppia elica, il trattamento con golimumab deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8).

### Reazioni ematologiche

In pazienti in trattamento con inibitori del TNF, incluso golimumab, sono stati segnalati casi di pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e trombocitopenia. Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi immediatamente al medico nel caso sviluppassero segni o sintomi compatibili con discrasie ematiche (ad es., febbre persistente, ecchimosi, sanguinamento, pallore). L'interruzione della terapia con golimumab deve essere presa in considerazione in pazienti con confermate alterazioni ematologiche significative.

### Somministrazione concomitante di antagonisti del TNF e anakinra

Negli studi clinici di associazione di anakinra e un altro medicinale inibitore del TNF, etanercept, si sono verificate infezioni gravi e neutropenia, senza un beneficio clinico aggiuntivo. Data la natura degli eventi avversi osservati con questa terapia di associazione, possono verificarsi tossicità simili con l'associazione di anakinra e altri medicinali inibitori del TNF. L'associazione di golimumab e anakinra non è raccomandata.



### Somministrazione concomitante di antagonisti del TNF e abatacept

Negli studi clinici, l'uso combinato di antagonisti del TNF e abatacept è stato associato a un aumento del rischio di infezioni, comprese le infezioni gravi, rispetto agli antagonisti del TNF utilizzati da soli, senza un aumento del beneficio clinico. L'associazione di golimumab e abatacept non è raccomandata.

### Somministrazione concomitante con altre terapie biologiche

Ci sono informazioni insufficienti riguardo l'uso concomitante di golimumab con altre terapie biologiche usate per trattare le stesse condizioni di golimumab. L'uso concomitante di golimumab con queste terapie biologiche non è raccomandato a causa della possibilità di un aumento del rischio di infezione e di altre potenziali interazioni farmacologiche.

### Sostituzione tra biologici DMARD

Si deve usare cautela e i pazienti devono continuare ad essere monitorati quando si passa da un biologico all'altro, poiché la sovrapposizione dell'attività biologica può ulteriormente aumentare il rischio di eventi avversi, compresa l'infezione.

### Vaccinazioni/agenti infettivi terapeutici

I pazienti trattati con golimumab possono ricevere vaccinazioni concomitanti, esclusi i vaccini vivi (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). In pazienti trattati con terapia anti-TNF, sono disponibili dati limitati sulla risposta ad una vaccinazione con vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria dell'infezione con la somministrazione di vaccini vivi. L'uso di vaccini vivi può provocare infezioni cliniche, comprese le infezioni disseminate.

Altri usi di agenti infettivi terapeutici come i batteri vivi attenuati (ad es., instillazioni endovesicali con BCG per il trattamento del cancro) possono provocare infezioni cliniche, comprese infezioni disseminate. Si raccomanda di non somministrare gli agenti infettivi terapeutici in concomitanza con golimumab.

### Reazioni allergiche

Dopo l'immissione in commercio del medicinale, gravi reazioni di ipersensibilità sistemica (inclusa reazione anafilattica) sono state riportate in seguito alla somministrazione di golimumab. Alcune di queste reazioni si sono verificate dopo la prima somministrazione di golimumab. In caso di reazione anafilattica o di altre reazioni allergiche gravi, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di golimumab e iniziare una terapia appropriata.

### *Sensibilità al lattice*

Il cappuccio dell'ago sulla penna preriempita o sulla siringa preriempita è prodotto con lattice contenente gomma naturale essiccata e può causare reazioni allergiche nei soggetti sensibili al lattice.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani (≥ 65 anni)*

Negli studi di Fase III su AR, AP, SA e CU, non sono state osservate differenze complessive negli eventi avversi (EA), negli eventi avversi gravi (EAG) e nelle infezioni gravi in pazienti di età pari o superiore a 65 anni in terapia con golimumab, rispetto ai pazienti più giovani. Tuttavia, si deve usare cautela nel trattamento degli anziani e prestare particolare attenzione alla comparsa di infezioni. Non ci sono stati pazienti di età pari o superiore a 45 anni nello studio sulla SpA assiale nr.

#### *Compromissione renale ed epatica*

Non sono stati condotti studi specifici con golimumab nei pazienti affetti da compromissione renale o epatica. Golimumab deve essere usato con cautela in soggetti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.2).

## Popolazione pediatrica

### Vaccinazioni

Se possibile, prima di iniziare la terapia con golimumab, si raccomanda di mettere in regola i pazienti pediatrici con tutte le immunizzazioni in accordo con le linee guida vigenti per l'immunizzazione (vedere sopra il paragrafo Vaccinazioni/agenti infettivi terapeutici).

### Eccipienti

Simponi contiene sorbitolo (E420). In pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, l'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato (vedere paragrafo 2).

### Potenziale di errori di trattamento

Simponi è registrato in dosaggi da 50 mg e 100 mg per somministrazione sottocutanea. È importante che venga usato il giusto dosaggio per somministrare la dose corretta come indicato nella posologia (vedere paragrafo 4.2). Si deve prestare attenzione nel fornire il giusto dosaggio per assicurare che i pazienti non siano sottodosati o sovradosati.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

### Uso concomitante con altre terapie biologiche

Non è raccomandata l'associazione di golimumab con altre terapie biologiche usate per trattare le stesse condizioni di golimumab, compresi anakinra e abatacept (vedere paragrafo 4.4).

### Vaccini vivi/agenti infettivi terapeutici

I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente a golimumab (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Gli agenti infettivi terapeutici non devono essere somministrati contemporaneamente a golimumab (vedere paragrafo 4.4).

### Metotrexato

Benché l'uso concomitante di metotrexato (MTX) generi un aumento delle concentrazioni minime di golimumab allo stato stazionario (steady state) in pazienti con AR, AP o SA, i dati non suggeriscono la necessità di aggiustamento della dose di golimumab o di MTX (vedere paragrafo 5.2).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne potenzialmente fertili

Le donne potenzialmente fertili devono ricorrere a un adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e continuarne l'uso per almeno 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di golimumab.

### Gravidanza

Vi è un numero moderato di gravidanze (circa 400), i cui dati sono stati raccolti in modo prospettico, con esposizione a golimumab, che hanno portato a nati vivi con esiti noti, comprese 220 gravidanze con esposizione durante il primo trimestre. In uno studio basato sulla popolazione (*population-based study*) del Nord Europa, che comprende 131 gravidanze (e 134 lattanti), si sono verificati 6/134 (4,5 %) eventi di anomalie congenite maggiori a seguito dell'esposizione *in utero* a Simponi vs 599/10 823 (5,5 %) eventi per terapia sistemica non biologica, rispetto al 4,6 % nella popolazione generale dello studio. L'*odds ratio* aggiustato per fattori di confondimento era, rispettivamente, OR 0,79 (IC 95 % 0,35-1,81) per Simponi vs terapia sistemica non biologica e OR 0,95 (IC 95 % 0,42-2,16) per Simponi rispetto alla popolazione generale.

A causa della sua inibizione del TNF, la somministrazione di golimumab durante la gravidanza può influire sulle normali risposte immunitarie del neonato. Gli studi in animali non indicano effetti

dannosi diretti o indiretti relativamente alla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). L'esperienza clinica disponibile è limitata. Golimumab deve essere usato durante la gravidanza solo se strettamente necessario.

Golimumab attraversa la placenta. Successivamente al trattamento con un anticorpo monoclonale inibitore del TNF durante la gravidanza, l'anticorpo è stato ritrovato fino a 6 mesi nel siero dei lattanti nati da donne trattate. Conseguentemente, questi lattanti possono avere un aumento del rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi nei lattanti esposti *in utero* a golimumab non è raccomandata per i 6 mesi successivi all'ultima iniezione di golimumab alla madre durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### Allattamento

Non è noto se golimumab sia escreto nel latte materno o assorbito sistematicamente dopo l'ingestione. È stato dimostrato che golimumab passa nel latte delle scimmie e, poiché le immunoglobuline umane sono escluse nel latte, le donne non devono allattare al seno durante il trattamento e fino ad almeno 6 mesi dopo il trattamento con golimumab.

#### Fertilità

Non sono stati condotti negli animali studi sulla fertilità con golimumab. Uno studio di fertilità nei topi, usando un anticorpo analogo che inibisce selettivamente l'attività funzionale del TNF $\alpha$  murino, non ha mostrato effetti rilevanti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Simponi altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A seguito della somministrazione di Simponi, tuttavia si possono verificare capogiri (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Nel periodo controllato degli studi pivotal su AR, AP, SA, SpA assiale nr e CU, l'infezione del tratto respiratorio superiore è stata la più comune reazione avversa (*adverse reaction*, AR) riportata nel 12,6% dei pazienti trattati con golimumab rispetto all'11,0% dei pazienti di controllo. Le AR più gravi riportate per golimumab includono le infezioni gravi (comprese sepsi, polmonite, TB, infezioni fungine invasive e infezioni opportunistiche), malattie demielinizzanti, riattivazione dell'HBV, CHF, processi autoimmuni (sindrome simil-lupus), reazioni ematologiche, grave ipersensibilità sistemica (compresa reazione anafilattica), vasculite, linfoma e leucemia (vedere paragrafo 4.4).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le AR osservate negli studi clinici e riportate a livello mondiale dopo l'immissione in commercio di golimumab sono elencate nella Tabella 1. Nell'ambito della Classificazione per Sistemi e Organi, le AR sono elencate in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1**  
**Tabella delle AR**

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione delle vie respiratorie superiori (rinofaringite, faringite, laringite e rinite)
Comune:	Infezioni batteriche (come cellulite), infezione delle vie respiratorie inferiori (come polmonite), infezioni virali (come influenza e herpes), bronchite, sinusite, infezioni micotiche superficiali, ascesso
Non comune:	Sepsi incluso shock settico, pielonefrite

	Raro: Tubercolosi, infezioni opportunistiche (come infezioni fungine invasive [istoplasmosi, coccidioidomicosi, pneumocistosi], batteriche, infezione da micobatteri atipici e protozoaria), riattivazione dell'epatite B, artrite batterica, borsite infettiva
Tumori benigni, maligni e non specificati	Non comune: Neoplasie (come cancro della pelle, carcinoma a cellule squamose e nevo melanocitico) Raro: Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma a cellule di Merkel Non nota: Linfoma epatosplenico a cellule T*, sarcoma di Kaposi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune: Leucopenia (inclusa neutropenia), anemia Non comune: Trombocitopenia, pancitopenia Raro: Anemia aplastica, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	Comune: Reazioni allergiche (broncospasmo, ipersensibilità, orticaria), autoanticorpo positivo Raro: Reazioni di ipersensibilità sistemiche gravi (inclusa reazione anafilattica), vasculite (sistemica), sarcoidosi
Patologie endocrine	Non comune: Patologia della tiroide (come ipotiroidismo, ipertiroidismo e gozzo)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune: Aumento della glicemia, aumento dei lipidi
Disturbi psichiatrici	Comune: Depressione, insonnia
Patologie del sistema nervoso	Comune: Capogiri, mal di testa, parestesia Non comune: Patologie dell'equilibrio Raro: Malattie demielinizzanti (centrali e periferiche), disgeusia
Patologie dell'occhio	Non comune: Patologie della vista (come offuscamento della vista e diminuzione della acuità visiva), congiuntivite, allergia oculare (come prurito e irritazione)
Patologie cardiache	Non comune: Aritmia, coronaropatia ischemica Raro: Insufficienza cardiaca congestizia (nuova insorgenza o peggioramento)
Patologie vascolari	Comune: Ipertensione Non comune: Trombosi (come venosa profonda e aortica), arrossamento Raro: Fenomeno di Raynaud
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune: Asma e relativi sintomi (come sibilo e iperreattività bronchiale) Non comune: Malattia polmonare interstiziale
Patologie gastrointestinali	Comune: Dispepsia, dolore gastrointestinale e addominale, nausea, patologie gastrointestinali infiammatorie (come gastrite e colite), stomatite Non comune: Costipazione, malattia da reflusso gastroesofageo

Patologie epatobiliari	Comune: Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi Non comune: Colelitiasi, patologie epatiche
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: Prurito, eruzione cutanea, alopecia, dermatite Non comune: Reazioni cutanee bollose, psoriasi (nuova insorgenza o peggioramento della preesistente psoriasi palmo/plantare e pustolosa), orticaria Raro: Reazioni lichenoidi, esfoliazione cutanea, vasculite (cutanea) Non nota: Peggioramento dei sintomi della dermatomiosite
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Raro: Sindrome simil-lupus
Patologie renali e urinarie	Raro: Patologie della vescica, patologie renali
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune: Patologia della mammella, patologie mestruali
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: Piressia, astenia, reazioni in sede di iniezione (come eritema in sede di iniezione, orticaria, indurimento, dolore, ecchimosi, prurito, irritazione e parestesia), dolore toracico Raro: Guarigione difficoltosa
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune: Fratture ossee

\* Osservata con altri medicinali inibitori del TNF.

In questo paragrafo, la durata mediana del follow-up (approssimativamente 4 anni) viene generalmente presentata per tutti gli usi di golimumab. Laddove l'uso di golimumab viene descritto per dose, la durata mediana del follow-up varia (approssimativamente 2 anni per una dose da 50 mg, approssimativamente 3 anni per una dose da 100 mg) in quanto i pazienti potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Infezioni*

Nel periodo controllato degli studi pivotal, l'infezione delle vie respiratorie superiori è stata la più comune reazione avversa segnalata nel 12,6% dei pazienti trattati con golimumab (incidenza per 100 soggetti/anno: 60,8; IC al 95%: 55,0-67,1) rispetto all'11,0% dei pazienti di controllo (incidenza per 100 soggetti/anno: 54,5; IC al 95%: 46,1-64,0). Nelle fasi controllate e non controllate degli studi con un follow-up mediano di approssimativamente 4 anni, l'incidenza per 100 soggetti/anno delle infezioni del tratto respiratorio superiore è stata di 34,9 eventi; IC al 95%: 33,8-36,0 per i pazienti trattati con golimumab.

Nel periodo controllato degli studi pivotal le infezioni sono state osservate nel 23,0% dei pazienti trattati con golimumab (incidenza per 100 soggetti/anno: 132,0; IC al 95%: 123,3, 141,1) rispetto al 20,2% dei pazienti di controllo (incidenza per 100 soggetti/anno: 122,3; IC al 95%: 109,5-136,2). Nelle fasi controllate e non controllate degli studi con un follow-up mediano di approssimativamente 4 anni, l'incidenza per 100 soggetti/anno delle infezioni è stata di 81,1 eventi; IC al 95%: 79,5-82,8 per i pazienti trattati con golimumab.

Nel periodo controllato degli studi su AR, AP, SA e SpA assiale nr, le infezioni gravi sono state osservate nell'1,2% dei pazienti trattati con golimumab e nell'1,2% dei pazienti di controllo. L'incidenza delle infezioni gravi per 100 soggetti/anno durante il follow-up nel periodo controllato degli studi su AR, AP, SA e nr-Axial SpA è stata di 7,3; IC al 95%: 4,6-11,1 per il gruppo trattato con 100 mg di golimumab, di 2,9; IC al 95%: 1,2-6,0 per il gruppo trattato con 50 mg di golimumab e di 3,6; IC al 95%: 1,5-7,0 per il gruppo placebo. Nel periodo controllato degli studi sulla CU di induzione con golimumab, sono state osservate infezioni gravi nello 0,8% dei pazienti trattati con golimumab rispetto all'1,5% dei pazienti di controllo. Le infezioni gravi, osservate nei pazienti trattati con golimumab, comprendevano tubercolosi, infezioni batteriche comprese sepsi e polmoniti, infezioni micotiche invasive e altre infezioni opportunistiche. Alcune di queste infezioni sono state fatali. Nelle parti controllate e non controllate degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni, c'è stata una maggiore incidenza di infezioni gravi, incluse le infezioni opportunistiche e la TB nei pazienti trattati con 100 mg di golimumab rispetto ai pazienti trattati con 50 mg di golimumab. L'incidenza per 100 soggetti/anno di tutte le infezioni gravi è stata di 4,1; IC al 95%: 3,6-4,5, per i pazienti trattati con 100 mg di golimumab e di 2,5; IC al 95%: 2,0-3,1, per i pazienti trattati con 50 mg di golimumab.

### *Neoplasie maligne*

#### Linfoma

L'incidenza di linfoma nei pazienti trattati con golimumab durante gli studi pivotal è stata maggiore rispetto a quella attesa nella popolazione in generale. Nelle parti controllate e non controllate di questi studi con un follow-up mediano fino a 3 anni, una maggiore incidenza di linfoma è stata osservata nei pazienti trattati con 100 mg di golimumab rispetto ai pazienti trattati con 50 mg di golimumab. Il linfoma è stato diagnosticato in 11 soggetti (1 nei gruppi di trattamento con golimumab 50 mg e 10 nei gruppi di trattamento con golimumab 100 mg) con un'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up di 0,03 (0,00-0,15) e 0,13 (0,06-0,24) eventi rispettivamente per golimumab 50 mg e golimumab 100 mg e 0,00 (0,00-0,57) eventi per il placebo. La maggior parte dei linfomi si è verificata nello studio GO-AFTER nel quale sono stati arruolati pazienti esposti in precedenza a medicinali anti-TNF e con una durata più lunga e più refrattaria della malattia (vedere paragrafo 4.4).

#### Neoplasie maligne diverse dal linfoma

Nei periodi controllati degli studi pivotal e per approssimativamente 4 anni di follow-up, l'incidenza delle neoplasie maligne diverse da linfoma (escluso il tumore cutaneo non melanoma) è stata simile tra il gruppo di trattamento con golimumab e quello di controllo. Per approssimativamente 4 anni di follow-up, l'incidenza di neoplasie maligne diverse dal linfoma (escluso il tumore cutaneo non melanoma) è stata simile a quella della popolazione generale.

Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni il tumore cutaneo non melanoma è stato diagnosticato in 5 soggetti trattati con placebo, in 10 trattati con golimumab 50 mg e in 31 trattati con golimumab 100 mg con un'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up pari a 0,36 (0,26-0,49) per golimumab combinato e 0,87 (0,28-2,04) per il placebo.

Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni sono state diagnosticate neoplasie maligne oltre al melanoma, al tumore cutaneo non melanoma e al linfoma in 5 soggetti trattati con placebo, in 21 trattati con golimumab 50 mg e in 34 trattati con golimumab 100 mg con un'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up pari a 0,48 (0,36-0,62) per golimumab combinato e 0,87 (0,28-2,04) per il placebo (vedere paragrafo 4.4).

#### Casi segnalati negli studi clinici in presenza di asma

In uno studio clinico esplorativo, pazienti affetti da asma severa persistente hanno ricevuto una dose di carico di golimumab (150% della dose in trattamento assegnata) per via sottocutanea alla settimana 0, seguita da golimumab 200 mg, golimumab 100 mg o golimumab 50 mg ogni 4 settimane per via sottocutanea fino alla settimana 52. Sono state segnalate otto neoplasie maligne nel gruppo di trattamento con golimumab in associazione (n = 230) e nessuna nel gruppo di trattamento con placebo (n = 79). Il linfoma è stato segnalato in 1 paziente, il tumore cutaneo non melanoma in 2 pazienti e

altre neoplasie maligne in 5 pazienti. Non c'è stato alcun accorpamento specifico di alcun tipo di neoplasia maligna.

Nella fase dello studio controllata con placebo, l'incidenza (IC al 95%) di tutte le neoplasie maligne per 100 soggetti/anno di follow-up è stata di 3,19 (1,38-6,28) nel gruppo di trattamento con golimumab. In questo studio, l'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up in pazienti trattati con golimumab è stata di 0,40 (0,01-2,20) per il linfoma, 0,79 (0,10-2,86) per il tumore cutaneo non melanoma e 1,99 (0,64-4,63) per le altre neoplasie maligne. Per i soggetti trattati con placebo, l'incidenza (IC al 95%) di queste neoplasie maligne per 100 soggetti/anno di follow-up è stata di 0,00 (0,00-2,94). Non è noto il significato di questi risultati.

#### *Eventi neurologici*

Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni, è stata osservata una maggiore incidenza di demielinizzazione in pazienti trattati con 100 mg di golimumab rispetto ai pazienti trattati con 50 mg di golimumab (vedere paragrafo 4.4).

#### *Aumenti degli enzimi epatici*

Nei periodi controllati degli studi pivotal su AR e AP, sono stati osservati lievi aumenti di ALT (> 1 e < 3 volte il limite superiore della norma (*upper limit of normal*, ULN)) in percentuali simili nei pazienti trattati con golimumab e in quelli di controllo negli studi su AR e AP (da 22,1% a 27,4% di pazienti); negli studi sulla SA e sulla SpA assiale nr, lievi aumenti di ALT sono stati osservati maggiormente nei pazienti trattati con golimumab (26,9%) rispetto a quelli di controllo (10,6%). Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su AR e AP, con un follow-up mediano di approssimativamente 5 anni, l'incidenza dei lievi aumenti di ALT era simile per i pazienti trattati con golimumab e quelli di controllo negli studi su AR e AP. Nel periodo controllato degli studi pivotal sulla CU di induzione con golimumab, lievi aumenti di ALT (> 1 e < 3 volte il ULN) sono stati osservati in percentuali simili nei pazienti trattati con golimumab e in quelli di controllo (rispettivamente da 8,0% a 6,9%). Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su CU con un follow-up mediano di approssimativamente 2 anni, la percentuale di pazienti con lievi aumenti di ALT è stata del 24,7% nei pazienti che ricevevano golimumab durante il periodo di mantenimento dello studio sulla CU.

Nel periodo controllato degli studi pivotal sull'AR e sulla SA, gli aumenti di ALT  $\geq 5$  volte l'ULN sono stati non comuni e sono stati osservati in un numero di pazienti trattati con golimumab maggiore (da 0,4% a 0,9%) rispetto ai pazienti di controllo (0,0%). Questa tendenza non è stata osservata nella popolazione con AP. Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su AR, AP e SA con un follow-up mediano di 5 anni, l'incidenza degli aumenti di ALT  $\geq 5$  volte l'ULN era simile sia per i pazienti trattati con golimumab, sia per i pazienti di controllo. In generale, questi aumenti sono stati asintomatici e le anomalie sono diminuite o si sono risolte con la continuazione o l'interruzione di golimumab o con la modifica dei medicinali concomitanti. Non sono stati riportati casi nei periodi controllati e non controllati dello studio sulla SpA assiale nr (fino a 1 anno). Nei periodi controllati degli studi pivotal sulla CU, di induzione con golimumab, aumenti di ALT  $\geq 5 \times$  ULN sono stati osservati in percentuali simili nei pazienti trattati con golimumab e nei pazienti trattati con placebo (rispettivamente da 0,3% a 1,0%). Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su CU con un follow-up mediano di approssimativamente 2 anni, la percentuale di pazienti con aumenti di ALT  $\geq 5 \times$  ULN è stata dello 0,8% nei pazienti che ricevevano golimumab durante il periodo di mantenimento dello studio sulla CU.

Negli studi pivotal su AR, AP, SA e SpA assiale nr, un paziente in uno studio sulla AR con anomalie epatiche preesistenti e medicinali con fattore di confondimento, trattato con golimumab, ha sviluppato epatite letale non infettiva con ittero. Il ruolo di golimumab come fattore contribuente o di aggravamento non può essere escluso.

#### *Reazioni al sito di iniezione*

Nei periodi controllati degli studi pivotal sono state osservate reazioni al sito di iniezione nel 5,4% dei pazienti trattati con golimumab, rispetto al 2,0% dei pazienti di controllo. La presenza di anticorpi contro golimumab può aumentare il rischio di reazioni al sito di iniezione. La maggior parte delle

reazioni al sito di iniezione è stata lieve e moderata e la maggior parte delle manifestazioni frequenti era rappresentata da eritema al sito di iniezione. Le reazioni al sito di iniezione generalmente non richiedono la sospensione del trattamento con il medicinale.

Negli studi controllati di Fase IIb e/o III su AR, AP, SA, SpA assiale nr, asma severa persistente e negli studi di Fase II/III sulla CU, nessun paziente trattato con golimumab ha sviluppato reazioni anafilattiche.

#### *Anticorpi autoimmuni*

Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con 1 anno di follow-up, il 3,5% dei pazienti trattati con golimumab e il 2,3% dei pazienti di controllo avevano una positività recente agli ANA (a titolazioni di 1:160 o superiori). La frequenza degli anticorpi anti-dsDNA a 1 anno di follow-up nei pazienti anti-dsDNA negativi al basale era l'1,1%.

#### *Popolazione pediatrica*

##### *Artrite idiopatica giovanile poliarticolare*

La sicurezza di golimumab è stata studiata in uno studio di Fase III su 173 pazienti con AIGp da 2 a 17 anni di età. Il follow-up medio è stato di circa due anni. In questo studio, il tipo e la frequenza degli eventi avversi riportati sono stati generalmente simili a quelli visti in studi negli adulti con AR.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

In uno studio clinico sono state somministrate dosi singole fino a 10 mg/kg per via endovenosa, senza alcuna tossicità dose-limitante. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per individuare i segni e i sintomi degli eventi avversi e di istituire immediatamente un trattamento sintomatico appropriato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ), codice ATC: L04AB06

#### Meccanismo d'azione

Golimumab è un anticorpo monoclonale umano che forma complessi stabili ad elevata affinità sia per la forma solubile, sia per quella transmembrana bioattiva del TNF- $\alpha$  umano, impedendo il legame del TNF- $\alpha$  ai suoi recettori.

#### Effetti farmacodinamici

Il legame di golimumab al TNF umano ha mostrato di inibire l'espressione sulla superficie cellulare, indotta dal TNF- $\alpha$ , delle molecole di adesione, selettina E, molecola di adesione alle cellule vascolari di tipo 1 (*vascular cell adhesion molecule*, VCAM) e molecola di adesione intracellulare di tipo 1 (*intercellular adhesion molecule*, ICAM) da parte delle cellule endoteliali umane. *In vitro*, anche la secrezione, indotta dal TNF, di interleuchina (IL)-6, IL-8 e fattore stimolante la crescita delle colonie granulocitarie e macrofagiche (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF) da parte delle cellule endoteliali umane, è stata inibita da golimumab.

Un miglioramento dei livelli di proteina C-reattiva (PCR) è stato osservato rispetto ai gruppi trattati con placebo e, il trattamento con Simponi ha generato riduzioni significative dei livelli sierici rispetto



al basale di IL-6, ICAM-1, metallo proteinasi della matrice 3 (MMP) e fattore di crescita vascolare endoteliale (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), rispetto al trattamento di controllo. Inoltre, nei pazienti con AR e SA i livelli di TNF- $\alpha$  si sono abbassati e nei pazienti con AP i livelli di IL-8 sono diminuiti. Queste variazioni sono state osservate nella prima valutazione (settimana 4) dopo la somministrazione iniziale di Simponi e sono generalmente durate fino alla settimana 24.

## Efficacia clinica

### *Artrite reumatoide*

L'efficacia di Simponi è stata dimostrata in tre studi clinici multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in più di 1500 pazienti di età  $\geq$  18 anni, con AR in fase attiva da moderata a severa, diagnosticata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) per almeno un periodo di 3 mesi prima dello screening. I pazienti dovevano presentare almeno 4 articolazioni tumefatte e 4 articolazioni dolenti. Simponi o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane.

GO-FORWARD ha valutato 444 pazienti con AR in fase attiva, nonostante una dose stabile di almeno 15 mg/settimana di MTX e che non erano stati trattati in precedenza con alcun medicinale anti-TNF. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX o Simponi 100 mg + placebo. Dopo la settimana 24, i pazienti che ricevevano placebo + MTX venivano assegnati a Simponi 50 mg + MTX. Alla settimana 52 i pazienti entravano in uno studio in aperto con estensione nel lungo termine.

GO-AFTER ha valutato 445 pazienti trattati in precedenza con uno o più medicinali anti-TNF, adalimumab, etanercept, o infliximab. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo, Simponi 50 mg, o Simponi 100 mg. Durante lo studio, i pazienti hanno potuto continuare la terapia concomitante di DMARD con MTX, sulfasalazina (SSZ), e/o idrossiclorochina (HCQ). Le motivazioni indicate per l'interruzione di precedenti terapie con anti-TNF sono state mancanza di efficacia (58%), intolleranza (13%), e/o motivi diversi da sicurezza o efficacia (29%, per lo più per ragioni finanziarie).

GO-BEFORE ha valutato 637 pazienti con AR in fase attiva, MTX-naïve e non trattati in precedenza con un medicinale anti-TNF. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX o Simponi 100 mg + placebo. Alla settimana 52, i pazienti entravano in uno studio in aperto con estensione a lungo termine nel quale i pazienti che ricevevano placebo + MTX e presentavano almeno 1 articolazione dolente o tumefatta venivano spostati al trattamento con Simponi 50 mg + MTX.

Nel GO-FORWARD gli endpoint (co)primari erano la percentuale di pazienti che ottenevano una risposta ACR 20 alla settimana 14 e il miglioramento dell'Health Assessment Questionnaire (HAQ) alla settimana 24 rispetto al basale. Nel GO-AFTER l'endpoint primario era la percentuale di pazienti che avevano ottenuto una risposta ACR 20 alla settimana 14. Nel GO-BEFORE, gli endpoint co-primari erano la percentuale di pazienti che avevano ottenuto una risposta ACR 50 alla settimana 24 e un cambiamento dal basale del punteggio Sharp modificato da van der Heijde (vdH-S) alla settimana 52. Oltre agli endpoint primari, sono state svolte valutazioni aggiuntive dell'impatto del trattamento con Simponi su segni e sintomi dell'artrite, risposta radiografica, funzionalità fisica e qualità di vita correlata allo stato di salute.

In linea generale, non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle valutazioni dell'efficacia fra i regimi posologici con Simponi 50 mg e 100 mg in associazione con MTX, fino alla settimana 104 nel GO-FORWARD e nel GO-BEFORE e fino alla settimana 24 nel GO-AFTER. In ognuno degli studi sulla AR secondo il disegno dello studio, i pazienti nell'estensione a lungo termine potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi di Simponi 50 mg e 100 mg a discrezione del medico dello studio.

### Segni e sintomi

I principali risultati relativi ai criteri ACR per la dose di Simponi da 50 mg alle settimane 14, 24 e 52 per gli studi GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE sono mostrati nella Tabella 2 e sono descritti qui di seguito. Le risposte sono state osservate nella prima valutazione (settimana 4), dopo la somministrazione iniziale di Simponi.

Nello studio GO-FORWARD, tra gli 89 soggetti randomizzati a Simponi 50 mg + MTX, 48 risultavano essere ancora in trattamento alla settimana 104. Tra questi, 40, 33 e 24 pazienti avevano rispettivamente una risposta ACR 20/50/70 alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, sono state osservate percentuali di risposta ACR 20/50/70 simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Nello studio GO-AFTER, la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta ACR 20, è stata maggiore fra i pazienti in terapia con Simponi rispetto a quelli trattati con placebo, a prescindere dal motivo segnalato per l'interruzione di una o più terapie anti-TNF.

**Tabella 2**  
**Principali risultati di efficacia delle parti controllate degli studi GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE**

	GO-FORWARD AR in fase attiva nonostante MTX		GO-AFTER AR in fase attiva, trattata in precedenza con uno o più medicinali anti-TNF		GO-BEFORE AR in fase attiva, MTX Naïve	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n <sup>a</sup>	133	89	150	147	160	159
<b>% di pazienti che hanno risposto</b>						
<b>ACR 20</b>						
Settimana 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Settimana 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Settimana 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
<b>ACR 50</b>						
Settimana 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Settimana 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Settimana 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
<b>ACR 70</b>						
Settimana 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Settimana 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Settimana 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

<sup>a</sup> n corrisponde ai pazienti randomizzati; il numero effettivo di pazienti valutabili per ciascun endpoint può variare per timepoint.

\* p ≤ 0,001

NA: Non Applicabile

Nello studio GO-BEFORE l'analisi primaria nei pazienti con artrite reumatoide da moderata a severa (gruppi in combinazione con Simponi 50 e 100 mg + MTX vs MTX da solo per ACR 50) non è risultata statisticamente significativa alla settimana 24 (p = 0,053). Alla settimana 52 in tutta la popolazione, la percentuale di pazienti nel gruppo Simponi 50 mg + MTX che ha ottenuto una risposta ACR era generalmente più alta ma non significativamente diversa quando confrontata con MTX da solo (vedere Tabella 2). Sono state condotte analisi aggiuntive nei sottogruppi rappresentativi della popolazione indicata di pazienti con AR severa, attiva e progressiva. Un effetto generalmente

superiore è stato dimostrato con Simponi 50 mg + MTX versus MTX da solo nella popolazione indicata in confronto con la popolazione totale.

Negli studi GO-FORWARD e GO-AFTER, sono state osservate risposte statisticamente e clinicamente significative nella scala DAS28 (Disease Activity Scale) in ogni fase pre-specificata, alla settimana 14 e alla settimana 24 ( $p \leq 0,001$ ). Tra i pazienti che rimanevano in trattamento con Simponi, randomizzati all'inizio dello studio, le risposte DAS28 venivano mantenute fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, le risposte DAS28 sono state simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Nello studio GO-BEFORE è stata valutata la risposta clinica maggiore, definita come mantenimento di una risposta ACR 70 su un periodo continuativo di 6 mesi. Alla settimana 52, il 15% dei pazienti del gruppo Simponi 50 mg + MTX raggiungeva una risposta clinica superiore rispetto al 7% dei pazienti del gruppo placebo + MTX ( $p = 0,018$ ). Tra i 159 soggetti randomizzati a Simponi 50 mg + MTX, 96 erano ancora in trattamento alla settimana 104. Tra questi 85, 66 e 53 pazienti hanno avuto rispettivamente una risposta ACR 20/50/70 alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, sono state osservate percentuali di risposta ACR 20/50/70 simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

#### Risposta radiografica

Nello studio GO-BEFORE le variazioni rispetto al basale nel punteggio vdH-S, un punteggio composito del danno strutturale che misura radiograficamente il numero e la dimensione delle erosioni articolari e il grado di riduzione dello spazio articolare nelle mani/polsi e piedi, è stato usato per valutare il grado di danno strutturale. I principali risultati per Simponi alla dose di 50 mg alla settimana 52 sono presentati nella Tabella 3.

Il numero dei pazienti con nessuna nuova erosione o modifica dal basale nel punteggio totale vdH-S  $\leq 0$  era significativamente più alto nel gruppo in trattamento con Simponi rispetto al gruppo di controllo ( $p = 0,003$ ). Gli effetti radiografici osservati alla settimana 52 si sono mantenuti fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, gli effetti radiografici sono stati simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

**Tabella 3**  
**Media (DS) delle modifiche radiografiche dal basale alla settimana 52 nel punteggio vdH-S totale in tutta la popolazione dello studio GO-BEFORE**

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n <sup>a</sup>	<b>160</b>	<b>159</b>
<b>Punteggio Totale</b>		
Basale	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Modifiche dal basale	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
<b>Punteggio di erosione</b>		
Basale	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Modifiche dal basale	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
<b>Punteggio JSN</b>		
Basale	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Modifiche dal basale	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

<sup>a</sup> n corrisponde ai pazienti randomizzati

\*  $p = 0,015$

\*\*  $p = 0,044$

#### Funzionalità fisica e qualità di vita correlata allo stato di salute

La funzionalità fisica e l'invalidità sono state valutate come endpoint separato negli studi GO-FORWARD e GO-AFTER, usando l'indice d'invalidità dell'HAQ DI. In questi studi, alla settimana 24, Simponi ha mostrato un miglioramento dell'HAQ DI clinicamente e statisticamente significativo, rispetto al basale, se paragonato al gruppo di controllo. Tra i pazienti che rimanevano in trattamento con Simponi, randomizzati all'inizio dello studio, il miglioramento dell'HAQ DI è stato

mantenuto fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, il miglioramento dell'HAQ DI è stato simile dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Nello studio GO-FORWARD sono stati evidenziati miglioramenti clinicamente e statisticamente significativi nella qualità di vita correlata allo stato di salute, in base alla misurazione del punteggio della componente fisica di SF-36 nei pazienti trattati con Simponi versus placebo alla settimana 24. Tra i pazienti che rimanevano in trattamento con Simponi, randomizzati all'inizio dello studio, il miglioramento di SF-36 è stato mantenuto fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, il miglioramento della componente fisica di SF-36 è stato simile dalla settimana 104 fino alla settimana 256. Negli studi GO-FORWARD e GO-AFTER, sono stati osservati miglioramenti statisticamente significativi nell'affaticamento, secondo la scala FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue).

#### *Artrite psoriasica*

L'efficacia e la sicurezza di Simponi sono state valutate in uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (GO-REVEAL), condotto in 405 pazienti adulti con AP in fase attiva ( $\geq 3$  articolazioni tumefatte e  $\geq 3$  articolazioni dolenti), nonostante la terapia con antinfiammatori non steroidei (FANS) o DMARD. I pazienti di questo studio avevano una diagnosi di AP da almeno 6 mesi e almeno una lieve psoriasi. Sono stati arruolati i pazienti con ciascun sottotipo di artrite psoriasica, compresa artrite poliarticolare senza noduli reumatoidi (43%), artrite periferica asimmetrica (30%), artrite delle articolazioni interfalangee distali (DIP) (15%), spondilite con artrite periferica (11%) e artrite mutilante (1%). Non è stato consentito alcun trattamento precedente con un medicinale anti-TNF. Simponi o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo, Simponi 50 mg, o Simponi 100 mg. Dopo la settimana 24, i pazienti che ricevevano placebo venivano assegnati a Simponi 50 mg. Alla settimana 52 i pazienti entravano in uno studio di estensione in aperto a lungo termine.

Il 48% circa dei pazienti ha continuato la somministrazione di dosi stabili di metotrexato ( $\leq 25$  mg/settimana). Gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta ACR 20 alla settimana 14 e la variazione rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato per l'AP alla settimana 24.

In generale, non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle misure dell'efficacia fra i regimi di dosaggio con Simponi 50 mg e 100 mg fino alla settimana 104. Secondo il disegno dello studio, i pazienti nell'estensione a lungo termine potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi di Simponi 50 mg e 100 mg a discrezione del medico dello studio.

#### Segni e sintomi

I principali risultati per la dose da 50 mg alle settimane 14 e 24 sono mostrati nella Tabella 4 e sono descritti qui di seguito.

**Tabella 4**  
**Principali risultati di efficacia dello studio GO-REVEAL**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	113	146
<b>% di pazienti che hanno risposto</b>		
<b>ACR 20</b>		
Settimana 14	<b>9%</b>	<b>51%</b>
Settimana 24	12%	52%
<b>ACR 50</b>		
Settimana 14	2%	30%
Settimana 24	4%	32%
<b>ACR 70</b>		
Settimana 14	1%	12%
Settimana 24	1%	19%

PASI <sup>b</sup> 75 <sup>c</sup>		
Settimana 14	3%	40%
Settimana 24	1%	56%

\*  $p < 0,05$  per tutti i confronti;

<sup>a</sup> n corrisponde ai pazienti randomizzati; il numero effettivo di pazienti valutabili per ciascun endpoint può variare per timepoint

<sup>b</sup> Psoriasis Area and Severity Index

<sup>c</sup> Sulla base del sottogruppo di pazienti con un coinvolgimento dell'area della superficie corporea (BSA)  $\geq 3\%$  al basale, 79 pazienti (69,9%) nel gruppo di trattamento con placebo e 109 (74,3%) in quello con Simponi 50 mg.

Le risposte sono state osservate alla prima valutazione (settimana 4), dopo la somministrazione iniziale di Simponi. Sono state riscontrate risposte ACR 20 simili alla settimana 14 nei pazienti con artrite poliarticolare in assenza di noduli reumatoidi e sottotipi di AP, artrite periferica asimmetrica. Il numero di pazienti con altri sottotipi di AP era troppo esiguo per consentire una valutazione significativa. Le risposte osservate nei gruppi di trattamento con Simponi erano simili nei pazienti trattati o meno con MTX concomitante. Tra i 146 pazienti randomizzati a Simponi 50 mg, 70 risultavano essere ancora in trattamento alla settimana 104. Tra questi 70 pazienti, 64, 46 e 31 pazienti avevano rispettivamente una risposta ACR 20/50/70. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, sono state osservate percentuali di risposta ACR 20/50/70 simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Sono state anche osservate risposte statisticamente significative nel DAS28 alle settimane 14 e 24 ( $p < 0,05$ ).

Alla settimana 24, nei pazienti trattati con Simponi, sono stati osservati miglioramenti nei parametri dell'attività periferica tipica dell'artrite psoriasica (ad es., numero di articolazioni tumefatte, numero di articolazioni dolenti, dattilite e entesite). Il trattamento con Simponi ha determinato un miglioramento significativo della funzionalità fisica, valutata dall'HAQ DI e a miglioramenti significativi della qualità di vita correlata allo stato di salute, in base ai punteggi riassuntivi delle componenti fisiche e mentali del SF-36. Tra i pazienti rimasti in trattamento con Simponi, al quale erano stati randomizzati all'inizio dello studio, le risposte DAS28 e HAQ DI venivano mantenute fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, le risposte DAS28 e HAQ DI sono state simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

#### Risposta radiografica

Il danno strutturale di mani e piedi è stato radiologicamente valutato attraverso la variazione rispetto al basale del punteggio vdH-S, modificato per l'AP con l'aggiunta delle articolazioni interfalangee distali (DIP) della mano.

Il trattamento con Simponi 50 mg riduce il tasso di progressione del danno articolare periferico in confronto al trattamento con placebo alla settimana 24 misurata come variazione rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato (la media  $\pm$  punteggio DS era  $0,27 \pm 1,3$  nel gruppo placebo confrontato con  $-0,16 \pm 1,3$  nel gruppo di Simponi;  $p = 0,011$ ). Dei 146 pazienti che sono stati randomizzati a Simponi 50 mg, i dati dei raggi X alla settimana 52 erano disponibili per 126 pazienti, di questi il 77% non mostrava alcuna progressione rispetto al basale. Alla settimana 104, i dati dei raggi X erano disponibili per 114 pazienti e il 77% non mostrava alcuna progressione rispetto al basale. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, percentuali simili di pazienti non hanno mostrato alcuna progressione rispetto al basale dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

#### Spondiloartrite assiale

##### Spondilite anchilosante

L'efficacia e la sicurezza di Simponi sono state valutate in uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo (GO-RAISE), condotto in 356 pazienti adulti con spondilite anchilosante in fase attiva (definita come indice Bath dell'attività patologica della spondilite anchilosante (BASDAI)  $\geq 4$  e una VAS per dolore lombare totale  $\geq 4$  su una scala da 0 a 10 cm). I pazienti arruolati in questo studio avevano la patologia in fase attiva, nonostante la terapia attuale o precedente con FANS o DMARD e non erano stati trattati in precedenza con alcun medicinale

anti-TNF. Simponi o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo, Simponi 50 mg, o Simponi 100 mg e hanno potuto continuare la terapia concomitante di DMARD (MTX, SSZ e/o HCQ). L'endpoint primario è stato la percentuale di pazienti con risposta ASAS 20 (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) alla settimana 14. I dati di efficacia controllata con placebo sono stati raccolti e analizzati fino alla settimana 24.

I principali risultati per la dose da 50 mg sono mostrati nella Tabella 5 e sono descritti qui di seguito. In linea generale, non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle misure dell'efficacia fra i regimi posologici con Simponi 50 mg e 100 mg fino alla settimana 24. Secondo il disegno dello studio, i pazienti nell'estensione a lungo termine potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi di Simponi 50 mg e 100 mg a discrezione del medico dello studio.

**Tabella 5**  
**Principali risultati di efficacia dello studio GO-RAISE**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	78	138
<b>% di pazienti che hanno risposto</b>		
<b>ASAS 20</b>		
Settimana 14	<b>22%</b>	<b>59%</b>
Settimana 24	23%	56%
<b>ASAS 40</b>		
Settimana 14	15%	45%
Settimana 24	15%	44%
<b>ASAS 5/6</b>		
Settimana 14	8%	50%
Settimana 24	13%	49%

\*  $p \leq 0,001$  per tutti i confronti

<sup>a</sup> n corrisponde ai pazienti randomizzati; il numero effettivo di pazienti valutabili per ciascun endpoint può variare per timepoint

Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, la percentuale di pazienti con risposta ASAS 20 e ASAS 40 è stata simile dalla settimana 24 fino alla settimana 256.

Sono state osservate anche risposte statisticamente significative nel BASDAI 50, 70 e 90 ( $p \leq 0,017$ ) alle settimane 14 e 24. Sono stati riscontrati miglioramenti delle principali misurazioni dell'attività patologica alla prima valutazione (settimana 4) dopo la somministrazione iniziale di Simponi che sono stati mantenuti fino alla settimana 24. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, sono state osservate percentuali simili di variazione rispetto al basale nel BASDAI dalla settimana 24 fino alla settimana 256. È stata osservata un'efficacia costante nei pazienti a prescindere dall'uso di DMARD (MTX, sulfasalazina e/o idrossiclorochina), presenza dell'antigene HLA-B27 o livelli basali di PCR in base alla valutazione delle risposte ASAS 20 alla settimana 14.

Il trattamento con Simponi ha portato a miglioramenti significativi nella funzionalità fisica come valutato dai cambiamenti rispetto al basale in BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) alle settimane 14 e 24. Anche la qualità di vita correlata allo stato di salute, misurato dal punteggio della componente fisica SF-36, è stata migliorata significativamente alle settimane 14 e 24. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, i miglioramenti nella funzionalità fisica e nella qualità di vita correlata allo stato di salute sono stati simili dalla settimana 24 fino alla settimana 256.

GO-AHEAD

La sicurezza e l'efficacia di Simponi sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (GO-AHEAD) condotto su 197 pazienti adulti con SpA assiale nr severa in fase attiva (definiti come quei pazienti che soddisfacevano i criteri della classificazione ASAS per la diagnosi di spondiloartrite assiale ma che non soddisfacevano i criteri di New York modificati per la diagnosi di SA). I pazienti arruolati in questo studio avevano una malattia in fase attiva (definita in base ad un BASDAI  $\geq 4$  e ad una Scala Analogica Visiva (VAS) per il dolore dorsale complessivo  $\geq 4$ , ciascuna su di una scala da 0 a 10 cm) nonostante una terapia con FANS in corso o precedente e non erano stati precedentemente trattati con un qualsiasi medicinale biologico compresa la terapia anti-TNF. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con placebo o con Simponi 50 mg somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane. Alla settimana 16, i pazienti entravano in un periodo di trattamento in aperto nel quale tutti ricevevano Simponi 50 mg somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane fino alla settimana 48 con valutazioni di efficacia effettuate fino alla settimana 52 e follow-up di sicurezza fino alla settimana 60. Approssimativamente il 93% dei pazienti che avevano ricevuto Simponi all'inizio dell'estensione in aperto (settimana 16) rimanevano in trattamento fino alla fine dello studio (settimana 52). Le analisi sono state effettuate sia su tutta la popolazione trattata (AT, N = 197) che sulla popolazione con segni obiettivi di infiammazione (OSI, N = 158, come indicato da elevati livelli di PCR e/o dall'evidenza di sacroileite nella RMI effettuata al basale). I dati di efficacia controllati con placebo sono stati raccolti e analizzati fino alla settimana 16. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che otteneva una risposta ASAS 20 alla settimana 16. I principali risultati sono mostrati nella Tabella 6 e sono descritti di seguito.

**Tabella 6**  
**Principali risultati di efficacia dello studio GO-AHEAD alla settimana 16**

<b>Miglioramenti nei segni e nei sintomi</b>				
	Tutta la popolazione trattata (AT)		Popolazione con segni obiettivi di infiammazione (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>a</sup>	100	97	80	78
<b>% di pazienti che hanno risposto</b>				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS remissione parziale	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C <sup>b</sup> < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
<b>Inibizione dell'infiammazione nelle articolazioni sacro-iliache (SI) misurata con RMI</b>				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>c</sup>	87	74	69	61
Variazione media nel punteggio SPARCC <sup>d</sup> RMI dell'articolazione sacro-iliaca	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

<sup>a</sup> n corrisponde ai pazienti randomizzati e trattati

<sup>b</sup> Spondilite anchilosante punteggio di attività della malattia con proteina C reattiva (AT-Placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

<sup>c</sup> n corrisponde al numero di pazienti con dati di RMI al basale e alla settimana 16

<sup>d</sup> SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

\*\* p < 0,0001 per confronti Simponi vs placebo

\* p < 0,05 per confronti Simponi vs placebo

Miglioramenti statisticamente significativi nei segni e nei sintomi di SpA assiale nr severa in fase attiva sono stati dimostrati nei pazienti trattati con Simponi 50 mg rispetto al placebo alla settimana 16 (Tabella 6). Miglioramenti sono stati osservati alla prima valutazione (settimana 4) dopo la somministrazione iniziale di Simponi. Il punteggio SPARCC misurato con RMI ha mostrato riduzioni statisticamente significative dell'infiammazione nell'articolazione SI alla settimana 16 nei pazienti trattati con Simponi 50 mg rispetto al placebo (Tabella 6). Il dolore valutato tramite il dolore dorsale complessivo e il dolore dorsale notturno su scala VAS e l'attività della malattia misurata tramite ASDAS-C hanno mostrato anche un miglioramento statisticamente significativo dal basale alla settimana 16 nei pazienti trattati con Simponi 50 mg rispetto al placebo ( $p < 0,0001$ ).

Miglioramenti statisticamente significativi nella mobilità spinale valutata con il BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) e nella funzionalità fisica valutata con il BASFI sono stati dimostrati nei pazienti trattati con Simponi 50 mg rispetto ai pazienti trattati con placebo ( $p < 0,0001$ ). I pazienti trattati con Simponi hanno riportato in modo significativo più miglioramenti nella qualità di vita correlata allo stato di salute valutati tramite ASQoL, EQ-5D e componenti fisiche e mentali del SF-36 e hanno riportato in modo significativo più miglioramenti nella produttività valutati tramite maggiori riduzioni della compromissione complessiva della capacità di lavorare e della compromissione dello svolgimento delle attività quotidiane valutate tramite il questionario WPAI rispetto ai pazienti che ricevevano placebo.

Per tutti gli endpoint sopra descritti, risultati statisticamente significativi sono stati dimostrati anche nella popolazione OSI alla settimana 16.

In entrambe le popolazioni AT e OSI, i miglioramenti nei segni e sintomi, nella mobilità spinale, nella funzionalità fisica, nella qualità della vita e nella produttività osservati alla settimana 16 tra i pazienti trattati con Simponi 50 mg, persistevano in quei pazienti rimasti nello studio alla settimana 52.

## GO-BACK

La sicurezza e l'efficacia del proseguimento del trattamento con golimumab (frequenza di dosaggio completa o ridotta) rispetto all'interruzione del trattamento sono state valutate in pazienti adulti (18-45 anni di età) con SpA assiale nr in fase attiva che hanno dimostrato una remissione prolungata durante i 10 mesi di trattamento mensile in aperto con Simponi (GO-BACK). I pazienti eleggibili (che hanno raggiunto una risposta clinica entro il Mese 4 e uno stato della malattia inattivo ( $ASDAS < 1,3$ ) sia al Mese 7 che al Mese 10) entrati nella fase di interruzione in doppio cieco sono stati randomizzati al proseguimento del trattamento mensile con Simponi (regime di trattamento completo,  $N = 63$ ), al trattamento con Simponi ogni 2 mesi (regime di trattamento ridotto,  $N = 63$ ) o al trattamento mensile con placebo (interruzione del trattamento,  $N = 62$ ) per un massimo di circa 12 mesi.

L'endpoint primario di efficacia è stato la percentuale di pazienti senza una riacutizzazione dell'attività della malattia. I pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione, cioè avevano un ASDAS rilevato in 2 valutazioni consecutive in cui entrambe mostravano un punteggio assoluto pari a  $\geq 2,1$  o un aumento post-interruzione pari a  $\geq 1,1$  relativamente al Mese 10 (fine del periodo in aperto), hanno ripreso il trattamento mensile con Simponi in una fase di ritrattamento in aperto per caratterizzare la risposta clinica.

### *Risposta clinica dopo l'interruzione del trattamento in doppio cieco*

Tra i 188 pazienti con malattia inattiva che hanno ricevuto almeno una dose di trattamento in doppio cieco, una percentuale di pazienti significativamente maggiore ( $p < 0,001$ ) non ha manifestato una riacutizzazione della malattia proseguendo Simponi in trattamento completo (84,1 %), o in regimi di trattamento ridotto (68,3%) rispetto all'interruzione del trattamento (33,9 %) (Tabella 7).



**Tabella 7**  
**Analisi della percentuale di partecipanti senza una riacutizzazione<sup>a</sup>**  
**Analisi completa del set di popolazione (Periodo 2 – In doppio cieco)**

Trattamento	n/N	%	Differenza in % vs Placebo	
			Stimata (IC 95%) <sup>b</sup>	p-Value <sup>b</sup>
GLM s.c. QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM s.c. Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

Il set dell'analisi completa comprende tutti i partecipanti randomizzati che hanno raggiunto la malattia inattiva nel periodo 1 e che hanno ricevuto almeno una dose di trattamento in cieco dello studio.

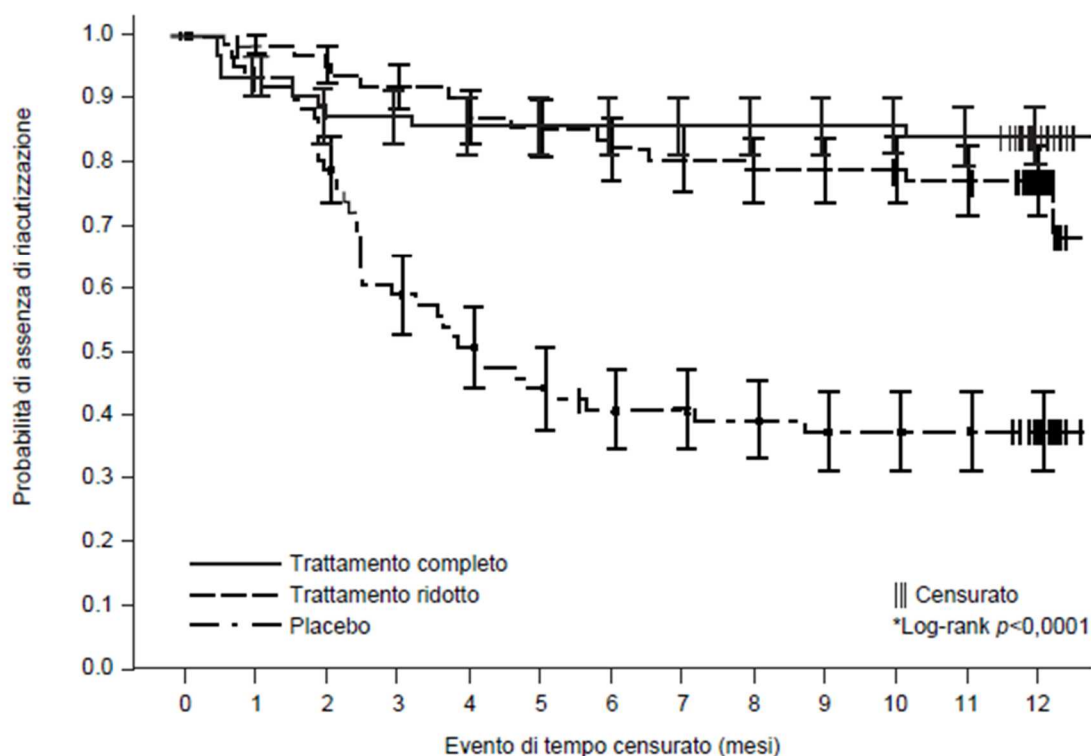
<sup>a</sup> Definito come ASDAS valutato in 2 visite consecutive che mostrano entrambe un punteggio assoluto pari a  $\geq 2,1$  o aumento post-interruzione pari a  $\geq 1,1$  relativamente al Mese 10 (Visita 23).

<sup>b</sup> Il tasso di errore di tipo I rispetto ai confronti tra trattamento multiplo (GLM s.c. QMT vs Placebo e GLM s.c. Q2MT vs Placebo) è stato controllato utilizzando una procedura di test sequenziale (step-down). Derivato sulla base del metodo di Miettinen e Nurminen stratificato con livello di PCR ( $> 6$  mg/L o  $\leq 6$  mg/L) come fattore di stratificazione. I partecipanti che hanno interrotto il periodo 2 prematuramente e prima di una "riacutizzazione" saranno conteggiati come aventi una "riacutizzazione".

N = Numero totale di partecipanti; n = numero di partecipanti senza una riacutizzazione; GLM = golimumab; s.c. = via sottocutanea, QMT = dosaggio mensile; Q2MT = dosaggio ogni 2 mesi.

La differenza di tempo alla prima riacutizzazione tra il gruppo di interruzione del trattamento e uno dei gruppi di trattamento con Simponi è mostrata nella Figura 1 (log-rank  $p < 0,0001$  per ciascun confronto). Nel gruppo placebo, le riacutizzazioni sono iniziate circa 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Simponi, con la maggior parte delle riacutizzazioni verificatesi entro 4 mesi dall'interruzione del trattamento (Figura 1).

**Figura 1: Analisi di Kaplan-Meier di tempo alla prima riacutizzazione**



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

\*Endpoint non aggiustato per molteplicità. Stratificato per livello di PCR (> 6 mg/L o ≤ 6 mg/L). La riacutizzazione è stata definita come ASDAS valutato in 2 visite consecutive che hanno mostrato entrambe un punteggio assoluto pari a ≥ 2,1 o un aumento post-interruzione di ≥ 1,1 rispetto al Mese 10 (Visita 23). I partecipanti che non hanno manifestato riacutizzazioni sono stati censurati al momento dell'interruzione o al Mese 13 del trattamento in doppio cieco del Periodo 2. L'inizio del periodo 2 rappresenta il Giorno 1 dell'analisi Kaplan-Meier per l'intero set di analisi.

#### *Risposta clinica al ritrattamento per una riacutizzazione della malattia*

La risposta clinica è stata definita come un miglioramento BASDAI  $\geq 2$  o  $\geq 50\%$  rispetto alla media dei 2 punteggi BASDAI consecutivi attribuiti alla riacutizzazione della malattia. Dei 53 partecipanti nel regime a dosaggio ridotto o nel regime di sospensione del trattamento che hanno avuto una riacutizzazione della malattia confermata, 51 (96,2%) hanno ottenuto una risposta clinica a Simponi entro i primi 3 mesi di ritrattamento, sebbene un numero inferiore di pazienti (71,7%) sia stato in grado di sostenerla per tutti i 3 mesi.

#### *Colite ulcerosa*

L'efficacia di Simponi è stata valutata in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo condotti in pazienti adulti.

Lo studio di induzione (PURSUIT-Induction) ha valutato pazienti con colite ulcerosa in fase attiva di grado da moderato a severo (punteggio Mayo da 6 a 12; subpunteggio endoscopico  $\geq 2$ ) che avevano una risposta inadeguata o che non avevano tollerato le terapie convenzionali o che erano corticosteroidi dipendenti. Nella porzione dello studio di conferma della dose, 761 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 400 mg di Simponi s.c. alla settimana 0 e 200 mg alla settimana 2, 200 mg di Simponi s.c. alla settimana 0 e 100 mg alla settimana 2 o placebo s.c. alle settimane 0 e 2. Era consentita la somministrazione concomitante di dosi stabili di aminosalicilati per via orale, corticosteroidi e/o agenti immunomodulatori. In questo studio è stata valutata l'efficacia di Simponi fino alla settimana 6.

I risultati dello studio di mantenimento (PURSUIT-Maintenance) si basavano sulla valutazione di 456 pazienti che avevano raggiunto una risposta clinica nella precedente induzione con Simponi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere Simponi 50 mg, Simponi 100 mg o placebo somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. Era consentita la somministrazione concomitante di dosi stabili di aminosalicilati per via orale e/o agenti immunomodulatori. I corticosteroidi dovevano essere gradatamente ridotti all'inizio dello studio di mantenimento. In questo studio è stata valutata l'efficacia di Simponi fino alla settimana 54. I pazienti che avevano completato lo studio di mantenimento fino alla settimana 54 hanno continuato il trattamento in uno studio di estensione, con efficacia valutata fino alla settimana 216. La valutazione dell'efficacia nello studio di estensione era basata sui cambiamenti nell'impiego dei corticosteroidi, sulla valutazione globale del medico (PGA) dell'attività della malattia e sul miglioramento della qualità della vita come misurato dal questionario sulla malattia infiammatoria dell'intestino (IBDQ).

**Tabella 8**  
**Principali risultati di efficacia degli studi PURSUIT - Induction e PURSUIT - Maintenance**

<b>PURSUIT-Induction</b>			
	<b>Placebo</b> N = 251	<b>Simponi 200/100 mg</b> N = 253	
<b>Percentuale di pazienti</b>			
Pazienti in risposta clinica alla settimana 6 <sup>a</sup>	30%	51%**	
Pazienti in remissione clinica alla settimana 6 <sup>b</sup>	6%	18%**	
Pazienti con guarigione della mucosa alla settimana 6 <sup>c</sup>	29%	42%*	
<b>PURSUIT-Maintenance</b>			
	<b>Placebo<sup>d</sup></b> N = 154	<b>Simponi 50 mg</b> N = 151	<b>Simponi 100 mg</b> N = 151
<b>Percentuale di pazienti</b>			
Mantenimento della risposta (Pazienti in risposta clinica fino alla settimana 54) <sup>e</sup>	31%	47%*	50%**
Remissione sostenuta (Pazienti in remissione clinica alle settimane 30 e 54) <sup>f</sup>	16%	23% <sup>g</sup>	28%*

N = numero di pazienti

\*\* p ≤ 0,001

\* p ≤ 0,01

<sup>a</sup> Definita come una riduzione rispetto al basale nel punteggio Mayo ≥ 30% e ≥ 3 punti, accompagnata da una riduzione del subpunteggio del sanguinamento rettale ≥ 1 o un subpunteggio del sanguinamento rettale di 0 o 1.

<sup>b</sup> Definita come punteggio Mayo ≤ 2 punti, con nessun subpunteggio individuale > 1

<sup>c</sup> Definita come 0 o 1 nel subpunteggio endoscopico del punteggio Mayo.

<sup>d</sup> Solo induzione con Simponi.

<sup>e</sup> I pazienti sono stati valutati per l'attività della CU con il punteggio parziale Mayo ogni 4 settimane (la perdita di risposta era confermata con l'endoscopia). Pertanto, un paziente che manteneva la risposta era in uno stato di risposta clinica continua ad ogni valutazione clinica fino alla settimana 54.

<sup>f</sup> Un paziente doveva essere in remissione alle settimane 30 e 54 (senza mostrare una perdita di risposta in qualsiasi punto temporale fino alla settimana 54) per ottenere una remissione sostenuta.

<sup>g</sup> In pazienti di peso inferiore a 80 kg, una percentuale maggiore di pazienti che ricevevano una terapia di mantenimento da 50 mg mostrava una remissione clinica sostenuta rispetto a quelli che ricevevano placebo.

Più pazienti trattati con Simponi mostravano una guarigione sostenuta della mucosa (pazienti con guarigione della mucosa alle settimane 30 e 54) nel gruppo 50 mg (42%, p nominale < 0,05) e nel gruppo 100 mg (42%, p < 0,005) rispetto ai pazienti del gruppo placebo (27%).

Tra il 54% dei pazienti (247/456) che avevano ricevuto una terapia concomitante con corticosteroidi all'inizio del PURSUIT-Maintenance, la percentuale dei pazienti che avevano mantenuto una risposta clinica fino alla settimana 54 e non avevano ricevuto terapia concomitante con corticosteroidi alla settimana 54 è stata maggiore nel gruppo 50 mg (38%, 30/78) e nel gruppo 100 mg (30%, 25/82) rispetto al gruppo placebo (21%, 18/87). La percentuale di pazienti che avevano eliminato

corticosteroidi entro la settimana 54 è stata maggiore nel gruppo 50 mg (41%, 32/78) e nel gruppo 100 mg (33%, 27/82) rispetto al gruppo placebo (22%, 19/87). Tra i pazienti che erano entrati nello studio di estensione, la percentuale dei soggetti che erano rimasti liberi da corticosteroidi era generalmente mantenuta fino alla settimana 216.

I pazienti che non hanno raggiunto una risposta clinica alla settimana 6 durante gli studi PURSUIT-Induction sono stati trattati con Simponi 100 mg ogni 4 settimane nello studio PURSUIT-Maintenance. Alla settimana 14, il 28% di questi pazienti ha raggiunto una risposta definita dal punteggio parziale Mayo (riduzione fino a  $\geq 3$  punti rispetto all'inizio dell'induzione). Alla settimana 54, i risultati clinici osservati in questi pazienti sono stati simili ai risultati clinici riportati nei pazienti che avevano raggiunto una risposta clinica alla settimana 6.

Alla settimana 6, Simponi ha migliorato in modo significativo la qualità di vita come misurato dalla variazione rispetto al basale in una misura specifica della malattia, IBDQ (questionario sulla malattia infiammatoria dell'intestino). Tra i pazienti che avevano ricevuto una terapia di mantenimento con Simponi, il miglioramento della qualità di vita come misurato dall'IBDQ è stato mantenuto fino alla settimana 54.

Approssimativamente il 63% dei pazienti che avevano ricevuto Simponi all'inizio dello studio di estensione (settimana 56), rimanevano in trattamento fino alla fine dello studio (ultima somministrazione di golimumab alla settimana 212).

#### Immunogenicità

Negli studi di Fase III su AR, AP e SA fino alla settimana 52, sono stati individuati anticorpi contro golimumab con il saggio immunoenzimatico (*enzyme immunoassay*, EIA) nel 5% (105/2 062) dei pazienti trattati con golimumab e dove testati, quasi tutti erano anticorpi neutralizzanti *in vitro*. Percentuali analoghe sono state evidenziate nelle indicazioni reumatologiche. La somministrazione concomitante di MTX ha determinato una percentuale di pazienti con anticorpi contro golimumab inferiore a quella dei pazienti che hanno ricevuto golimumab senza MTX (rispettivamente, il 3% circa [41/1 235] versus 8% [64/827]).

Nella SpA assiale nr, anticorpi contro golimumab sono stati riscontrati nel 7% (14/193) dei pazienti trattati con golimumab fino alla settimana 52 con il saggio EIA.

Negli studi di Fase II e III sulla CU fino alla settimana 54, sono stati individuati anticorpi contro golimumab con il saggio EIA nel 3% (26/946) dei pazienti trattati con golimumab. Il sessantotto per cento (21/31) dei pazienti anticorpo-positivi avevano anticorpi neutralizzanti *in vitro*. Il trattamento concomitante con immunomodulatori (azatioprina, 6-mercaptopurina e MTX) ha determinato una percentuale di pazienti con anticorpi contro golimumab inferiore rispetto a quella dei pazienti che avevano ricevuto golimumab senza immunomodulatori (rispettivamente, 1% (4/308) versus 3% (22/638)). Tra i pazienti che avevano continuato lo studio di estensione e che avevano campioni valutabili fino alla settimana 228, sono stati individuati anticorpi contro golimumab nel 4% (23/604) dei pazienti trattati con golimumab. L'ottantadue per cento (18/22) dei pazienti anticorpo-positivi avevano anticorpi neutralizzanti *in vitro*.

Un saggio EIA farmaco-tollerante è stato usato nello studio AIGp per l'individuazione di anticorpi contro golimumab. Considerata la maggiore sensibilità e il miglioramento della farmaco-tolleranza, ci si aspettava che una maggiore incidenza di anticorpi contro golimumab fosse rilevata con il saggio EIA farmaco-tollerante rispetto al saggio EIA. Nello studio AIGp di Fase III fino alla settimana 48, sono stati individuati anticorpi contro golimumab con il saggio EIA farmaco-tollerante nel 40% (69/172) dei bambini trattati con golimumab, di cui la maggioranza aveva un titolo inferiore a 1:1 000. Un effetto sulle concentrazioni sieriche di golimumab è stato visto a titoli  $> 1:100$ , mentre non è stato visto un effetto sull'efficacia fino a titoli  $> 1:1 000$ , anche se i numeri dei bambini con titoli  $> 1:1 000$  erano bassi (N = 8). Tra i bambini che sono risultati positivi agli anticorpi contro golimumab, il 39% (25/65) aveva anticorpi neutralizzanti. L'incidenza più alta di anticorpi con il saggio EIA farmaco-tollerante, considerando che erano principalmente anticorpi a basso titolo, non ha avuto un impatto

evidente sui livelli del farmaco, sull'efficacia e sulla sicurezza e pertanto non rappresenta alcun nuovo segnale di sicurezza.

La presenza di anticorpi contro golimumab può aumentare il rischio di reazioni al sito di iniezione (vedere paragrafo 4.4). Il numero esiguo di pazienti positivi agli anticorpi contro golimumab limita la capacità di trarre conclusioni definitive relativamente alla relazione fra anticorpi anti-golimumab e misure di efficacia o sicurezza clinica.

Poiché le analisi di immunogenicità sono specifiche per prodotto e saggio, il confronto delle percentuali di anticorpi con quelle di altri prodotti, non è appropriato.

#### Popolazione pediatrica

##### *Artrite idiopatica giovanile poliarticolare*

La sicurezza e l'efficacia di Simponi sono state valutate in uno studio con sospensione, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (GO-KIDS) in 173 bambini (da 2 a 17 anni di età) con AIGp attiva con almeno 5 articolazioni attive ed una risposta non adeguata a MTX. Sono stati inclusi nello studio bambini con AIG a decorso poliarticolare (poliartrite con fattore reumatoide positivo o negativo, oligoartrite estesa, artrite psoriasica giovanile o AIG sistemica senza sintomi sistemici in corso). Il numero mediano di articolazioni attive al basale era 12 e la PCR mediana era di 0,17 mg/dL.

La parte 1 dello studio prevedeva una fase in aperto di 16 settimane nella quale i 173 bambini arruolati hanno ricevuto Simponi 30 mg/m<sup>2</sup> (massimo 50 mg) per via sottocutanea ogni 4 settimane e MTX. I 154 bambini che avevano raggiunto una risposta ACR Ped 30, alla settimana 16, sono entrati nella parte 2 dello studio, la fase con sospensione randomizzata, e hanno ricevuto Simponi 30 mg/m<sup>2</sup> (massimo 50 mg) + MTX o placebo + MTX ogni 4 settimane. Dopo riacutizzazione della malattia, i bambini hanno ricevuto Simponi 30 mg/m<sup>2</sup> (massimo 50 mg) + MTX. Alla settimana 48, i bambini sono entrati in una fase di estensione a lungo termine.

I bambini in questo studio hanno mostrato risposte ACR Ped 30, 50, 70 e 90 dalla settimana 4.

Alla settimana 16, l'87% dei bambini erano responders ACR Ped 30 e il 79%, il 66% e il 36% dei bambini erano responders ACR Ped 50, ACR Ped 70 e ACR Ped 90, rispettivamente. Alla settimana 16, il 34% dei bambini aveva una malattia non attiva definita in base alla presenza di tutti i seguenti parametri: assenza di articolazioni con artrite attiva; assenza di febbre, eruzione cutanea, sierosite, splenomegalia, epatomegalia o linfadenopatia generalizzata attribuibili a AIG; assenza di uveite attiva; VES normale (< 20 mm/ora) o PCR normale (< 1,0 mg/dL); valutazione globale di attività della malattia da parte del medico (punteggio VAS ≤ 5 mm); durata della rigidità mattutina < 15 minuti.

Alla settimana 16, tutte le componenti ACR Ped hanno mostrato un miglioramento clinicamente rilevante rispetto al basale (vedere Tabella 9).

**Tabella 9**  
**Miglioramenti rispetto al basale nelle componenti ACR Ped alla settimana 16<sup>a</sup>**

	<b>Percentuale mediana di miglioramento</b>
	Simponi 30 mg/m <sup>2</sup> n <sup>b</sup> = 173
Valutazione globale della malattia da parte del medico (VAS <sup>c</sup> 0-10 cm)	88%
Valutazione globale del benessere generale da parte del soggetto/genitore (VAS 0-10 cm)	67%
Numero di articolazioni attive	92%
Numero di articolazioni con una limitata capacità di movimenti	80%
Funzionalità fisica in base al CHAQ <sup>d</sup>	50%
VES (mm/h) <sup>e</sup>	33%

- 
- <sup>a</sup> basale = settimana 0
  - <sup>b</sup> “n” riflette i pazienti arruolati
  - <sup>c</sup> VAS: Scala Analogica Visiva
  - <sup>d</sup> CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire
  - <sup>e</sup> VES (mm/h): velocità di eritrosedimentazione (millimetri per ora)

L'endpoint primario dello studio, la percentuale di bambini che erano responder ACR Ped 30 alla settimana 16 e che non avevano presentato una riacutizzazione tra la settimana 16 e la settimana 48, non è stato raggiunto. La maggior parte dei bambini non aveva presentato una riacutizzazione tra la settimana 16 e la settimana 48 (59% nel gruppo Simponi + MTX e 53% nel gruppo placebo + MTX, rispettivamente;  $p = 0,41$ ).

Un'analisi per sottogruppo pre-specificata dell'endpoint primario in base ai valori di PCR al basale ( $\geq 1$  mg/dL vs  $< 1$  mg/dL) ha dimostrato tassi più elevati di riacutizzazione nei pazienti trattati con placebo + MTX rispetto ai pazienti trattati con Simponi + MTX tra i soggetti con valori di PCR al basale  $\geq 1$  mg/dL (87% vs 40%  $p = 0,0068$ ).

Alla settimana 48, il 53% e il 55% dei bambini nel gruppo Simponi + MTX e nel gruppo placebo + MTX, rispettivamente, erano responder ACR Ped 30 e il 40% e il 28% dei bambini nel gruppo Simponi + MTX e nel gruppo placebo + MTX, rispettivamente, hanno ottenuto una malattia non attiva.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Simponi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la colite ulcerosa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

Dopo un'unica somministrazione di golimumab per via sottocutanea a soggetti sani o a pazienti con AR, il tempo medio per raggiungere le concentrazioni sieriche massime ( $T_{max}$ ) variava fra 2 e 6 giorni. Un'iniezione sottocutanea di golimumab da 50 mg in soggetti sani ha prodotto una concentrazione sierica massima ( $C_{max}$ ) media  $\pm$  deviazione standard di  $3,1 \pm 1,4$   $\mu\text{g/mL}$ .

Dopo un'unica iniezione sottocutanea da 100 mg, l'assorbimento di golimumab era simile nella parte superiore del braccio, nell'addome e nella coscia, con una biodisponibilità media assoluta del 51%. Poiché golimumab ha evidenziato parametri farmacocinetici quasi proporzionali alla dose dopo una somministrazione per via sottocutanea, si prevede che la biodisponibilità assoluta di una dose di golimumab da 50 mg o da 200 mg sia analoga.

### *Distribuzione*

Dopo un'unica somministrazione e.v., il volume medio di distribuzione era di  $115 \pm 19$  mL/kg.

### *Eliminazione*

La clearance sistemica di golimumab è stata stimata essere di  $6,9 \pm 2,0$  mL/die/kg. Il valore dell'emivita terminale è stato stimato essere di circa  $12 \pm 3$  giorni nei soggetti sani e presentava valori analoghi nei pazienti con AR, AP, SA o CU.

Quando è stata somministrata per via sottocutanea una dose di golimumab da 50 mg in pazienti con AR, AP o SA ogni 4 settimane, le concentrazioni sieriche hanno raggiunto lo steady state entro la settimana 12. Con l'uso concomitante di MTX, il trattamento con golimumab da 50 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane ha prodotto una concentrazione sierica minima media ( $\pm$  deviazione standard) allo stato stazionario di circa  $0,6 \pm 0,4$   $\mu\text{g/mL}$  nei pazienti con AR in fase attiva, nonostante la terapia con MTX, di circa  $0,5 \pm 0,4$   $\mu\text{g/mL}$  nei pazienti con AP attiva, e di circa  $0,8 \pm 0,4$   $\mu\text{g/mL}$  nei pazienti con SA. Concentrazioni sieriche medie di valle di golimumab allo steady state in pazienti con

SpA assiale nr sono state simili a quelle osservate in pazienti con SA dopo somministrazione sottocutanea di 50 mg di golimumab ogni 4 settimane.

I pazienti con AR, AP o SA, che non hanno ricevuto MTX in concomitanza, avevano concentrazioni minime di golimumab allo stato stazionario più basse di circa il 30% rispetto a quelle dei pazienti che hanno ricevuto golimumab con MTX. In un limitato numero di pazienti con AR trattati con golimumab per via sottocutanea per un periodo superiore a 6 mesi, l'uso concomitante di MTX ha ridotto la clearance apparente di golimumab di circa il 36%. Tuttavia, le analisi farmacocinetiche della popolazione indicano che l'uso concomitante di FANS, corticosteroidi per via orale o sulfasalazina non ha influenzato la clearance apparente di golimumab.

A seguito di dosi di induzione da 200 mg e 100 mg di golimumab rispettivamente alla settimana 0 e 2, e successivamente dosi di mantenimento da 50 mg o 100 mg di golimumab per via sottocutanea ogni 4 settimane in pazienti con CU, le concentrazioni sieriche di golimumab hanno raggiunto lo steady state approssimativamente 14 settimane dopo l'inizio della terapia. Il trattamento con 50 mg o 100 mg di golimumab per via sottocutanea ogni 4 settimane durante il mantenimento ha dato luogo ad una concentrazione sierica media di valle allo steady state di circa  $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/mL}$  e  $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/mL}$ , rispettivamente.

In pazienti con CU trattati con 50 mg o 100 mg di golimumab per via sottocutanea ogni 4 settimane, l'uso concomitante di immunomodulatori non ha avuto un effetto sostanziale sui livelli di valle di golimumab allo stato stazionario.

I pazienti che hanno sviluppato anticorpi contro golimumab generalmente hanno avuto basse concentrazioni sieriche di valle di golimumab allo steady state (vedere paragrafo 5.1).

#### *Linearità*

Golimumab, in pazienti con AR, ha mostrato parametri farmacocinetici approssimativamente proporzionali alla dose nel range di dosaggio di 0,1 – 10,0 mg/kg dopo un'unica dose endovenosa. A seguito di una dose singola s.c. in soggetti sani, parametri farmacocinetici approssimativamente proporzionali alla dose sono stati osservati anche nel range di dose compreso tra 50 mg e 400 mg.

#### *Effetto del peso sulla farmacocinetica*

Vi è una tendenza verso una clearance apparente di golimumab più elevata con l'aumento del peso (vedere paragrafo 4.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di golimumab è stata determinata in 173 bambini con AIGp di età compresa tra 2 e 17 anni. Nello studio AIGp, i bambini trattati con golimumab  $30 \text{ mg/m}^2$  (massimo 50 mg) per via sottocutanea ogni 4 settimane avevano concentrazioni mediane di valle di golimumab allo stato stazionario che erano simili tra i differenti gruppi di età e che erano anche simili o lievemente più alte di quelle viste in pazienti adulti con AR trattati con 50 mg di golimumab ogni 4 settimane.

I modelli e le simulazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche di popolazione in bambini con AIGp hanno confermato la relazione tra esposizioni sieriche di golimumab ed efficacia clinica e confermano che il regime posologico di 50 mg di golimumab ogni 4 settimane nei bambini con AIGp di almeno 40 kg di peso permette di raggiungere esposizioni simili a quelle che hanno mostrato di essere efficaci negli adulti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

Non sono stati condotti studi di mutagenesi, fertilità animale, né studi di cancerogenesi a lungo termine con golimumab.

In uno studio sulla fertilità e sulla funzionalità riproduttiva generale del topo, utilizzando un anticorpo analogo che inibisce selettivamente l'attività funzionale del TNF $\alpha$  murino, il numero di femmine di topo gravide si era ridotto. Non è noto se questi risultati fossero dovuti agli effetti sui maschi e/o sulle femmine. In uno studio sulla tossicità in fase evolutiva, condotto nei topi dopo la somministrazione dello stesso anticorpo analogo e nelle scimmie cynomolgus impiegando golimumab, non c'è stata alcuna indicazione di tossicità materna, embriotossicità o teratogenicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sorbitolo (E 420)  
Istidina  
Istidina cloridrato monoidrato  
Polisorbato 80  
Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere la penna preriempita o la siringa preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.

Simponi può essere conservato a temperature fino a un massimo di 25 °C per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma senza superare la data di scadenza originaria stampata sulla scatola. La nuova data di scadenza deve essere scritta sulla scatola (fino a 30 giorni dalla data di rimozione dal frigorifero).

Una volta che Simponi è stato conservato a temperatura ambiente, non deve essere conservato nuovamente in frigorifero. Simponi deve essere eliminato se non utilizzato entro i 30 giorni di conservazione a temperatura ambiente.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### Simponi 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

0,5 mL di soluzione in una siringa preriempita (vetro di tipo 1) con un ago fisso (acciaio inossidabile) e un cappuccio per l'ago (gomma contenente lattice), in una penna preriempita. Simponi è disponibile in confezioni contenenti 1 penna preriempita e multiconfezioni contenenti 3 (3 confezioni da 1) penne preriempite.

#### Simponi 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,5 mL di soluzione in una siringa preriempita (vetro di tipo 1) con un ago fisso (acciaio inossidabile) e un cappuccio per l'ago (gomma contenente lattice). Simponi è disponibile in confezioni contenenti 1 siringa preriempita e multiconfezioni contenenti 3 (3 confezioni da 1) siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.



## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Simponi è fornito in una penna preriempita monouso chiamata SmartJect o in una siringa preriempita monouso. Ciascuna confezione è provvista di istruzioni per l'uso che descrivono completamente l'utilizzo della penna o della siringa. Una volta tolta la penna preriempita o la siringa preriempita dal frigorifero, occorre lasciare che raggiunga la temperatura ambiente attendendo per 30 minuti, prima di iniettare Simponi. La penna o la siringa non deve essere agitata.

La soluzione è da limpida a lievemente opalescente, da incolore a giallo chiaro e può contenere qualche piccola particella di proteina translucida o bianca. Questo aspetto non è insolito per soluzioni contenenti proteine. Simponi non deve essere usato se la soluzione ha un colore alterato, è torbida o contiene particelle estranee visibili.

Le istruzioni complete per la preparazione e la somministrazione di Simponi in una penna preriempita o in una siringa preriempita, vengono fornite nel foglio illustrativo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/546/001 1 penna preriempita  
EU/1/09/546/002 3 penne preriempite

EU/1/09/546/003 1 siringa preriempita  
EU/1/09/546/004 3 siringhe preriempite

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 1 ottobre 2009  
Data del rinnovo più recente: 19 giugno 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simponi 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.  
Simponi 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Simponi 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita da 1 mL contiene 100 mg di golimumab\*.

### Simponi 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita da 1 mL contiene 100 mg di golimumab\*.

\* Anticorpo monoclonale umano IgG1κ prodotto da una linea cellulare di ibridomi murini con tecnologia DNA ricombinante.

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni penna preriempita contiene: 41 mg di sorbitolo per una dose da 100 mg.

Ogni siringa preriempita contiene: 41 mg di sorbitolo per una dose da 100 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita (iniezione), SmartJect

Soluzione iniettabile in siringa preriempita (iniezione)

La soluzione è da limpida a lievemente opalescente, da incolore a giallo chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Artrite reumatoide (AR)

Simponi, in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per:

- il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva di grado da moderato a severo, in pazienti adulti, quando la risposta ai farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug), incluso MTX, sia stata inadeguata.
- il trattamento dell'artrite reumatoide severa, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX.

Simponi, in associazione con MTX, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno articolare misurato tramite raggi X e di migliorare la funzionalità fisica.

Per le informazioni riguardanti l'indicazione per l'artrite idiopatica giovanile poliarticolare, vedere l'RCP di Simponi 50 mg.

#### Artrite psoriasica (AP)

Simponi, singolarmente o in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva, negli adulti, qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti DMARD. Simponi ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno articolare periferico, misurato con i raggi X in pazienti con sottotipi di malattia poliarticolare simmetrica (vedere paragrafo 5.1) e di migliorare la funzionalità fisica.

### Spondiloartrite assiale

#### *Spondilite anchilosante (SA)*

Simponi è indicato per il trattamento della spondilite anchilosante severa in fase attiva, negli adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.

#### *Spondiloartrite assiale non radiografica (SpA assiale nr)*

Simponi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con spondiloartrite assiale severa non radiografica in fase attiva con segni obiettivi di infiammazione come indicato da elevati livelli di proteina C reattiva (PCR) e/o dall'evidenza nella risonanza magnetica per immagini (RMI), che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

### Colite ulcerosa (CU)

Simponi è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da medici specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica o della colite ulcerosa. Ai pazienti trattati con Simponi deve essere consegnata la Scheda di Promemoria per il Paziente.

### Posologia

#### *Artrite reumatoide*

Simponi 50 mg somministrato una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese.  
Simponi deve essere somministrato in concomitanza con MTX.

#### *Artrite psoriasica, spondilite anchilosante o spondiloartrite assiale non radiografica*

Simponi 50 mg somministrato una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese.

Per tutte le indicazioni sopra riportate, i dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12-14 settimane dall'inizio del trattamento (dopo 3-4 dosi). È necessario valutare se continuare la terapia nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico entro questo arco di tempo.

#### *Pazienti con peso corporeo superiore a 100 kg*

Per tutte le indicazioni sopra riportate, nei pazienti con AR, AP, SA o SpA assiale nr con un peso superiore ai 100 kg, che non raggiungono una risposta clinica adeguata dopo 3 o 4 dosi, può essere preso in considerazione un aumento della dose di golimumab fino a 100 mg una volta al mese, considerando l'aumentato rischio di alcune reazioni avverse gravi con la dose da 100 mg rispetto alla dose da 50 mg (vedere paragrafo 4.8). È necessario valutare se continuare la terapia nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico dopo aver ricevuto 3-4 dosi supplementari da 100 mg.

#### *Colite ulcerosa*

##### *Pazienti con peso corporeo inferiore a 80 kg*

Simponi somministrato come dose iniziale da 200 mg, seguita da 100 mg alla settimana 2. I pazienti che hanno risposto in modo adeguato devono ricevere 50 mg alla settimana 6 e successivamente ogni 4 settimane. I pazienti che non hanno risposto in modo adeguato possono trarre beneficio continuando la terapia con 100 mg alla settimana 6 e successivamente ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1).

##### *Pazienti con peso corporeo superiore o uguale a 80 kg*

Simponi somministrato come dose iniziale da 200 mg, seguita da 100 mg alla settimana 2, poi successivamente 100 mg ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Durante il trattamento di mantenimento, i corticosteroidi possono essere gradatamente ridotti in conformità con le linee guida di pratica clinica.

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12-14 settimane di trattamento (dopo 4 dosi). È necessario valutare se continuare la terapia nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico entro questo periodo di tempo.

#### Dose dimenticata

Se un paziente dimentica di iniettarsi Simponi nel giorno programmato, la dose dimenticata deve essere iniettata non appena il paziente se ne ricorda. I pazienti devono essere istruiti a non iniettarsi una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

La dose successiva deve essere somministrata in base alle seguenti istruzioni:

- se il ritardo di somministrazione della dose è inferiore a 2 settimane, il paziente deve iniettarsi la dose dimenticata e continuare a seguire il proprio programma originale.
- se il ritardo di somministrazione della dose è superiore a 2 settimane, il paziente deve iniettarsi la dose dimenticata e occorrerà definire un nuovo programma di somministrazione a partire dalla data di questa iniezione.

#### Popolazioni speciali

*Anziano* (≥ 65 anni)

Non è richiesto nessun aggiustamento della dose nell'anziano.

*Compromissione renale ed epatica*

Simponi non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla dose.

*Popolazione pediatrica*

Simponi 100 mg non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 18 anni.

#### Metodo di somministrazione

Simponi è per uso sottocutaneo. Dopo un'adeguata formazione sulla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti possono effettuare da soli la somministrazione se il loro medico stabilisce che ne sono in grado, con un appropriato controllo da parte del medico, se necessario. Ai pazienti deve essere spiegato di iniettare l'intera quantità di Simponi in conformità alle istruzioni complete per l'uso, fornite nel foglio illustrativo. Qualora sia richiesta la somministrazione di iniezioni multiple, le iniezioni devono essere somistrate in siti corporei diversi.

Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Tubercolosi (TB) in fase attiva o altre infezioni severe quali sepsi e infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza cardiaca da moderata a severa (Classe III/IV NYHA - New York Heart Association) (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei prodotti medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere registrati (o dichiarati) chiaramente nella cartella clinica del paziente.

##### Infezioni

Prima, durante e dopo il trattamento con golimumab, i pazienti devono essere strettamente monitorati per le infezioni, tra cui la tubercolosi. Poiché l'eliminazione di golimumab può richiedere fino a 5 mesi, il monitoraggio deve continuare durante questo periodo. L'ulteriore trattamento con golimumab non deve essere somministrato qualora un paziente sviluppi infezioni gravi o sepsi (vedere paragrafo 4.3).

Golimumab non deve essere somministrato a pazienti con infezione clinicamente importante, in fase attiva. È necessaria cautela se si considera di utilizzare golimumab in pazienti con infezione cronica o anamnesi di infezioni ricorrenti. I pazienti devono essere informati in modo appropriato dei potenziali fattori di rischio di infezione ed evitare l'esposizione a tali fattori.

I pazienti che assumono inibitori del TNF sono più soggetti a infezioni gravi.

In pazienti trattati con golimumab, sono state segnalate infezioni batteriche (incluse sepsi e polmonite), micobatteriche (inclusa TB), infezioni fungine invasive e infezioni opportunistiche, comprese quelle ad esito fatale. Alcune di queste infezioni gravi si sono sviluppate in pazienti in terapia immunosoppressiva concomitante che, oltre alla loro patologia di base, può predisporli alle infezioni. I pazienti che sviluppano una nuova infezione in corso di trattamento con golimumab devono essere attentamente monitorati e sottoporsi ad un'accurata valutazione diagnostica. La somministrazione di golimumab deve essere interrotta se un paziente sviluppa una nuova infezione grave o sepsi e deve essere iniziata un'appropriata terapia antimicrobica o antifungina fino a quando l'infezione non sia sotto controllo.

Per i pazienti che hanno vissuto o viaggiato in regioni dove le infezioni fungine invasive quali istoplasmosi, coccidioidomicosi o blastomicosi sono endemiche, i benefici e i rischi del trattamento con golimumab devono essere attentamente valutati prima di iniziare la terapia con golimumab. Nei pazienti ad alto rischio trattati con golimumab, deve essere sospettata un'infezione fungina invasiva se sviluppano una grave malattia sistemica. Se possibile, la diagnosi e la somministrazione di una terapia antifungina empirica in questi pazienti devono essere fatte consultando un medico esperto nella cura di pazienti con infezioni fungine invasive.

##### Tubercolosi

In pazienti trattati con golimumab sono stati riportati casi di tubercolosi. Va evidenziato che nella maggioranza di questi casi, si trattava di tubercolosi extrapolmonare, sia localizzata, sia diffusa.

Prima di iniziare il trattamento con golimumab, tutti i pazienti devono essere valutati per tubercolosi sia attiva, sia inattiva ("latente"). Questa valutazione deve includere una dettagliata anamnesi che comprenda una storia personale di tubercolosi o un possibile precedente contatto con una fonte di contagio di tubercolosi e precedenti e/o concomitanti terapie immunosoppressive. In tutti i pazienti devono essere effettuati appropriati test diagnostici, quali ad esempio test cutanei o ematici della tubercolina e radiografia del torace (possono essere applicabili linee guida locali). Si raccomanda che l'effettuazione di questi test venga riportata sulla Scheda di Promemoria per il Paziente. Si ricorda ai medici prescrittori il rischio di falsi negativi del test cutaneo della tubercolina, in particolare in pazienti severamente ammalati o immunocompromessi.

Qualora sia diagnosticata una tubercolosi in fase attiva, la terapia con golimumab non deve essere iniziata (vedere paragrafo 4.3).

In caso di sospetta tubercolosi latente deve essere consultato un medico con esperienza nel trattamento della tubercolosi. In tutte le situazioni sotto descritte, il rapporto beneficio/rischio della terapia con golimumab deve essere valutato molto attentamente.

Qualora fosse diagnosticata una tubercolosi inattiva (“latente”), prima di iniziare la terapia con golimumab deve essere iniziata una terapia antitubercolare per una tubercolosi latente, in accordo alle linee guida locali.

In pazienti che hanno molti o significativi fattori di rischio per la tubercolosi e hanno un test negativo per la tubercolosi latente, una terapia anti-tubercolosi deve essere considerata prima dell’inizio di golimumab. L’uso di una terapia anti-tubercolosi deve anche essere considerato prima dell’inizio della terapia con golimumab in pazienti con un’anamnesi di tubercolosi latente o attiva, per i quali non può essere confermato un adeguato corso di trattamento.

Casi di tubercolosi in fase attiva si sono verificati in pazienti trattati con golimumab durante e dopo il trattamento per una tubercolosi latente. I pazienti trattati con golimumab devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di tubercolosi attiva, compresi i pazienti che sono risultati negativi al test per la tubercolosi latente, i pazienti che sono in trattamento per la tubercolosi latente o i pazienti che sono stati precedentemente trattati per l’infezione da tubercolosi.

Tutti i pazienti devono essere informati di richiedere il consiglio del medico se, durante o dopo il trattamento con golimumab, appaiono segni/sintomi che suggeriscono la presenza di tubercolosi (ad es., tosse persistente, deperimento/perdita di peso, leggera febbre).

#### Riattivazione del virus dell’epatite B

La riattivazione dell’epatite B si è verificata in pazienti trattati con un antagonista del TNF, incluso golimumab, che erano portatori cronici di questo virus (cioè positivi all’antigene di superficie). Si sono verificati alcuni casi ad esito fatale.

I pazienti devono essere valutati per l’infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con golimumab. Per i pazienti positivi al test per l’infezione da HBV si raccomanda di consultare un medico esperto nel trattamento dell’epatite B.

I portatori di virus dell’epatite B che richiedono un trattamento con golimumab devono essere strettamente monitorati riguardo i segni e i sintomi dell’infezione attiva da virus dell’epatite B per tutta la durata della terapia e per diversi mesi successivi al termine della stessa. Non sono disponibili dati sufficienti su pazienti portatori del virus dell’epatite B trattati con terapia antivirale in associazione alla terapia con un antagonista del TNF per prevenire la riattivazione del virus dell’epatite B. In pazienti che sviluppano la riattivazione del virus dell’epatite B, il trattamento con golimumab deve essere interrotto e deve essere iniziata un’efficace terapia antivirale con appropriato trattamento di supporto.

#### Neoplasie maligne e malattie linfoproliferative

Non è noto il ruolo potenziale della terapia con inibitori del TNF nello sviluppo delle neoplasie maligne. Sulla base delle attuali conoscenze, non si può escludere il possibile rischio di sviluppare linfomi, leucemia o altre neoplasie maligne nei pazienti trattati con un antagonista del TNF. Occorre prestare attenzione nel prendere in considerazione una terapia con inibitori del TNF in pazienti con anamnesi di neoplasia maligna o nel valutare di continuare il trattamento nei pazienti che sviluppano una neoplasia maligna.

#### *Neoplasie maligne pediatriche*

Dopo l’immissione in commercio del medicinale, neoplasie maligne, di cui alcune fatali, sono state riportate tra i bambini, gli adolescenti e i giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con medicinali inibitori del TNF (inizio della terapia ≤ 18 anni di età). Approssimativamente metà dei casi erano linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diverse neoplasie maligne e includevano rare neoplasie maligne di solito associate con l’immunosoppressione. Un rischio per lo sviluppo di neoplasie maligne nei bambini e negli adolescenti trattati con inibitori del TNF non può essere escluso.

### *Linfoma e leucemia*

Nelle fasi controllate di studi clinici con tutti i medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab, è stato osservato un numero maggiore di casi di linfoma tra i pazienti che avevano ricevuto un trattamento anti-TNF, rispetto ai pazienti di controllo. Durante gli studi clinici di Fase IIb e III condotti con Simponi su AR, AP e SA, l'incidenza di linfoma nei pazienti trattati con golimumab era maggiore rispetto a quella attesa nella popolazione generale. Sono stati riportati casi di leucemia nei pazienti trattati con golimumab. Esiste un aumentato rischio di fondo per il linfoma e la leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga data, molto attiva, che complica la stima del rischio.

Dopo l'immissione in commercio del medicinale sono stati segnalati rari casi di linfoma epatosplenico a cellule T (*hepatosplenic T-cell lymphoma*, HSTCL) in pazienti trattati con altri medicinali inibitori del TNF (vedere paragrafo 4.8). Questa rara forma di linfoma a cellule T ha un decorso estremamente aggressivo ed un esito solitamente fatale. La maggior parte dei casi si sono verificati in adolescenti e giovani adulti maschi quasi tutti in trattamento concomitante con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) per una malattia infiammatoria dell'intestino. Il rischio potenziale dell'associazione di AZA o 6-MP e golimumab deve essere attentamente considerato. Non è possibile escludere un rischio di sviluppo del linfoma epatosplenico a cellule T nei pazienti trattati con inibitori del TNF.

### *Neoplasie maligne diverse dal linfoma*

Nelle fasi controllate di studi clinici di Fase IIb e III, condotti con Simponi sulla AR, AP, SA e CU l'incidenza delle neoplasie maligne diverse da linfoma (escluso il tumore cutaneo non melanoma) è stata simile fra il gruppo di trattamento con golimumab e quello di controllo.

### *Displasia/carcinoma del colon*

Non è noto se il trattamento con golimumab influenzi il rischio di sviluppare displasia o tumore del colon. Tutti i pazienti con colite ulcerosa che presentano un aumento del rischio di sviluppare displasia o carcinoma del colon (per esempio, pazienti con colite ulcerosa di lungo decorso o colangite sclerosante primaria) o che hanno un'anamnesi di displasia o di carcinoma del colon devono essere controllati in rapporto a tale displasia a intervalli regolari prima di iniziare la terapia e durante il corso della malattia. Questa valutazione deve includere una colonscopia e biopsie in accordo alle raccomandazioni locali. Nei pazienti con displasia di recente diagnosi in trattamento con golimumab, i rischi e i benefici nel singolo paziente devono essere attentamente valutati e si deve considerare se la terapia deve essere continuata.

In uno studio clinico esplorativo in cui si è valutato l'utilizzo di golimumab in pazienti con asma severa persistente, è stato segnalato un maggior numero di casi di neoplasie maligne nei pazienti trattati con golimumab rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (vedere paragrafo 4.8). Non è noto il significato di questi risultati.

In uno studio clinico esplorativo in cui si è valutato l'utilizzo di un altro medicinale anti-TNF, infliximab, nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) di grado da moderato a severo, è stato segnalato un maggior numero di casi di neoplasie maligne, principalmente a carico di polmoni o testa e collo, nei pazienti trattati con infliximab rispetto ai pazienti del gruppo di controllo. Tutti i pazienti erano assidui fumatori da lungo tempo. Pertanto, occorre prestare attenzione nel valutare l'impiego di un antagonista del TNF in pazienti affetti da BPCO, così come in pazienti con un maggior rischio di neoplasia maligna in quanto fumatori assidui.

### *Tumori della pelle*

Melanoma e carcinoma a cellule di Merkel sono stati riportati in pazienti trattati con medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab (vedere paragrafo 4.8). È raccomandato un esame periodico della pelle, in modo particolare per i pazienti con fattori di rischio per il tumore della pelle.

### Insufficienza cardiaca congestizia (Congestive heart failure, CHF)

Sono stati riportati casi di peggioramento della insufficienza cardiaca congestizia (CHF) e nuovi casi di CHF con gli inibitori del TNF, compreso golimumab. Alcuni casi hanno avuto un esito fatale. In uno studio clinico con un altro antagonista del TNF, sono stati osservati un peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia e un aumento della mortalità dovuta alla CHF. Golimumab non è stato studiato in pazienti con CHF. Golimumab deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca lieve (classe I/II NYHA). I pazienti devono essere strettamente controllati e il trattamento con golimumab deve essere interrotto nei pazienti che presentano nuovi sintomi o un peggioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.3).

### Eventi neurologici

L'impiego di medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab, è stato associato a casi di nuova insorgenza o esacerbazione di sintomi clinici e/o a evidenze radiografiche di patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla e patologie demielinizzanti periferiche. In pazienti con patologie demielinizzanti preesistenti o di recente manifestazione, i benefici e i rischi del trattamento con anti-TNF devono essere valutati con attenzione prima di iniziare la terapia con golimumab. L'interruzione della terapia con golimumab deve essere presa in considerazione se si sviluppano queste patologie (vedere paragrafo 4.8).

### Interventi chirurgici

L'esperienza sulla sicurezza del trattamento con golimumab nei pazienti che sono stati sottoposti a intervento chirurgico, compresa l'artroplastica, è limitata. Qualora si pianifichi un intervento chirurgico deve essere presa in considerazione la lunga emivita di eliminazione. Un paziente che richieda un intervento chirurgico nel corso del trattamento con golimumab, deve essere strettamente monitorato per l'aumentato rischio di infezioni e devono essere prese in considerazione misure appropriate.

### Immunosoppressione

Esiste la possibilità che i medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab, colpiscano le difese dell'ospite contro infezioni e neoplasie maligne, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari.

### Reazioni autoimmuni

La relativa deficienza del TNF $\alpha$  provocata dalla terapia anti-TNF può comportare l'avvio di un processo autoimmune. Qualora un paziente presenti sintomi predittivi di una sindrome simil-lupus in seguito al trattamento con golimumab e risulti positivo per gli anticorpi anti DNA a doppia elica, il trattamento con golimumab deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8).

### Reazioni ematologiche

In pazienti in trattamento con inibitori del TNF, incluso golimumab, sono stati segnalati casi di pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e trombocitopenia. Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi immediatamente al medico nel caso sviluppassero segni o sintomi compatibili con discrasie ematiche (ad es., febbre persistente, ecchimosi, sanguinamento, pallore). L'interruzione della terapia con golimumab deve essere presa in considerazione in pazienti con confermate alterazioni ematologiche significative.

### Somministrazione concomitante di antagonisti del TNF e anakinra

Negli studi clinici di associazione di anakinra e un altro medicinale inibitore del TNF, etanercept, si sono verificate infezioni gravi e neutropenia, senza un beneficio clinico aggiuntivo. Data la natura degli eventi avversi osservati con questa terapia di associazione, possono verificarsi tossicità similari con l'associazione di anakinra e altri medicinali inibitori del TNF. L'associazione di golimumab e anakinra non è raccomandata.

### Somministrazione concomitante di antagonisti del TNF e abatacept

Negli studi clinici, l'utilizzo combinato di antagonisti del TNF e abatacept è stato associato a un aumento del rischio di infezioni, comprese le infezioni gravi, rispetto agli antagonisti del TNF



utilizzati da soli, senza un aumento del beneficio clinico. L'associazione di golimumab e abatacept non è raccomandata.

#### Somministrazione concomitante con altre terapie biologiche

Ci sono informazioni insufficienti riguardo l'uso concomitante di golimumab con altre terapie biologiche usate per trattare le stesse condizioni di golimumab. L'uso concomitante di golimumab con queste terapie biologiche non è raccomandato a causa della possibilità di un aumento del rischio di infezione e di altre potenziali interazioni farmacologiche.

#### Sostituzione tra biologici DMARD

Si deve usare cautela e i pazienti devono continuare ad essere monitorati quando si passa da un biologico all'altro, poiché la sovrapposizione dell'attività biologica può ulteriormente aumentare il rischio di eventi avversi, compresa l'infezione.

#### Vaccinazioni/agenti infettivi terapeutici

I pazienti trattati con golimumab possono ricevere vaccinazioni concomitanti, esclusi i vaccini vivi (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). In pazienti trattati con terapia anti-TNF, sono disponibili dati limitati sulla risposta ad una vaccinazione con vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria dell'infezione con la somministrazione di vaccini vivi. L'uso di vaccini vivi può provocare infezioni cliniche, comprese le infezioni disseminate.

Altri usi di agenti infettivi terapeutici come i batteri vivi attenuati (ad es., instillazioni endovesicali con BCG per il trattamento del cancro) possono provocare infezioni cliniche, comprese infezioni disseminate. Si raccomanda di non somministrare gli agenti infettivi terapeutici in concomitanza con golimumab.

#### Reazioni allergiche

Dopo l'immissione in commercio del medicinale, gravi reazioni di ipersensibilità sistemica (inclusa reazione anafilattica) sono state riportate in seguito alla somministrazione di golimumab. Alcune di queste reazioni si sono verificate dopo la prima somministrazione di golimumab. In caso di reazione anafilattica o di altre reazioni allergiche gravi, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di golimumab e iniziare una terapia appropriata.

#### *Sensibilità al lattice*

Il cappuccio dell'ago sulla penna preriempita o sulla siringa preriempita è prodotto con lattice contenente gomma naturale essiccata e può causare reazioni allergiche nei soggetti sensibili al lattice.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani ( $\geq 65$ anni)*

Negli studi di Fase III su AR, AP, SA e CU, non sono state osservate differenze complessive negli eventi avversi (EA), negli eventi avversi gravi (EAG) e nelle infezioni gravi in pazienti di età pari o superiore a 65 anni in terapia con golimumab, rispetto ai pazienti più giovani. Tuttavia, si deve usare cautela nel trattamento degli anziani e prestare particolare attenzione alla comparsa di infezioni. Non ci sono stati pazienti di età pari o superiore a 45 anni nello studio sulla SpA assiale nr.

##### *Compromissione renale ed epatica*

Non sono stati condotti studi specifici con golimumab nei pazienti affetti da compromissione renale o epatica. Golimumab deve essere usato con cautela in soggetti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.2).

#### Eccipienti

Simponi contiene sorbitolo (E420). In pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, l'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato (vedere paragrafo 2).

#### Potenziale di errori di trattamento

Simponi è registrato in dosaggi da 50 mg e 100 mg per somministrazione sottocutanea. È importante che venga usato il giusto dosaggio per somministrare la dose corretta come indicato nella posologia. (vedere paragrafo 4.2). Si deve prestare attenzione nel fornire il giusto dosaggio per assicurare che i pazienti non siano sottodosati o sovradosati.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

#### Uso concomitante con altre terapie biologiche

Non è raccomandata l'associazione di golimumab con altre terapie biologiche usate per trattare le stesse condizioni di golimumab, compresi anakinra e abatacept (vedere paragrafo 4.4).

#### Vaccini vivi/agenti infettivi terapeutici

I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente a golimumab (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Gli agenti infettivi terapeutici non devono essere somministrati contemporaneamente a golimumab (vedere paragrafo 4.4).

#### Metotrexato

Benché l'uso concomitante di metotrexato (MTX) generi un aumento delle concentrazioni minime di golimumab allo stato stazionario (steady state) in pazienti con AR, AP o SA, i dati non suggeriscono la necessità di aggiustamento della dose di golimumab o di MTX (vedere paragrafo 5.2).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne potenzialmente fertili

Le donne potenzialmente fertili devono ricorrere a un adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e continuarne l'uso per almeno 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di golimumab.

#### Gravidanza

Vi è un numero moderato di gravidanze (circa 400), i cui dati sono stati raccolti in modo prospettico, con esposizione a golimumab, che hanno portato a nati vivi con esiti noti, comprese 220 gravidanze con esposizione durante il primo trimestre. In uno studio basato sulla popolazione (*population-based study*) del Nord Europa, che comprende 131 gravidanze (e 134 lattanti), si sono verificati 6/134 (4,5 %) eventi di anomalie congenite maggiori a seguito dell'esposizione *in utero* a Simponi vs 599/10 823 (5,5 %) eventi per terapia sistemica non biologica, rispetto al 4,6 % nella popolazione generale dello studio. L'*odds ratio* aggiustato per fattori di confondimento era, rispettivamente, OR 0,79 (IC 95 % 0,35-1,81) per Simponi vs terapia sistemica non biologica e OR 0,95 (IC 95 % 0,42-2,16) per Simponi rispetto alla popolazione generale.

A causa della sua inibizione del TNF, la somministrazione di golimumab durante la gravidanza può influire sulle normali risposte immunitarie del neonato. Gli studi in animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente alla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). L'esperienza clinica disponibile è limitata. Golimumab deve essere usato durante la gravidanza solo se strettamente necessario.

Golimumab attraversa la placenta. Successivamente al trattamento con un anticorpo monoclonale inibitore del TNF durante la gravidanza, l'anticorpo è stato ritrovato fino a 6 mesi nel siero dei lattanti nati da donne trattate. Conseguentemente, questi lattanti possono avere un aumento del rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi nei lattanti esposti *in utero* a golimumab non è raccomandata per i 6 mesi successivi all'ultima iniezione di golimumab alla madre durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### Allattamento

Non è noto se golimumab sia escreto nel latte materno o assorbito sistematicamente dopo l'ingestione. È stato dimostrato che golimumab passa nel latte delle scimmie e, poiché le immunoglobuline umane sono escrete nel latte, le donne non devono allattare al seno durante il trattamento e fino ad almeno 6 mesi dopo il trattamento con golimumab.

### Fertilità

Non sono stati condotti negli animali studi sulla fertilità con golimumab. Uno studio di fertilità nei topi, usando un anticorpo analogo che inibisce selettivamente l'attività funzionale del TNF $\alpha$  murino, non ha mostrato effetti rilevanti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Simponi altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A seguito della somministrazione di Simponi, tuttavia si possono verificare capogiri (vedere paragrafo 4.8).

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Nel periodo controllato degli studi pivotal su AR, AP, SA, SpA assiale nr e CU, l'infezione del tratto respiratorio superiore è stata la più comune reazione avversa (*adverse reaction*, AR) riportata nel 12,6% dei pazienti trattati con golimumab rispetto all'11,0% dei pazienti di controllo. Le AR più gravi riportate per golimumab includono le infezioni gravi (comprese sepsi, polmonite, TB, infezioni fungine invasive e infezioni opportunistiche), malattie demielinizzanti, riattivazione dell'HBV, CHF, processi autoimmuni (sindrome simil-lupus), reazioni ematologiche, grave ipersensibilità sistemica (compresa reazione anafilattica), vasculite, linfoma e leucemia (vedere paragrafo 4.4).

### Tabella delle reazioni avverse

Le AR osservate negli studi clinici e riportate a livello mondiale dopo l'immissione in commercio di golimumab sono elencate nella Tabella 1. Nell'ambito della Classificazione per Sistemi e Organi, le AR sono elencate in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1**  
**Tabella delle AR**

Infezioni ed infestazioni	Molto comune: Infezione delle vie respiratorie superiori (rinofaringite, faringite, laringite e rinite)
	Comune: Infezioni batteriche (come cellulite), infezione delle vie respiratorie inferiori (come polmonite), infezioni virali (come influenza e herpes), bronchite, sinusite, infezioni micotiche superficiali, ascesso
	Non comune: Sepsi incluso shock settico, pielonefrite
	Raro: Tubercolosi, infezioni opportunistiche (come infezioni fungine invasive [istoplasmosi, coccidioidomicosi, pneumocistosi], batteriche, infezione da micobatteri atipici e protozoaria), riattivazione dell'epatite B, artrite batterica, borsite infettiva
Tumori benigni, maligni e non specificati	Non comune: Neoplasie (come cancro della pelle, carcinoma a cellule squamose e nevo melanocitico)
	Raro: Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma a cellule di Merkel
	Non nota: Linfoma epatosplenico a cellule T*, sarcoma di Kaposi

Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune: Leucopenia (inclusa neutropenia), anemia Non comune: Trombocitopenia, pancitopenia Raro: Anemia aplastica, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	Comune: Reazioni allergiche (broncospasmo, ipersensibilità, orticaria), autoanticorpo positivo Raro: Reazioni di ipersensibilità sistemiche gravi (inclusa reazione anafilattica), vasculite (sistemica), sarcoidosi
Patologie endocrine	Non comune: Patologia della tiroide (come ipotiroidismo, ipertiroidismo e gozzo)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune: Aumento della glicemia, aumento dei lipidi
Disturbi psichiatrici	Comune: Depressione, insonnia
Patologie del sistema nervoso	Comune: Capogiri, mal di testa, parestesia Non comune: Patologie dell'equilibrio Raro: Malattie demielinizzanti (centrali e periferiche), disgeusia
Patologie dell'occhio	Non comune: Patologie della vista (come offuscamento della vista e diminuzione della acuità visiva), congiuntivite, allergia oculare (come prurito e irritazione)
Patologie cardiache	Non comune: Aritmia, coronaropatia ischemica Raro: Insufficienza cardiaca congestizia (nuova insorgenza o peggioramento)
Patologie vascolari	Comune: Ipertensione Non comune: Trombosi (come venosa profonda e aortica), arrossamento Raro: Fenomeno di Raynaud
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune: Asma e relativi sintomi (come sibilo e iperreattività bronchiale) Non comune: Malattia polmonare interstiziale
Patologie gastrointestinali	Comune: Dispepsia, dolore gastrointestinale e addominale, nausea, patologie gastrointestinali infiammatorie (come gastrite e colite), stomatite Non comune: Costipazione, malattia da reflusso gastroesofageo
Patologie epatobiliari	Comune: Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi Non comune: Colelitiasi, patologie epatiche
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: Prurito, eruzione cutanea, alopecia, dermatite Non comune: Reazioni cutanee bollose, psoriasi (nuova insorgenza o peggioramento della preesistente psoriasi palmo/plantare e pustolosa), orticaria Raro: Reazioni lichenoidi, esfoliazione cutanea, vasculite (cutanea) Non nota: Peggioramento dei sintomi della dermatomiosite

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Raro: Sindrome simil-lupus
Patologie renali e urinarie	Raro: Patologie della vescica, patologie renali
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune: Patologia della mammella, patologie mestruali
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: Piressia, astenia, reazioni in sede di iniezione (come eritema in sede di iniezione, orticaria, indurimento, dolore, ecchimosi, prurito, irritazione e parestesia), dolore toracico Raro: Guarigione difficoltosa
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune: Fratture ossee

\* Osservata con altri medicinali inibitori del TNF.

In questo paragrafo, la durata mediana del follow-up (approssimativamente 4 anni) viene generalmente presentata per tutti gli usi di golimumab. Laddove l'uso di golimumab viene descritto per dose, la durata mediana del follow-up varia (approssimativamente 2 anni per una dose da 50 mg, approssimativamente 3 anni per una dose da 100 mg) in quanto i pazienti potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Infezioni*

Nel periodo controllato degli studi pivotal, l'infezione delle vie respiratorie superiori è stata la più comune reazione avversa segnalata nel 12,6% dei pazienti trattati con golimumab (incidenza per 100 soggetti/anno: 60,8; IC al 95%: 55,0-67,1) rispetto all'11,0% dei pazienti di controllo (incidenza per 100 soggetti/anno: 54,5; IC al 95%: 46,1-64,0). Nelle fasi controllate e non controllate degli studi con un follow-up mediano di approssimativamente 4 anni, l'incidenza per 100 soggetti/anno delle infezioni del tratto respiratorio superiore è stata di 34,9 eventi; IC al 95%: 33,8-36,0 per i pazienti trattati con golimumab.

Nel periodo controllato degli studi pivotal le infezioni sono state osservate nel 23,0% dei pazienti trattati con golimumab (incidenza per 100 soggetti/anno: 132,0; IC al 95%: 123,3, 141,1) rispetto al 20,2% dei pazienti di controllo (incidenza per 100 soggetti/anno: 122,3; IC al 95%: 109,5-136,2). Nelle fasi controllate e non controllate degli studi con un follow-up mediano di approssimativamente 4 anni, l'incidenza per 100 soggetti/anno delle infezioni è stata di 81,1 eventi; IC al 95%: 79,5-82,8 per i pazienti trattati con golimumab.

Nel periodo controllato degli studi su AR, AP, SA e SpA assiale nr, le infezioni gravi sono state osservate nell'1,2% dei pazienti trattati con golimumab e nell'1,2% dei pazienti di controllo. L'incidenza delle infezioni gravi per 100 soggetti/anno durante il follow-up nel periodo controllato degli studi su AR, AP, SA e nr-Axial SpA è stata di 7,3; IC al 95%: 4,6-11,1 per il gruppo trattato con 100 mg di golimumab, di 2,9; IC al 95%: 1,2-6,0 per il gruppo trattato con 50 mg di golimumab e di 3,6; IC al 95%: 1,5-7,0 per il gruppo placebo. Nel periodo controllato degli studi sulla CU di induzione con golimumab, sono state osservate infezioni gravi nello 0,8% dei pazienti trattati con golimumab rispetto all'1,5% dei pazienti di controllo. Le infezioni gravi, osservate nei pazienti trattati con golimumab, comprendevano tubercolosi, infezioni batteriche comprese sepsi e polmoniti, infezioni micotiche invasive e altre infezioni opportunistiche. Alcune di queste infezioni sono state fatali. Nelle parti controllate e non controllate degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni, c'è stata una maggiore incidenza di infezioni gravi, incluse le infezioni opportunistiche e la TB nei pazienti trattati con 100 mg di golimumab rispetto ai pazienti trattati con 50 mg di golimumab.

L'incidenza per 100 soggetti/anno di tutte le infezioni gravi è stata di 4,1; IC al 95%: 3,6-4,5, per i pazienti trattati con 100 mg di golimumab e di 2,5; IC al 95%: 2,0-3,1, per i pazienti trattati con 50 mg di golimumab.

### *Neoplasie maligne*

#### Linfoma

L'incidenza di linfoma nei pazienti trattati con golimumab durante gli studi pivotal è stata maggiore rispetto a quella attesa nella popolazione in generale. Nelle parti controllate e non controllate di questi studi con un follow-up mediano fino a 3 anni, una maggiore incidenza di linfoma è stata osservata nei pazienti trattati con 100 mg di golimumab rispetto ai pazienti trattati con 50 mg di golimumab. Il linfoma è stato diagnosticato in 11 soggetti (1 nei gruppi di trattamento con golimumab 50 mg e 10 nei gruppi di trattamento con golimumab 100 mg) con un'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up di 0,03 (0,00-0,15) e 0,13 (0,06-0,24) eventi rispettivamente per golimumab 50 mg e golimumab 100 mg e 0,00 (0,00-0,57) eventi per il placebo. La maggior parte dei linfomi si è verificata nello studio GO-AFTER nel quale sono stati arruolati pazienti esposti in precedenza a medicinali anti-TNF e con una durata più lunga e più refrattaria della malattia (vedere paragrafo 4.4).

#### Neoplasie maligne diverse dal linfoma

Nei periodi controllati degli studi pivotal e per approssimativamente 4 anni di follow-up, l'incidenza delle neoplasie maligne diverse da linfoma (escluso il tumore cutaneo non melanoma) è stata simile tra il gruppo di trattamento con golimumab e quello di controllo. Per approssimativamente 4 anni di follow-up, l'incidenza di neoplasie maligne diverse dal linfoma (escluso il tumore cutaneo non melanoma) è stata simile a quella della popolazione generale.

Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni il tumore cutaneo non melanoma è stato diagnosticato in 5 soggetti trattati con placebo, in 10 trattati con golimumab 50 mg e in 31 trattati con golimumab 100 mg con un'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up pari a 0,36 (0,26-0,49) per golimumab combinato e 0,87 (0,28-2,04) per il placebo.

Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni sono state diagnosticate neoplasie maligne oltre al melanoma, al tumore cutaneo non melanoma e al linfoma in 5 soggetti trattati con placebo, in 21 trattati con golimumab 50 mg e in 34 trattati con golimumab 100 mg con un'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up pari a 0,48 (0,36-0,62) per golimumab combinato e 0,87 (0,28-2,04) per il placebo (vedere paragrafo 4.4).

#### Casi segnalati negli studi clinici in presenza di asma

In uno studio clinico esplorativo, pazienti affetti da asma severa persistente hanno ricevuto una dose di carico di golimumab (150% della dose in trattamento assegnata) per via sottocutanea alla settimana 0, seguita da golimumab 200 mg, golimumab 100 mg o golimumab 50 mg ogni 4 settimane per via sottocutanea fino alla settimana 52. Sono state segnalate otto neoplasie maligne nel gruppo di trattamento con golimumab in associazione (n = 230) e nessuna nel gruppo di trattamento con placebo (n = 79). Il linfoma è stato segnalato in 1 paziente, il tumore cutaneo non melanoma in 2 pazienti e altre neoplasie maligne in 5 pazienti. Non c'è stato alcun accorpamento specifico di alcun tipo di neoplasia maligna.

Nella fase dello studio controllata con placebo, l'incidenza (IC al 95%) di tutte le neoplasie maligne per 100 soggetti/anno di follow-up è stata di 3,19 (1,38-6,28) nel gruppo di trattamento con golimumab. In questo studio, l'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up in pazienti trattati con golimumab è stata di 0,40 (0,01-2,20) per il linfoma, 0,79 (0,10-2,86) per il tumore cutaneo non melanoma e 1,99 (0,64-4,63) per le altre neoplasie maligne. Per i soggetti trattati con placebo, l'incidenza (IC al 95%) di queste neoplasie maligne per 100 soggetti/anno di follow-up è stata di 0,00 (0,00-2,94). Non è noto il significato di questi risultati.

### *Eventi neurologici*

Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni, è stata osservata una maggiore incidenza di demielinizzazione in pazienti trattati con 100 mg di golimumab rispetto ai pazienti trattati con 50 mg di golimumab (vedere paragrafo 4.4).

### *Aumenti degli enzimi epatici*

Nei periodi controllati degli studi pivotal su AR e AP, sono stati osservati lievi aumenti di ALT ( $> 1$  e  $< 3$  volte il limite superiore della norma (*upper limit of normal*, ULN)) in percentuali simili nei pazienti trattati con golimumab e in quelli di controllo negli studi su AR e AP (da 22,1% a 27,4% di pazienti); negli studi sulla SA e sulla SpA assiale nr, lievi aumenti di ALT sono stati osservati maggiormente nei pazienti trattati con golimumab (26,9%) rispetto a quelli di controllo (10,6%). Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su AR e AP, con un follow-up mediano di approssimativamente 5 anni, l'incidenza dei lievi aumenti di ALT era simile per i pazienti trattati con golimumab e quelli di controllo negli studi su AR e AP. Nel periodo controllato degli studi pivotal sulla CU di induzione con golimumab, lievi aumenti di ALT ( $> 1$  e  $< 3$  volte il ULN) sono stati osservati in percentuali simili nei pazienti trattati con golimumab e in quelli di controllo (rispettivamente da 8,0% a 6,9%). Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su CU con un follow-up mediano di approssimativamente 2 anni, la percentuale di pazienti con lievi aumenti di ALT è stata del 24,7% nei pazienti che ricevevano golimumab durante il periodo di mantenimento dello studio sulla CU.

Nel periodo controllato degli studi pivotal sull'AR e sulla SA, gli aumenti di ALT  $\geq 5$  volte l'ULN sono stati non comuni e sono stati osservati in un numero di pazienti trattati con golimumab maggiore (da 0,4% a 0,9%) rispetto ai pazienti di controllo (0,0%). Questa tendenza non è stata osservata nella popolazione con AP. Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su AR, AP e SA con un follow-up mediano di 5 anni, l'incidenza degli aumenti di ALT  $\geq 5$  volte l'ULN era simile sia per i pazienti trattati con golimumab, sia per i pazienti di controllo. In generale, questi aumenti sono stati asintomatici e le anomalie sono diminuite o si sono risolte con la continuazione o l'interruzione di golimumab o con la modifica dei medicinali concomitanti. Non sono stati riportati casi nei periodi controllati e non controllati dello studio sulla SpA assiale nr (fino a 1 anno). Nei periodi controllati degli studi pivotal sulla CU, di induzione con golimumab, aumenti di ALT  $\geq 5 \times$  ULN sono stati osservati in percentuali simili nei pazienti trattati con golimumab e nei pazienti trattati con placebo (rispettivamente da 0,3% a 1,0%). Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su CU con un follow-up mediano di approssimativamente 2 anni, la percentuale di pazienti con aumenti di ALT  $\geq 5 \times$  ULN è stata dello 0,8% nei pazienti che ricevevano golimumab durante il periodo di mantenimento dello studio sulla CU.

Negli studi pivotal su AR, AP, SA e SpA assiale nr, un paziente in uno studio sulla AR con anomalie epatiche preesistenti e medicinali con fattore di confondimento, trattato con golimumab, ha sviluppato epatite letale non infettiva con ittero. Il ruolo di golimumab come fattore contribuente o di aggravamento non può essere escluso.

### *Reazioni al sito di iniezione*

Nei periodi controllati degli studi pivotal sono state osservate reazioni al sito di iniezione nel 5,4% dei pazienti trattati con golimumab, rispetto al 2,0% dei pazienti di controllo. La presenza di anticorpi contro golimumab può aumentare il rischio di reazioni al sito di iniezione. La maggior parte delle reazioni al sito di iniezione è stata lieve e moderata e la maggior parte delle manifestazioni frequenti era rappresentata da eritema al sito di iniezione. Le reazioni al sito di iniezione generalmente non richiedono la sospensione del trattamento con il medicinale.

Negli studi controllati di Fase IIb e/o III su AR, AP, SA, SpA assiale nr, asma severa persistente e negli studi di Fase II/III sulla CU, nessun paziente trattato con golimumab ha sviluppato reazioni anafilattiche.

### *Anticorpi autoimmuni*

Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con 1 anno di follow-up, il 3,5% dei pazienti trattati con golimumab e il 2,3% dei pazienti di controllo avevano una positività recente agli

ANA (a titolazioni di 1:160 o superiori). La frequenza degli anticorpi anti-dsDNA a 1 anno di follow-up nei pazienti anti-dsDNA negativi al basale era l'1,1%.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

### **4.9 Sovradosaggio**

In uno studio clinico sono state somministrate dosi singole fino a 10 mg/kg per via endovenosa, senza alcuna tossicità dose-limitante. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per individuare i segni e i sintomi degli eventi avversi e di istituire immediatamente un trattamento sintomatico appropriato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ), codice ATC: L04AB06

#### Meccanismo d'azione

Golimumab è un anticorpo monoclonale umano che forma complessi stabili ad elevata affinità sia per la forma solubile, sia per quella transmembrana bioattiva del TNF- $\alpha$  umano, impedendo il legame del TNF- $\alpha$  ai suoi recettori.

#### Effetti farmacodinamici

Il legame di golimumab al TNF umano ha mostrato di inibire l'espressione sulla superficie cellulare, indotta dal TNF- $\alpha$ , delle molecole di adesione, selettina E, molecola di adesione alle cellule vascolari di tipo 1 (*vascular cell adhesion molecule*, VCAM) e molecola di adesione intracellulare di tipo 1 (*intercellular adhesion molecule*, ICAM) da parte delle cellule endoteliali umane. *In vitro*, anche la secrezione, indotta dal TNF, di interleuchina (IL)-6, IL-8 e fattore stimolante la crescita delle colonie granulocitarie e macrofagiche (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF) da parte delle cellule endoteliali umane, è stata inibita da golimumab.

Un miglioramento dei livelli di proteina C-reattiva (PCR) è stato osservato rispetto ai gruppi trattati con placebo e, il trattamento con Simponi ha generato riduzioni significative dei livelli sierici rispetto al basale di IL-6, ICAM-1, metallo proteinasi della matrice 3 (MMP) e fattore di crescita vascolare endoteliale (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), rispetto al trattamento di controllo. Inoltre, nei pazienti con AR e SA i livelli di TNF- $\alpha$  si sono abbassati e nei pazienti con AP i livelli di IL-8 sono diminuiti. Queste variazioni sono state osservate nella prima valutazione (settimana 4) dopo la somministrazione iniziale di Simponi e sono generalmente durate fino alla settimana 24.

#### Efficacia clinica

##### *Artrite reumatoide*

L'efficacia di Simponi è stata dimostrata in tre studi clinici multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in più di 1500 pazienti di età  $\geq 18$  anni, con AR in fase attiva da moderata a severa, diagnosticata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) per almeno un periodo di 3 mesi prima dello screening. I pazienti dovevano presentare almeno 4 articolazioni tumefatte e 4 articolazioni dolenti. Simponi o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane.



GO-FORWARD ha valutato 444 pazienti con AR in fase attiva, nonostante una dose stabile di almeno 15 mg/settimana di MTX e che non erano stati trattati in precedenza con alcun medicinale anti-TNF. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX o Simponi 100 mg + placebo. Dopo la settimana 24, i pazienti che ricevevano placebo + MTX venivano assegnati a Simponi 50 mg + MTX. Alla settimana 52 i pazienti entravano in uno studio in aperto con estensione nel lungo termine.

GO-AFTER ha valutato 445 pazienti trattati in precedenza con uno o più medicinali anti-TNF, adalimumab, etanercept, o infliximab. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo, Simponi 50 mg, o Simponi 100 mg. Durante lo studio, i pazienti hanno potuto continuare la terapia concomitante di DMARD con MTX, sulfasalazina (SSZ), e/o idrossiclorochina (HCQ). Le motivazioni indicate per l'interruzione di precedenti terapie con anti-TNF sono state mancanza di efficacia (58%), intolleranza (13%), e/o motivi diversi da sicurezza o efficacia (29%, per lo più per ragioni finanziarie).

GO-BEFORE ha valutato 637 pazienti con AR in fase attiva, MTX-naïve e non trattati in precedenza con un medicinale anti-TNF. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX o Simponi 100 mg + placebo. Alla settimana 52, i pazienti entravano in uno studio in aperto con estensione a lungo termine nel quale i pazienti che ricevevano placebo + MTX e presentavano almeno 1 articolazione dolente o tumefatta venivano spostati al trattamento con Simponi 50 mg + MTX.

Nel GO-FORWARD gli endpoint (co)primari erano la percentuale di pazienti che ottenevano una risposta ACR 20 alla settimana 14 e il miglioramento dell'Health Assessment Questionnaire (HAQ) alla settimana 24 rispetto al basale. Nel GO-AFTER l'endpoint primario era la percentuale di pazienti che avevano ottenuto una risposta ACR 20 alla settimana 14. Nel GO-BEFORE, gli endpoint co-primari erano la percentuale di pazienti che avevano ottenuto una risposta ACR 50 alla settimana 24 e un cambiamento dal basale del punteggio Sharp modificato da van der Heijde (vdH-S) alla settimana 52. Oltre agli endpoint primari, sono state svolte valutazioni aggiuntive dell'impatto del trattamento con Simponi su segni e sintomi dell'artrite, risposta radiografica, funzionalità fisica e qualità di vita correlata allo stato di salute.

In linea generale, non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle valutazioni dell'efficacia fra i regimi posologici con Simponi 50 mg e 100 mg in associazione con MTX, fino alla settimana 104 nel GO-FORWARD e nel GO-BEFORE e fino alla settimana 24 nel GO-AFTER. In ognuno degli studi sulla AR secondo il disegno dello studio, i pazienti nell'estensione a lungo termine potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi di Simponi 50 mg e 100 mg a discrezione del medico dello studio.

### Segni e sintomi

I principali risultati relativi ai criteri ACR per la dose di Simponi da 50 mg alle settimane 14, 24 e 52 per gli studi GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE sono mostrati nella Tabella 2 e sono descritti qui di seguito. Le risposte sono state osservate nella prima valutazione (settimana 4), dopo la somministrazione iniziale di Simponi.

Nello studio GO-FORWARD, tra gli 89 soggetti randomizzati a Simponi 50 mg + MTX, 48 risultavano essere ancora in trattamento alla settimana 104. Tra questi, 40, 33 e 24 pazienti avevano rispettivamente una risposta ACR 20/50/70 alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, sono state osservate percentuali di risposta ACR 20/50/70 simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Nello studio GO-AFTER, la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta ACR 20, è stata maggiore fra i pazienti in terapia con Simponi rispetto a quelli trattati con placebo, a prescindere dal motivo segnalato per l'interruzione di una o più terapie anti-TNF.

**Tabella 2**  
**Principali risultati di efficacia delle parti controllate degli studi GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE**

	GO-FORWARD AR in fase attiva nonostante MTX		GO-AFTER AR in fase attiva, trattata in precedenza con uno o più medicinali anti-TNF		GO-BEFORE AR in fase attiva, MTX Naïve	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n <sup>a</sup>	133	89	150	147	160	159
<b>% di pazienti che hanno risposto</b>						
<b>ACR 20</b>						
Settimana 14	<b>33%</b>	<b>55%*</b>	<b>18%</b>	<b>35%*</b>	NA	NA
Settimana 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Settimana 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
<b>ACR 50</b>						
Settimana 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Settimana 24	14%	37%*	4%	16%*	<b>29%</b>	<b>40%</b>
Settimana 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
<b>ACR 70</b>						
Settimana 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Settimana 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Settimana 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

<sup>a</sup> n corrisponde ai pazienti randomizzati; il numero effettivo di pazienti valutabili per ciascun endpoint può variare per timepoint.

\* p ≤ 0,001

NA: Non Applicabile

Nello studio GO-BEFORE l'analisi primaria nei pazienti con artrite reumatoide da moderata a severa (gruppi in combinazione con Simponi 50 e 100 mg + MTX vs MTX da solo per ACR 50) non è risultata statisticamente significativa alla settimana 24 (p = 0,053). Alla settimana 52 in tutta la popolazione, la percentuale di pazienti nel gruppo Simponi 50 mg + MTX che ha ottenuto una risposta ACR era generalmente più alta ma non significativamente diversa quando confrontata con MTX da solo (vedere Tabella 2). Sono state condotte analisi addizionali nei sottogruppi rappresentativi della popolazione indicata di pazienti con AR severa, attiva e progressiva. Un effetto generalmente superiore è stato dimostrato con Simponi 50 mg + MTX versus MTX da solo nella popolazione indicata in confronto con la popolazione totale.

Negli studi GO-FORWARD e GO-AFTER, sono state osservate risposte statisticamente e clinicamente significative nella scala DAS28 (Disease Activity Scale) in ogni fase pre-specificata, alla settimana 14 e alla settimana 24 (p ≤ 0,001). Tra i pazienti che rimanevano in trattamento con Simponi, randomizzati all'inizio dello studio, le risposte DAS28 venivano mantenute fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, le risposte DAS28 sono state simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Nello studio GO-BEFORE è stata valutata la risposta clinica maggiore, definita come mantenimento di una risposta ACR 70 su un periodo continuativo di 6 mesi. Alla settimana 52, il 15% dei pazienti del gruppo Simponi 50 mg + MTX raggiungeva una risposta clinica superiore rispetto al 7% dei pazienti del gruppo placebo + MTX (p = 0,018). Tra i 159 soggetti randomizzati a Simponi 50 mg + MTX, 96 erano ancora in trattamento alla settimana 104. Tra questi 85, 66 e 53 pazienti hanno avuto rispettivamente una risposta ACR 20/50/70 alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello

studio e trattati con Simponi, sono state osservate percentuali di risposta ACR 20/50/70 simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

### Risposta radiografica

Nello studio GO-BEFORE le variazioni rispetto al basale nel punteggio vdH-S, un punteggio composito del danno strutturale che misura radiograficamente il numero e la dimensione delle erosioni articolari e il grado di riduzione dello spazio articolare nelle mani/polsi e piedi, è stato usato per valutare il grado di danno strutturale. I principali risultati per Simponi alla dose di 50 mg alla settimana 52 sono presentati nella Tabella 3.

Il numero dei pazienti con nessuna nuova erosione o modifica dal basale nel punteggio totale vdH-S  $\leq 0$  era significativamente più alto nel gruppo in trattamento con Simponi rispetto al gruppo di controllo ( $p = 0,003$ ). Gli effetti radiografici osservati alla settimana 52 si sono mantenuti fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, gli effetti radiografici sono stati simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

**Tabella 3**  
**Media (DS) delle modifiche radiografiche dal basale alla settimana 52 nel punteggio vdH-S totale in tutta la popolazione dello studio GO-BEFORE**

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n <sup>a</sup>	<b>160</b>	<b>159</b>
<b>Punteggio Totale</b>		
Basale	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Modifiche dal basale	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
<b>Punteggio di erosione</b>		
Basale	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Modifiche dal basale	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
<b>Punteggio JSN</b>		
Basale	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Modifiche dal basale	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

<sup>a</sup> n corrisponde ai pazienti randomizzati

\*  $p = 0,015$

\*\*  $p = 0,044$

### Funzionalità fisica e qualità di vita correlata allo stato di salute

La funzionalità fisica e l'invalidità sono state valutate come endpoint separato negli studi GO-FORWARD e GO-AFTER, usando l'indice d'invalidità dell'HAQ DI. In questi studi, alla settimana 24, Simponi ha mostrato un miglioramento dell'HAQ DI clinicamente e statisticamente significativo, rispetto al basale, se paragonato al gruppo di controllo. Tra i pazienti che rimanevano in trattamento con Simponi, randomizzati all'inizio dello studio, il miglioramento dell'HAQ DI è stato mantenuto fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, il miglioramento dell'HAQ DI è stato simile dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Nello studio GO-FORWARD sono stati evidenziati miglioramenti clinicamente e statisticamente significativi nella qualità di vita correlata allo stato di salute, in base alla misurazione del punteggio della componente fisica di SF-36 nei pazienti trattati con Simponi versus placebo alla settimana 24. Tra i pazienti che rimanevano in trattamento con Simponi, randomizzati all'inizio dello studio, il miglioramento di SF-36 è stato mantenuto fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, il miglioramento della componente fisica di SF-36 è stato simile dalla settimana 104 fino alla settimana 256. Negli studi GO-FORWARD e GO-AFTER, sono stati osservati miglioramenti statisticamente significativi nell'affaticamento, secondo la scala FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue).

### Artrite psoriasica

L'efficacia e la sicurezza di Simponi sono state valutate in uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (GO-REVEAL), condotto in 405 pazienti

adulti con AP in fase attiva ( $\geq 3$  articolazioni tumefatte e  $\geq 3$  articolazioni dolenti), nonostante la terapia con antinfiammatori non steroidei (FANS) o DMARD. I pazienti di questo studio avevano una diagnosi di AP da almeno 6 mesi e almeno una lieve psoriasi. Sono stati arruolati i pazienti con ciascun sottotipo di artrite psoriasica, compresa artrite poliarticolare senza noduli reumatoidi (43%), artrite periferica asimmetrica (30%), artrite delle articolazioni interfalangee distali (DIP) (15%), spondilite con artrite periferica (11%) e artrite mutilante (1%). Non è stato consentito alcun trattamento precedente con un medicinale anti-TNF. Simponi o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo, Simponi 50 mg, o Simponi 100 mg. Dopo la settimana 24, i pazienti che ricevevano placebo venivano assegnati a Simponi 50 mg. Alla settimana 52 i pazienti entravano in uno studio di estensione in aperto a lungo termine.

Il 48% circa dei pazienti ha continuato la somministrazione di dosi stabili di metotrexato ( $\leq 25$  mg/settimana). Gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta ACR 20 alla settimana 14 e la variazione rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato per l'AP alla settimana 24.

In generale, non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle misure dell'efficacia fra i regimi di dosaggio con Simponi 50 mg e 100 mg fino alla settimana 104. Secondo il disegno dello studio, i pazienti nell'estensione a lungo termine potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi di Simponi 50 mg e 100 mg a discrezione del medico dello studio.

#### Segni e sintomi

I principali risultati per la dose da 50 mg alle settimane 14 e 24 sono mostrati nella Tabella 4 e sono descritti qui di seguito.

**Tabella 4**  
**Principali risultati di efficacia dello studio GO-REVEAL**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	113	146
<b>% di pazienti che hanno risposto</b>		
<b>ACR 20</b>		
Settimana 14	9%	51%
Settimana 24	12%	52%
<b>ACR 50</b>		
Settimana 14	2%	30%
Settimana 24	4%	32%
<b>ACR 70</b>		
Settimana 14	1%	12%
Settimana 24	1%	19%
<b>PASI<sup>b</sup> 75<sup>c</sup></b>		
Settimana 14	3%	40%
Settimana 24	1%	56%

\*  $p < 0,05$  per tutti i confronti;

<sup>a</sup> n corrisponde ai pazienti randomizzati; il numero effettivo di pazienti valutabili per ciascun endpoint può variare per timepoint

<sup>b</sup> Psoriasis Area and Severity Index

<sup>c</sup> Sulla base del sottogruppo di pazienti con un coinvolgimento dell'area della superficie corporea (BSA)  $\geq 3\%$  al basale, 79 pazienti (69,9%) nel gruppo di trattamento con placebo e 109 (74,3%) in quello con Simponi 50 mg.

Le risposte sono state osservate alla prima valutazione (settimana 4), dopo la somministrazione iniziale di Simponi. Sono state riscontrate risposte ACR 20 simili alla settimana 14 nei pazienti con artrite poliarticolare in assenza di noduli reumatoidi e sottotipi di AP, artrite periferica asimmetrica. Il numero di pazienti con altri sottotipi di AP era troppo esiguo per consentire una valutazione significativa. Le risposte osservate nei gruppi di trattamento con Simponi erano simili nei pazienti trattati o meno con MTX concomitante. Tra i 146 pazienti randomizzati a Simponi 50 mg, 70 risultavano essere ancora in trattamento alla settimana 104. Tra questi 70 pazienti, 64, 46 e 31 pazienti

avevano rispettivamente una risposta ACR 20/50/70. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, sono state osservate percentuali di risposta ACR 20/50/70 simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Sono state anche osservate risposte statisticamente significative nel DAS28 alle settimane 14 e 24 ( $p < 0,05$ ).

Alla settimana 24, nei pazienti trattati con Simponi, sono stati osservati miglioramenti nei parametri dell'attività periferica tipica dell'artrite psoriasica (ad es., numero di articolazioni tumefatte, numero di articolazioni dolenti, dattilite e entesite). Il trattamento con Simponi ha determinato un miglioramento significativo della funzionalità fisica, valutata dall'HAQ DI e a miglioramenti significativi della qualità di vita correlata allo stato di salute, in base ai punteggi riassuntivi delle componenti fisiche e mentali del SF-36. Tra i pazienti rimasti in trattamento con Simponi, al quale erano stati randomizzati all'inizio dello studio, le risposte DAS28 e HAQ DI venivano mantenute fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, le risposte DAS28 e HAQ DI sono state simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

#### Risposta radiografica

Il danno strutturale di mani e piedi è stato radiologicamente valutato attraverso la variazione rispetto al basale del punteggio vdH-S, modificato per l'AP con l'aggiunta delle articolazioni interfalangee distali (DIP) della mano.

Il trattamento con Simponi 50 mg riduce il tasso di progressione del danno articolare periferico in confronto al trattamento con placebo alla settimana 24 misurata come variazione rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato (la media  $\pm$  punteggio DS era  $0,27 \pm 1,3$  nel gruppo placebo confrontato con  $-0,16 \pm 1,3$  nel gruppo di Simponi;  $p = 0,011$ ). Dei 146 pazienti che sono stati randomizzati a Simponi 50 mg, i dati dei raggi X alla settimana 52 erano disponibili per 126 pazienti, di questi il 77% non mostrava alcuna progressione rispetto al basale. Alla settimana 104, i dati dei raggi X erano disponibili per 114 pazienti e il 77% non mostrava alcuna progressione rispetto al basale. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, percentuali simili di pazienti non hanno mostrato alcuna progressione rispetto al basale dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

#### Spondiloartrite-assiale

##### *Spondilite anchilosante*

L'efficacia e la sicurezza di Simponi sono state valutate in uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo (GO-RAISE), condotto in 356 pazienti adulti con spondilite anchilosante in fase attiva (definita come indice Bath dell'attività patologica della spondilite anchilosante (BASDAI)  $\geq 4$  e una VAS per dolore lombare totale  $\geq 4$  su una scala da 0 a 10 cm). I pazienti arruolati in questo studio avevano la patologia in fase attiva, nonostante la terapia attuale o precedente con FANS o DMARD e non erano stati trattati in precedenza con alcun medicinale anti-TNF. Simponi o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo, Simponi 50 mg, o Simponi 100 mg e hanno potuto continuare la terapia concomitante di DMARD (MTX, SSZ e/o HCQ). L'endpoint primario è stato la percentuale di pazienti con risposta ASAS 20 (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) alla settimana 14. I dati di efficacia controllata con placebo sono stati raccolti e analizzati fino alla settimana 24.

I principali risultati per la dose da 50 mg sono mostrati nella Tabella 5 e sono descritti qui di seguito. In linea generale, non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle misure dell'efficacia fra i regimi posologici con Simponi 50 mg e 100 mg fino alla settimana 24. Secondo il disegno dello studio, i pazienti nell'estensione a lungo termine potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi di Simponi 50 mg e 100 mg a discrezione del medico dello studio.

**Tabella 5**  
**Principali risultati di efficacia dello studio GO-RAISE**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	78	138
<b>% di pazienti che hanno risposto</b>		
<b>ASAS 20</b>		
Settimana 14	<b>22%</b>	<b>59%</b>
Settimana 24	23%	56%
<b>ASAS 40</b>		
Settimana 14	15%	45%
Settimana 24	15%	44%
<b>ASAS 5/6</b>		
Settimana 14	8%	50%
Settimana 24	13%	49%

\* p ≤ 0,001 per tutti i confronti

<sup>a</sup> n corrisponde ai pazienti randomizzati; il numero effettivo di pazienti valutabili per ciascun endpoint può variare per timepoint

Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, la percentuale di pazienti con risposta ASAS 20 e ASAS 40 è stata simile dalla settimana 24 fino alla settimana 256.

Sono state osservate anche risposte statisticamente significative nel BASDAI 50, 70 e 90 ( $p \leq 0,017$ ) alle settimane 14 e 24. Sono stati riscontrati miglioramenti delle principali misurazioni dell'attività patologica alla prima valutazione (settimana 4) dopo la somministrazione iniziale di Simponi che sono stati mantenuti fino alla settimana 24. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, sono state osservate percentuali simili di variazione rispetto al basale nel BASDAI dalla settimana 24 fino alla settimana 256. È stata osservata un'efficacia costante nei pazienti a prescindere dall'uso di DMARD (MTX, sulfasalazina e/o idrossiclorochina), presenza dell'antigene HLA-B27 o livelli basali di PCR in base alla valutazione delle risposte ASAS 20 alla settimana 14.

Il trattamento con Simponi ha portato a miglioramenti significativi nella funzionalità fisica come valutato dai cambiamenti rispetto al basale in BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) alle settimane 14 e 24. Anche la qualità di vita correlata allo stato di salute, misurato dal punteggio della componente fisica SF-36, è stata migliorata significativamente alle settimane 14 e 24. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, i miglioramenti nella funzionalità fisica e nella qualità di vita correlata allo stato di salute sono stati simili dalla settimana 24 fino alla settimana 256.

#### *Spondiloartrite assiale non radiografica*

#### GO-AHEAD

La sicurezza e l'efficacia di Simponi sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (GO-AHEAD) condotto su 197 pazienti adulti con SpA assiale nr severa in fase attiva (definiti come quei pazienti che soddisfacevano i criteri della classificazione ASAS per la diagnosi di spondiloartrite assiale ma che non soddisfacevano i criteri di New York modificati per la diagnosi di SA). I pazienti arruolati in questo studio avevano una malattia in fase attiva (definita in base ad un BASDAI  $\geq 4$  e ad una Scala Analogica Visiva (VAS) per il dolore dorsale complessivo  $\geq 4$ , ciascuna su di una scala da 0 a 10 cm) nonostante una terapia con FANS in corso o precedente e non erano stati precedentemente trattati con un qualsiasi medicinale biologico compresa la terapia anti-TNF. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con placebo o con Simponi 50 mg somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane. Alla settimana 16, i pazienti entravano in un periodo di trattamento in aperto nel quale tutti ricevevano Simponi 50 mg somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane fino alla settimana 48 con valutazioni di efficacia effettuate fino alla settimana 52 e follow-up di sicurezza fino alla settimana 60. Approssimativamente il 93% dei pazienti che avevano ricevuto Simponi all'inizio dell'estensione in aperto (settimana 16)

rimanevano in trattamento fino alla fine dello studio (settimana 52). Le analisi sono state effettuate sia su tutta la popolazione trattata (AT, N = 197) che sulla popolazione con segni obiettivi di infiammazione (OSI, N = 158, come indicato da elevati livelli di PCR e/o dall'evidenza di sacroileite nella RMI effettuata al basale). I dati di efficacia controllati con placebo sono stati raccolti e analizzati fino alla settimana 16. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che otteneva una risposta ASAS 20 alla settimana 16. I principali risultati sono mostrati nella Tabella 6 e sono descritti di seguito.

**Tabella 6**  
**Principali risultati di efficacia dello studio GO-AHEAD alla settimana 16**

<b>Miglioramenti nei segni e nei sintomi</b>				
	Tutta la popolazione trattata (AT)		Popolazione con segni obiettivi di infiammazione (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>a</sup>	100	97	80	78
<b>% di pazienti che hanno risposto</b>				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS remissione parziale	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C <sup>b</sup> < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
<b>Inibizione dell'infiammazione nelle articolazioni sacro-iliache (SI) misurata con RMI</b>				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>c</sup>	87	74	69	61
Variazione media nel punteggio SPARCC <sup>d</sup> RMI dell'articolazione sacro-iliaca	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

<sup>a</sup> n corrisponde ai pazienti randomizzati e trattati

<sup>b</sup> Spondilite anchilosante punteggio di attività della malattia con proteina C reattiva (AT-Placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

<sup>c</sup> n corrisponde al numero di pazienti con dati di RMI al basale e alla settimana 16

<sup>d</sup> SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

\*\* p < 0,0001 per confronti Simponi vs placebo

\* p < 0,05 per confronti Simponi vs placebo

Miglioramenti statisticamente significativi nei segni e nei sintomi di SpA assiale nr severa in fase attiva sono stati dimostrati nei pazienti trattati con Simponi 50 mg rispetto al placebo alla settimana 16 (Tabella 6). Miglioramenti sono stati osservati alla prima valutazione (settimana 4) dopo la somministrazione iniziale di Simponi. Il punteggio SPARCC misurato con RMI ha mostrato riduzioni statisticamente significative dell'infiammazione nell'articolazione SI alla settimana 16 nei pazienti trattati con Simponi 50 mg rispetto al placebo (Tabella 6). Il dolore valutato tramite il dolore dorsale complessivo e il dolore dorsale notturno su scala VAS e l'attività della malattia misurata tramite ASDAS-C hanno mostrato anche un miglioramento statisticamente significativo dal basale alla settimana 16 nei pazienti trattati con Simponi 50 mg rispetto al placebo (p < 0,0001).

Miglioramenti statisticamente significativi nella mobilità spinale valutata con il BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) e nella funzionalità fisica valutata con il BASFI sono stati dimostrati nei pazienti trattati con Simponi 50 mg rispetto ai pazienti trattati con placebo (p < 0,0001). I pazienti trattati con Simponi hanno riportato in modo significativo più miglioramenti nella qualità di vita correlata allo stato di salute valutati tramite ASQoL, EQ-5D e componenti fisiche e mentali del SF-36 e hanno riportato in modo significativo più miglioramenti nella produttività valutati tramite maggiori riduzioni della compromissione complessiva della capacità di lavorare e della compromissione dello svolgimento delle attività quotidiane valutate tramite il questionario WPAI rispetto ai pazienti che ricevevano placebo.

Per tutti gli endpoint sopra descritti, risultati statisticamente significativi sono stati dimostrati anche nella popolazione OSI alla settimana 16.

In entrambe le popolazioni AT e OSI, i miglioramenti nei segni e sintomi, nella mobilità spinale, nella funzionalità fisica, nella qualità della vita e nella produttività osservati alla settimana 16 tra i pazienti trattati con Simponi 50 mg, persistevano in quei pazienti rimasti nello studio alla settimana 52.

## GO-BACK

La sicurezza e l'efficacia del proseguimento del trattamento con golimumab (frequenza di dosaggio completa o ridotta) rispetto all'interruzione del trattamento sono state valutate su pazienti adulti (18-45 anni di età) con SpA assiale nr in fase attiva che hanno dimostrato una remissione prolungata durante i 10 mesi di trattamento mensile in aperto con Simponi (GO-BACK). I pazienti eleggibili (che hanno raggiunto una risposta clinica entro il Mese 4 e uno stato della malattia inattivo (ASDAS < 1,3) sia al Mese 7 che al Mese 10) entrati nella fase di interruzione in doppio cieco sono stati randomizzati al proseguimento del trattamento mensile con Simponi (regime di trattamento completo, N = 63), al trattamento con Simponi ogni 2 mesi (regime di trattamento ridotto, N = 63) o al trattamento mensile con placebo (interruzione del trattamento, N = 62) per un massimo di circa 12 mesi.

L'endpoint primario di efficacia è stato la percentuale di pazienti senza una riacutizzazione dell'attività della malattia. I pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione, cioè avevano un ASDAS rilevato in 2 valutazioni consecutive in cui entrambe mostravano un punteggio assoluto pari a  $\geq 2,1$  o un aumento post-interruzione pari a  $\geq 1,1$  relativamente al Mese 10 (fine del periodo in aperto), hanno ripreso il trattamento mensile con Simponi in una fase di ritrattamento in aperto per caratterizzare la risposta clinica.

### *Risposta clinica dopo l'interruzione del trattamento in doppio cieco*

Tra i 188 pazienti con malattia inattiva che hanno ricevuto almeno una dose di trattamento in doppio cieco, una percentuale di pazienti significativamente maggiore ( $p < 0,001$ ) non ha manifestato una riacutizzazione della malattia proseguendo Simponi in trattamento completo (84,1 %), o in regimi di trattamento ridotto (68,3%) rispetto all'interruzione del trattamento (33,9 %) (Tabella 7).

**Tabella 7**  
**Analisi della percentuale di partecipanti senza una riacutizzazione<sup>a</sup>**  
**Analisi completa del set di popolazione (Periodo 2 – In doppio cieco)**

Trattamento	n/N	%	Differenza in % vs Placebo	
			Stimata (IC 95%) <sup>b</sup>	p-Value <sup>b</sup>
GLM s.c. QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM s.c. Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

Il set dell'analisi completa comprende tutti i partecipanti randomizzati che hanno raggiunto la malattia inattiva nel periodo 1 e che hanno ricevuto almeno una dose di trattamento in cieco dello studio.

<sup>a</sup> Definito come ASDAS valutato in 2 visite consecutive che mostrano entrambe un punteggio assoluto pari a  $\geq 2,1$  o aumento post-interruzione pari a  $\geq 1,1$  relativamente al Mese 10 (Visita 23).

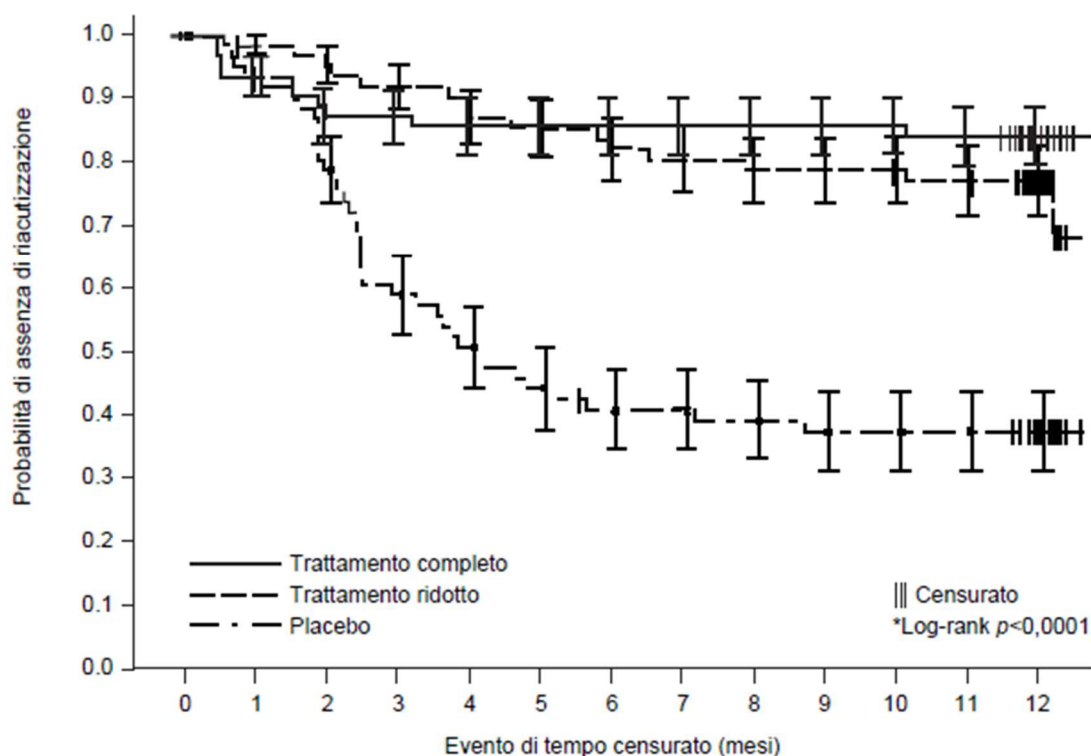
<sup>b</sup> Il tasso di errore di tipo I rispetto ai confronti tra trattamento multiplo (GLM s.c. QMT vs Placebo e GLM s.c. Q2MT vs Placebo) è stato controllato utilizzando una procedura di test sequenziale (step-down). Derivato sulla base del metodo di Miettinen e Nurminen stratificato con livello di PCR ( $> 6$  mg/L o  $\leq 6$  mg/L) come fattore di stratificazione. I partecipanti che hanno interrotto il periodo 2 prematuramente e prima di una "riacutizzazione" saranno conteggiati come aventi una "riacutizzazione".

N = Numero totale di partecipanti; n = numero di partecipanti senza una riacutizzazione; GLM = golimumab; s.c. = via sottocutanea, QMT = dosaggio mensile; Q2MT = dosaggio ogni 2 mesi.

La differenza di tempo alla prima riacutizzazione tra il gruppo di interruzione del trattamento e uno dei gruppi di trattamento con Simponi è mostrata nella Figura 1 (log-rank  $p < 0,0001$  per ciascun confronto). Nel gruppo placebo, le riacutizzazioni sono iniziate circa 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Simponi, con la maggior parte delle riacutizzazioni verificatesi entro 4 mesi dall'interruzione del trattamento (Figura 1).



**Figura 1: Analisi di Kaplan-Meier di tempo alla prima riacutizzazione**



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

\*Endpoint non aggiustato per molteplicità. Stratificato per livello di PCR (> 6 mg/L o ≤ 6 mg/L). La riacutizzazione è stata definita come ASDAS valutato in 2 visite consecutive che hanno mostrato entrambe un punteggio assoluto pari a ≥ 2,1 o un aumento post-interruzione di ≥ 1,1 rispetto al Mese 10 (Visita 23). I partecipanti che non hanno manifestato riacutizzazioni sono stati censurati al momento dell'interruzione o al Mese 13 del trattamento in doppio cieco del Periodo 2. L'inizio del periodo 2 rappresenta il Giorno 1 dell'analisi Kaplan-Meier per l'intero set di analisi.

#### *Risposta clinica al ritrattamento per una riacutizzazione della malattia*

La risposta clinica è stata definita come un miglioramento BASDAI  $\geq 2$  o  $\geq 50\%$  rispetto alla media dei 2 punteggi BASDAI consecutivi attribuiti alla riacutizzazione della malattia. Dei 53 partecipanti nel regime a dosaggio ridotto o nel regime di sospensione del trattamento che hanno avuto una riacutizzazione della malattia confermata, 51 (96,2%) hanno ottenuto una risposta clinica a Simponi entro i primi 3 mesi di ritrattamento, sebbene un numero inferiore di pazienti (71,7%) sia stato in grado di sostenerla per tutti i 3 mesi.

#### *Colite ulcerosa*

L'efficacia di Simponi è stata valutata in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo condotti in pazienti adulti.

Lo studio di induzione (PURSUIT-Induction) ha valutato pazienti con colite ulcerosa in fase attiva di grado da moderato a severo (punteggio Mayo da 6 a 12; subpunteggio endoscopico  $\geq 2$ ) che avevano una risposta inadeguata o che non avevano tollerato le terapie convenzionali o che erano corticosteroidi dipendenti. Nella porzione dello studio di conferma della dose, 761 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 400 mg di Simponi s.c. alla settimana 0 e 200 mg alla settimana 2, 200 mg di Simponi s.c. alla settimana 0 e 100 mg alla settimana 2 o placebo s.c. alle settimane 0 e 2. Era consentita la somministrazione concomitante di dosi stabili di aminosalicilati per via orale, corticosteroidi e/o agenti immunomodulatori. In questo studio è stata valutata l'efficacia di Simponi fino alla settimana 6.

I risultati dello studio di mantenimento (PURSUIT-Maintenance) si basavano sulla valutazione di 456 pazienti che avevano raggiunto una risposta clinica nella precedente induzione con Simponi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere Simponi 50 mg, Simponi 100 mg o placebo somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. Era consentita la somministrazione concomitante di dosi stabili di aminosalicilati per via orale e/o agenti immunomodulatori. I corticosteroidi dovevano essere gradatamente ridotti all'inizio dello studio di mantenimento. In questo studio è stata valutata l'efficacia di Simponi fino alla settimana 54. I pazienti che avevano completato lo studio di mantenimento fino alla settimana 54 hanno continuato il trattamento in uno studio di estensione, con efficacia valutata fino alla settimana 216. La valutazione dell'efficacia nello studio di estensione era basata sui cambiamenti nell'impiego dei corticosteroidi, sulla valutazione globale del medico (PGA) dell'attività della malattia e sul miglioramento della qualità della vita come misurato dal questionario sulla malattia infiammatoria dell'intestino (IBDQ).

**Tabella 8**  
**Principali risultati di efficacia degli studi PURSUIT - Induction e PURSUIT - Maintenance**

<b>PURSUIT-Induction</b>			
	<b>Placebo</b> N = 251	<b>Simponi 200/100 mg</b> N = 253	
<b>Percentuale di pazienti</b>			
Pazienti in risposta clinica alla settimana 6 <sup>a</sup>	30%	51%**	
Pazienti in remissione clinica alla settimana 6 <sup>b</sup>	6%	18%**	
Pazienti con guarigione della mucosa alla settimana 6 <sup>c</sup>	29%	42%*	
<b>PURSUIT-Maintenance</b>			
	<b>Placebo<sup>d</sup></b> N = 154	<b>Simponi 50 mg</b> N = 151	<b>Simponi 100 mg</b> N = 151
<b>Percentuale di pazienti</b>			
Mantenimento della risposta (Pazienti in risposta clinica fino alla settimana 54) <sup>e</sup>	31%	47%*	50%**
Remissione sostenuta (Pazienti in remissione clinica alle settimane 30 e 54) <sup>f</sup>	16%	23% <sup>g</sup>	28%*

N = numero di pazienti

\*\* p ≤ 0,001

\* p ≤ 0,01

<sup>a</sup> Definita come una riduzione rispetto al basale nel punteggio Mayo ≥ 30% e ≥ 3 punti, accompagnata da una riduzione del subpunteggio del sanguinamento rettale ≥ 1 o un 0 subpunteggio del sanguinamento rettale di 0 o 1.

<sup>b</sup> Definita come punteggio Mayo ≤ 2 punti, con nessun subpunteggio individuale > 1

<sup>c</sup> Definita come 0 o 1 nel subpunteggio endoscopico del punteggio Mayo.

<sup>d</sup> Solo induzione con Simponi.

<sup>e</sup> I pazienti sono stati valutati per l'attività della CU con il punteggio parziale Mayo ogni 4 settimane (la perdita di risposta era confermata con l'endoscopia). Pertanto, un paziente che manteneva la risposta era in uno stato di risposta clinica continua ad ogni valutazione clinica fino alla settimana 54.

<sup>f</sup> Un paziente doveva essere in remissione alle settimane 30 e 54 (senza mostrare una perdita di risposta in qualsiasi punto temporale fino alla settimana 54) per ottenere una remissione sostenuta.

<sup>g</sup> In pazienti di peso inferiore a 80 kg, una percentuale maggiore di pazienti che ricevevano una terapia di mantenimento da 50 mg mostrava una remissione clinica sostenuta rispetto a quelli che ricevevano placebo.

Più pazienti trattati con Simponi mostravano una guarigione sostenuta della mucosa (pazienti con guarigione della mucosa alle settimane 30 e 54) nel gruppo 50 mg (42%, p nominale < 0,05) e nel gruppo 100 mg (42%, p < 0,005) rispetto ai pazienti del gruppo placebo (27%).

Tra il 54% dei pazienti (247/456) che avevano ricevuto una terapia concomitante con corticosteroidi all'inizio del PURSUIT-Maintenance, la percentuale dei pazienti che avevano mantenuto una risposta clinica fino alla settimana 54 e non avevano ricevuto terapia concomitante con corticosteroidi alla settimana 54 è stata maggiore nel gruppo 50 mg (38%, 30/78) e nel gruppo 100 mg (30%, 25/82)

rispetto al gruppo placebo (21%, 18/87). La percentuale di pazienti che avevano eliminato corticosteroidi entro la settimana 54 è stata maggiore nel gruppo 50 mg (41%, 32/78) e nel gruppo 100 mg (33%, 27/82) rispetto al gruppo placebo (22%, 19/87). Tra i pazienti che erano entrati nello studio di estensione, la percentuale dei soggetti che erano rimasti liberi da corticosteroidi era generalmente mantenuta fino alla settimana 216.

I pazienti che non hanno raggiunto una risposta clinica alla settimana 6 durante gli studi PURSUIT-Induction sono stati trattati con Simponi 100 mg ogni 4 settimane nello studio PURSUIT-Maintenance. Alla settimana 14, il 28% di questi pazienti ha raggiunto una risposta definita dal punteggio parziale Mayo (riduzione fino a  $\geq 3$  punti rispetto all'inizio dell'induzione). Alla settimana 54, i risultati clinici osservati in questi pazienti sono stati simili ai risultati clinici riportati nei pazienti che avevano raggiunto una risposta clinica alla settimana 6.

Alla settimana 6, Simponi ha migliorato in modo significativo la qualità di vita come misurato dalla variazione rispetto al basale in una misura specifica della malattia, IBDQ (questionario sulla malattia infiammatoria dell'intestino). Tra i pazienti che avevano ricevuto una terapia di mantenimento con Simponi, il miglioramento della qualità di vita come misurato dall'IBDQ è stato mantenuto fino alla settimana 54.

Approssimativamente il 63% dei pazienti che avevano ricevuto Simponi all'inizio dello studio di estensione (settimana 56), rimanevano in trattamento fino alla fine dello studio (ultima somministrazione di golimumab alla settimana 212).

#### Immunogenicità

Negli studi di Fase III su AR, AP e SA fino alla settimana 52, sono stati individuati anticorpi contro golimumab, nel 5% (105/2 062) dei pazienti trattati con golimumab e dove testati, quasi tutti erano anticorpi neutralizzanti *in vitro*. Percentuali analoghe sono state evidenziate nelle indicazioni reumatologiche. La somministrazione concomitante di MTX ha determinato una percentuale di pazienti con anticorpi contro golimumab inferiore a quella dei pazienti che hanno ricevuto golimumab senza MTX (rispettivamente, il 3% circa [41/1 235] versus 8% [64/827]).

Nella SpA assiale nr, anticorpi contro golimumab sono stati riscontrati nel 7% (14/193) dei pazienti trattati con golimumab fino alla settimana 52.

Negli studi di Fase II e III sulla CU fino alla settimana 54, sono stati individuati anticorpi contro golimumab nel 3% (26/946) dei pazienti trattati con golimumab. Il sessantotto per cento (21/31) dei pazienti anticorpo-positivi avevano anticorpi neutralizzanti *in vitro*. Il trattamento concomitante con immunomodulatori (azatioprina, 6-mercaptopurina e MTX) ha determinato una percentuale di pazienti con anticorpi contro golimumab inferiore rispetto a quella dei pazienti che avevano ricevuto golimumab senza immunomodulatori (rispettivamente, 1% (4/308) versus 3% (22/638)). Tra i pazienti che avevano continuato lo studio di estensione e che avevano campioni valutabili fino alla settimana 228, sono stati individuati anticorpi contro golimumab nel 4% (23/604) dei pazienti trattati con golimumab. L'ottantadue per cento (18/22) dei pazienti anticorpo-positivi avevano anticorpi neutralizzanti *in vitro*.

La presenza di anticorpi contro golimumab può aumentare il rischio di reazioni al sito di iniezione (vedere paragrafo 4.4). Il numero esiguo di pazienti positivi agli anticorpi contro golimumab limita la capacità di trarre conclusioni definitive relativamente alla relazione fra anticorpi anti-golimumab e misure di efficacia o sicurezza clinica.

Poiché le analisi di immunogenicità sono specifiche per prodotto e saggio, il confronto delle percentuali di anticorpi con quelle di altri prodotti, non è appropriato.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Simponi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la colite ulcerosa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

Dopo un'unica somministrazione di golimumab per via sottocutanea a soggetti sani o a pazienti con AR, il tempo medio per raggiungere le concentrazioni sieriche massime ( $T_{max}$ ) variava fra 2 e 6 giorni. Un'iniezione sottocutanea di golimumab da 50 mg in soggetti sani ha prodotto una concentrazione sierica massima ( $C_{max}$ ) media  $\pm$  deviazione standard di  $3,1 \pm 1,4$   $\mu\text{g/mL}$ .

Dopo un'unica iniezione sottocutanea da 100 mg, l'assorbimento di golimumab era simile nella parte superiore del braccio, nell'addome e nella coscia, con una biodisponibilità media assoluta del 51%. Poiché golimumab ha evidenziato parametri farmacocinetici quasi proporzionali alla dose dopo una somministrazione per via sottocutanea, si prevede che la biodisponibilità assoluta di una dose di golimumab da 50 mg o da 200 mg sia analoga.

### *Distribuzione*

Dopo un'unica somministrazione e.v., il volume medio di distribuzione era di  $115 \pm 19$  mL/kg.

### *Eliminazione*

La clearance sistemica di golimumab è stata stimata essere di  $6,9 \pm 2,0$  mL/die/kg. Il valore dell'emivita terminale è stato stimato essere di circa  $12 \pm 3$  giorni nei soggetti sani e presentava valori analoghi nei pazienti con AR, AP, SA o CU.

Quando è stata somministrata per via sottocutanea una dose di golimumab da 50 mg in pazienti con AR, AP o SA ogni 4 settimane, le concentrazioni sieriche hanno raggiunto lo steady state entro la settimana 12. Con l'uso concomitante di MTX, il trattamento con golimumab da 50 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane ha prodotto una concentrazione sierica minima media ( $\pm$  deviazione standard) allo stato stazionario di circa  $0,6 \pm 0,4$   $\mu\text{g/mL}$  nei pazienti con AR in fase attiva, nonostante la terapia con MTX, di circa  $0,5 \pm 0,4$   $\mu\text{g/mL}$  nei pazienti con AP attiva, e di circa  $0,8 \pm 0,4$   $\mu\text{g/mL}$  nei pazienti con SA. Concentrazioni sieriche medie di valle di golimumab allo steady state in pazienti con SpA assiale nr sono state simili a quelle osservate in pazienti con SA dopo somministrazione sottocutanea di 50 mg di golimumab ogni 4 settimane.

I pazienti con AR, AP o SA, che non hanno ricevuto MTX in concomitanza, avevano concentrazioni minime di golimumab allo stato stazionario più basse di circa il 30% rispetto a quelle dei pazienti che hanno ricevuto golimumab con MTX. In un limitato numero di pazienti con AR trattati con golimumab per via sottocutanea per un periodo superiore a 6 mesi, l'uso concomitante di MTX ha ridotto la clearance apparente di golimumab di circa il 36%. Tuttavia, le analisi farmacocinetiche della popolazione indicano che l'uso concomitante di FANS, corticosteroidi per via orale o sulfasalazina non ha influenzato la clearance apparente di golimumab.

A seguito di dosi di induzione da 200 mg e 100 mg di golimumab rispettivamente alla settimana 0 e 2, e successivamente dosi di mantenimento da 50 mg o 100 mg di golimumab per via sottocutanea ogni 4 settimane in pazienti con CU, le concentrazioni sieriche di golimumab hanno raggiunto lo steady state approssimativamente 14 settimane dopo l'inizio della terapia. Il trattamento con 50 mg o 100 mg di golimumab per via sottocutanea ogni 4 settimane durante il mantenimento ha dato luogo ad una concentrazione sierica media di valle allo steady state di circa  $0,9 \pm 0,5$   $\mu\text{g/mL}$  e  $1,8 \pm 1,1$   $\mu\text{g/mL}$ , rispettivamente.

In pazienti con CU trattati con 50 mg o 100 mg di golimumab per via sottocutanea ogni 4 settimane, l'uso concomitante di immunomodulatori non ha avuto un effetto sostanziale sui livelli di valle di golimumab allo stato stazionario.

I pazienti che hanno sviluppato anticorpi contro golimumab generalmente hanno avuto basse concentrazioni sieriche di valle di golimumab allo steady state (vedere paragrafo 5.1).

### *Linearità*

Golimumab, in pazienti con AR, ha mostrato parametri farmacocinetici approssimativamente proporzionali alla dose nel range di dosaggio di 0,1 – 10,0 mg/kg dopo un'unica dose endovenosa. A seguito di una dose singola s.c. in soggetti sani, parametri farmacocinetici approssimativamente proporzionali alla dose sono stati osservati anche nel range di dose compreso tra 50 mg e 400 mg.

### *Effetto del peso sulla farmacocinetica*

Vi è una tendenza verso una clearance apparente di golimumab più elevata con l'aumento del peso (vedere paragrafo 4.2).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

Non sono stati condotti studi di mutagenesi, fertilità animale, né studi di cancerogenesi a lungo termine con golimumab.

In uno studio sulla fertilità e sulla funzionalità riproduttiva generale del topo, utilizzando un anticorpo analogo che inibisce selettivamente l'attività funzionale del TNF $\alpha$  murino, il numero di femmine di topo gravide si era ridotto. Non è noto se questi risultati fossero dovuti agli effetti sui maschi e/o sulle femmine. In uno studio sulla tossicità in fase evolutiva, condotto nei topi dopo la somministrazione dello stesso anticorpo analogo e nelle scimmie cynomolgus impiegando golimumab, non c'è stata alcuna indicazione di tossicità materna, embriotossicità o teratogenicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sorbitolo (E 420)

Istidina

Istidina cloridrato monoidrato

Polisorbato 80

Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere la penna preriempita o la siringa preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.

Simponi può essere conservato a temperature fino a un massimo di 25 °C per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma senza superare la data di scadenza originaria stampata sulla scatola. La nuova data di scadenza deve essere scritta sulla scatola (fino a 30 giorni dalla data di rimozione dal frigorifero).

Una volta che Simponi è stato conservato a temperatura ambiente, non deve essere conservato nuovamente in frigorifero. Simponi deve essere eliminato se non utilizzato entro i 30 giorni di conservazione a temperatura ambiente.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

### Simponi 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

1 mL di soluzione in una siringa preriempita (vetro di tipo 1) con un ago fisso (acciaio inossidabile) e un cappuccio per l'ago (gomma contenente lattice), in una penna preriempita. Simponi è disponibile in confezioni contenenti 1 penna preriempita e multiconfezioni contenenti 3 (3 confezioni da 1) penne preriempite.

### Simponi 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 mL di soluzione in una siringa preriempita (vetro di tipo 1) con un ago fisso (acciaio inossidabile) e un cappuccio per l'ago (gomma contenente lattice). Simponi è disponibile in confezioni contenenti 1 siringa preriempita e multiconfezioni contenenti 3 (3 confezioni da 1) siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Simponi è fornito in una penna preriempita monouso chiamata SmartJect o in una siringa preriempita monouso. Ciascuna confezione è provvista di istruzioni per l'uso che descrivono completamente l'utilizzo della penna o della siringa. Una volta tolta la penna preriempita o la siringa preriempita dal frigorifero, occorre lasciare che raggiunga la temperatura ambiente attendendo per 30 minuti, prima di iniettare Simponi. La penna o la siringa non deve essere agitata.

La soluzione è da limpida a lievemente opalescente, da incolore a giallo chiaro e può contenere qualche piccola particella di proteina translucida o bianca. Questo aspetto non è insolito per soluzioni contenenti proteine. Simponi non deve essere usato se la soluzione ha un colore alterato, è torbida o contiene particelle estranee visibili.

Le istruzioni complete per la preparazione e la somministrazione di Simponi in una penna preriempita o in una siringa preriempita, vengono fornite nel foglio illustrativo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/546/005 1 penna preriempita  
EU/1/09/546/006 3 penne preriempite

EU/1/09/546/007 1 siringa preriempita  
EU/1/09/546/008 3 siringhe preriempite

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 1 ottobre 2009  
Data del rinnovo più recente: 19 giugno 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
NL-2333 CB Leiden  
Paesi Bassi

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy  
Co. Cork  
Irlanda

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
NL-2333 CB Leiden  
Paesi Bassi

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il programma educativo consiste in una Scheda di Promemoria per il Paziente che deve essere conservata dal paziente. La scheda ha lo scopo di essere utilizzata sia come promemoria per registrare le date e i risultati di test specifici che per facilitare il paziente a condividere con gli operatori sanitari, che sottopongono a trattamento il paziente, informazioni speciali sul trattamento in corso con il medicinale.

**La Scheda di Promemoria per il Paziente** deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Un promemoria per i pazienti a mostrare la Scheda di Promemoria per il Paziente, anche in condizioni di emergenza, a tutti gli operatori sanitari che li sottopongono a trattamento e un messaggio per gli operatori sanitari che il paziente sta usando Simponi.
- Un'indicazione che la denominazione commerciale e il numero di lotto devono essere registrati.
- La disposizione per registrare il tipo, la data e il risultato degli accertamenti per la TB.
- Il trattamento con Simponi può aumentare i rischi di infezione grave, infezioni opportunistiche, tubercolosi, riattivazione dell'epatite B e infezione breakthrough (insorgente) dopo la somministrazione di vaccini vivi nei lattanti con esposizione *in utero* a golimumab; e quando è necessario contattare un operatore sanitario.
- I contatti del medico prescrittore.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA CON PENNA PRERIEMPITA PER USO PEDIATRICO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Simponi 45 mg/0,45 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
golimumab  
Per pazienti pediatrici < 40 kg

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Una penna preriempita da 0,45 mL contiene 45 mg di golimumab  
1 mL contiene 100 mg di golimumab.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sorbitolo (E420), istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in penna preriempita (VarioJect)  
1 penna preriempita

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Non agitare  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso sottocutaneo

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Il cappuccio dell'ago contiene gomma di lattice. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.  
Tenere la penna a temperatura ambiente fuori dalla scatola per 30 minuti prima dell'uso.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Scad., se conservato a temperatura ambiente \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma senza superare la data di scadenza originaria

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/546/009

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Simponi 45 mg/0,45 mL

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ALL'INTERNO DELLA SCATOLA**

**Prima di iniziare a usare Simponi:**

- Leggere il foglio illustrativo allegato
- Non agitare il prodotto
- Controllare la data di scadenza e il sigillo di sicurezza
- Attendere 30 minuti per consentire al prodotto di raggiungere la temperatura ambiente



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA PENNA PRERIEMPITA PER USO PEDIATRICO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Simponi 45 mg/0,45 mL iniezione  
golimumab  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

0,45 mL

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA CON PENNA PRERIEMPITA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Simponi 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita  
golimumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Una penna preriempita da 0,5 mL contiene 50 mg di golimumab

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sorbitolo (E420), istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in penna preriempita (SmartJect)  
1 penna preriempita

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Non agitare  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso sottocutaneo

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Il cappuccio dell'ago contiene gomma di lattice. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.  
Tenere la penna a temperatura ambiente fuori dalla scatola per 30 minuti prima dell'uso.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Scad., se conservato a temperatura ambiente \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma senza superare la data di scadenza originaria

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/546/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Simponi 50 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA PER 1 PENNA PRERIEMPITA COME CONFEZIONE INTERMEDIA / COMPONENTE DI UNA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Simponi 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita  
golimumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Una penna preriempita da 0,5 mL contiene 50 mg di golimumab

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sorbitolo (E420), istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in penna preriempita (SmartJect)  
1 penna preriempita  
Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Non agitare  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso sottocutaneo

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Il cappuccio dell'ago contiene gomma di lattice. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.  
Tenere la penna a temperatura ambiente fuori dalla scatola per 30 minuti prima dell'uso.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Scad., se conservato a temperatura ambiente \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma senza superare la data di scadenza originaria

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/546/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Simponi 50 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA PER CONFEZIONE MULTIPLA COMPRENDE 3 CONFEZIONI (COMPRESA BLUE BOX)**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Simponi 50 mg  
soluzione iniettabile in penna preriempita  
golimumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Una penna preriempita da 0,5 mL contiene 50 mg di golimumab

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sorbitolo (E420), istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in penna preriempita (SmartJect)  
Confezione multipla: 3 (3 confezioni da 1) penne preriempite

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Non agitare  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso sottocutaneo

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Il cappuccio dell'ago contiene gomma di lattice. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.  
Tenere la penna a temperatura ambiente fuori dalla scatola per 30 minuti prima dell'uso.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero  
Non congelare  
Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/546/002 (3 confezioni, ciascuna contenente 1 penna preriempita)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Simponi 50 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ALL'INTERNO DELLA SCATOLA**

**Prima di iniziare a usare Simponi:**

- Leggere il foglio illustrativo allegato
- Non agitare il prodotto
- Controllare la data di scadenza e il sigillo di sicurezza
- Attendere 30 minuti per consentire al prodotto di raggiungere la temperatura ambiente



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA PENNA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Simponi 50 mg soluzione iniettabile  
golimumab  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

0,5 mL

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA CON SIRINGA PRERIEMPITA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Simponi 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita  
golimumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Una siringa preriempita da 0,5 mL contiene 50 mg di golimumab

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sorbitolo (E420), istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. **Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita  
1 siringa preriempita

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Non agitare  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso sottocutaneo

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Il cappuccio dell'ago contiene gomma di lattice. **Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.**  
Tenere la siringa a temperatura ambiente fuori dalla scatola per 30 minuti prima dell'uso.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Scad., se conservato a temperatura ambiente \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma senza superare la data di scadenza originaria

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/546/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Simponi 50 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA PER 1 SIRINGA PRERIEMPITA COME CONFEZIONE INTERMEDIA / COMPONENTE DI UNA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Simponi 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita  
golimumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Una siringa preriempita da 0,5 mL contiene 50 mg di golimumab

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sorbitolo (E420), istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita

Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Non agitare

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso sottocutaneo

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Il cappuccio dell'ago contiene gomma di lattice. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.  
Tenere la siringa a temperatura ambiente fuori dalla scatola per 30 minuti prima dell'uso.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Scad., se conservato a temperatura ambiente \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma senza superare la data di scadenza originaria

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/546/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Simponi 50 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA PER CONFEZIONE MULTIPLA COMPRENDE 3 CONFEZIONI (COMPRESA BLUE BOX)**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Simponi 50 mg  
soluzione iniettabile in siringa preriempita  
golimumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Una siringa preriempita da 0,5 mL contiene 50 mg di golimumab

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sorbitolo (E420), istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Confezione multipla: 3 (3 confezioni da 1) siringhe preriempite

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Non agitare  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso sottocutaneo

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Il cappuccio dell'ago contiene gomma di lattice. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.  
Tenere la siringa a temperatura ambiente fuori dalla scatola per 30 minuti prima dell'uso.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero  
Non congelare  
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/546/004 (3 confezioni, ciascuna contenente 1 siringa preriempita)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Simponi 50 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ALL'INTERNO DELLA SCATOLA**

**Prima di iniziare a usare Simponi:**

- Leggere il foglio illustrativo allegato
- Non agitare il prodotto
- Controllare la data di scadenza e il sigillo di sicurezza
- Attendere 30 minuti per consentire al prodotto di raggiungere la temperatura ambiente



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Simponi 50 mg  
iniezione  
golimumab  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

0,5 mL

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA CON PENNA PRERIEMPITA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Simponi 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita  
golimumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita da 1 mL contiene 100 mg di golimumab

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sorbitolo (E420), istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in penna preriempita (SmartJect)  
1 penna preriempita

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Non agitare  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso sottocutaneo

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Il cappuccio dell'ago contiene gomma di lattice. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.  
Tenere la penna a temperatura ambiente fuori dalla scatola per 30 minuti prima dell'uso.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Scad., se conservato a temperatura ambiente \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma senza superare la data di scadenza originaria

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/546/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Simponi 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA PER 1 PENNA PRERIEMPITA COME CONFEZIONE INTERMEDIA / COMPONENTE DI UNA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Simponi 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita  
golimumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita da 1 mL contiene 100 mg di golimumab

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sorbitolo (E420), istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in penna preriempita (SmartJect)  
1 penna preriempita  
Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Non agitare  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso sottocutaneo

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Il cappuccio dell'ago contiene gomma di lattice. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.  
Tenere la penna a temperatura ambiente fuori dalla scatola per 30 minuti prima dell'uso.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Scad., se conservato a temperatura ambiente \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma senza superare la data di scadenza originaria

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/546/006

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Simponi 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA PER CONFEZIONE MULTIPLA COMPRENDE 3 CONFEZIONI (COMPRESA BLUE BOX)**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Simponi 100 mg  
soluzione iniettabile in penna preriempita  
golimumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita da 1 mL contiene 100 mg di golimumab

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sorbitolo (E420), istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in penna preriempita (SmartJect)  
Confezione multipla: 3 (3 confezioni da 1) penne preriempite

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Non agitare  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso sottocutaneo

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Il cappuccio dell'ago contiene gomma di lattice. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.  
Tenere la penna a temperatura ambiente fuori dalla scatola per 30 minuti prima dell'uso.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero  
Non congelare  
Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/546/006 (3 confezioni, ciascuna contenente 1 penna preriempita)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Simponi 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ALL'INTERNO DELLA SCATOLA**

**Prima di iniziare a usare Simponi:**

- Leggere il foglio illustrativo allegato
- Non agitare il prodotto
- Controllare la data di scadenza e il sigillo di sicurezza
- Attendere 30 minuti per consentire al prodotto di raggiungere la temperatura ambiente



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA PENNA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Simponi 100 mg soluzione iniettabile  
golimumab  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 mL

**6. ALTRO**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### SCATOLA CON SIRINGA PRERIEMPITA

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simponi 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita  
golimumab

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 1 mL contiene 100 mg di golimumab

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sorbitolo (E420), istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita  
1 siringa preriempita

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso sottocutaneo

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Il cappuccio dell'ago contiene gomma di lattice. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo. Tenere la siringa a temperatura ambiente fuori dalla scatola per 30 minuti prima dell'uso.

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.  
Scad., se conservato a temperatura ambiente \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma senza superare la data di scadenza originaria

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/546/007

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Simponi 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA PER 1 SIRINGA PRERIEMPITA COME CONFEZIONE INTERMEDIA /  
COMPONENTE DI UNA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Simponi 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita  
golimumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita da 1 mL contiene 100 mg di golimumab

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sorbitolo (E420), istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita  
1 siringa preriempita  
Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Non agitare  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso sottocutaneo

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Il cappuccio dell'ago contiene gomma di lattice. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.  
Tenere la siringa a temperatura ambiente fuori dalla scatola per 30 minuti prima dell'uso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Scad., se conservato a temperatura ambiente \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma senza superare la data di scadenza originaria

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/546/008

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Simponi 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA PER CONFEZIONE MULTIPLA COMPRENDETE 3 CONFEZIONI  
(COMPRESA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Simponi 100 mg  
soluzione iniettabile in siringa preriempita  
golimumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita da 1 mL contiene 100 mg di golimumab

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sorbitolo (E420), istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Confezione multipla: 3 (3 confezioni da 1) siringhe preriempite

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Non agitare  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso sottocutaneo

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Il cappuccio dell'ago contiene gomma di lattice. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.  
Tenere la siringa a temperatura ambiente fuori dalla scatola per 30 minuti prima dell'uso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero  
Non congelare  
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/546/008 (3 confezioni, ciascuna contenente 1 siringa preriempita)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Simponi 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ALL'INTERNO DELLA SCATOLA**

**Prima di iniziare a usare Simponi:**

- Leggere il foglio illustrativo allegato
- Non agitare il prodotto
- Controllare la data di scadenza e il sigillo di sicurezza
- Attendere 30 minuti per consentire al prodotto di raggiungere la temperatura ambiente



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Simponi 100 mg  
iniezione  
golimumab  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 mL

**6. ALTRO**

## Simponi - Scheda di Promemoria per il Paziente

Questa Scheda di Promemoria per il Paziente contiene importanti informazioni riguardo la sicurezza che deve conoscere prima e durante la terapia con Simponi.

Mostrì questa scheda a tutti i medici che intervengono nel trattamento della sua malattia.

### 1. Infezioni

Quando viene trattato con Simponi, può contrarre piú facilmente infezioni. Le infezioni possono progredire piú rapidamente ed essere piú gravi. Inoltre, possono ripresentarsi infezioni contratte in passato.

#### 1.1 Prima del trattamento con Simponi:

- Informi il medico se ha un'infezione. Non deve essere trattato con Simponi se ha tubercolosi (TB) o qualsiasi altra infezione grave.
- Deve essere esaminato per valutare se è affetto da TB. È molto importante che riferisca al medico se in passato ha avuto la TB, o se è venuto in stretto contatto con qualcuno che ha avuto la TB. Chieda al medico di registrare il tipo e la data dell'ultimo/i accertamento/i per la TB sulla scheda:

Tipo di test _____	Tipo di test _____
Data _____	Data _____
Risultato _____	Risultato _____

- Informi il medico se sa o sospetta di essere portatore del virus dell'epatite B.

#### 1.2 Durante e dopo il trattamento con Simponi:

- Informi subito il medico se presenta sintomi di un'infezione, come febbre, stanchezza, tosse (persistente), respiro corto, sintomi simili all'influenza, perdita di peso, sudorazione notturna, diarrea, ferite, problemi dentari e bruciore quando urina.

### 2. Gravidanza e Vaccinazioni

Nel caso in cui abbia ricevuto un trattamento con Simponi nel corso della gravidanza, è importante che informi il pediatra di questo trattamento prima che al bambino venga somministrato qualsiasi tipo di vaccino. Nei 6 mesi successivi all'ultima iniezione di Simponi durante la gravidanza, al bambino non deve essere somministrato un "vaccino vivo", come il vaccino BCG (usato per prevenire la tubercolosi).

### 3. Date del trattamento con Simponi

1<sup>a</sup> somministrazione: \_\_\_\_\_

Somministrazioni successive: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

È importante che lei e il medico registriate la denominazione commerciale e il numero di lotto del suo medicinale.

### 4. Altre informazioni

Nome del paziente: \_\_\_\_\_  
Nome del medico: \_\_\_\_\_  
Numero di telefono del medico: \_\_\_\_\_

- Si assicuri di avere con sé durante tutte le visite, l'elenco di tutti gli altri medicinali che sta assumendo e lo mostri al personale sanitario.

- Tenga questa scheda con sé per i 6 mesi successivi all'ultima dose di Simponi, poiché gli effetti indesiderati possono comparire molto tempo dopo l'ultima dose di Simponi.
- Legga attentamente il foglio illustrativo di Simponi prima di iniziare a usare questo medicinale.

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Simponi 45 mg/0,45 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

Per pazienti pediatriche con un peso inferiore a 40 kg  
golimumab

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Il medico le fornirà una Scheda di Promemoria per il Paziente, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza, delle quali deve essere consapevole prima e durante la terapia con Simponi.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Simponi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Simponi
3. Come usare Simponi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Simponi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Simponi e a cosa serve**

Simponi contiene un principio attivo chiamato golimumab.

Simponi appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "bloccanti del TNF". È utilizzato **nei bambini** di età pari o superiore ai 2 anni per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare.

Simponi agisce bloccando l'azione di una proteina chiamata "fattore di necrosi tumorale alfa" (TNF- $\alpha$ ). Questa proteina è coinvolta nei processi infiammatori dell'organismo e bloccandola è possibile ridurre l'infiammazione nell'organismo.

#### **Artrite idiopatica giovanile poliarticolare**

L'artrite idiopatica giovanile poliarticolare è una malattia infiammatoria che causa dolore e gonfiore alle articolazioni nei bambini. Se ha l'artrite idiopatica giovanile poliarticolare, le verranno dati prima altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente a questi medicinali, le verrà dato Simponi in associazione con metotrexato per trattare la malattia.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Simponi**

##### **Non usi Simponi**

- Se è allergico (ipersensibile) a golimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se ha la tubercolosi (TB) o qualsiasi altra infezione grave.
- Se ha un'insufficienza cardiaca moderata o grave.

Se non è sicuro che una qualsiasi delle condizioni citate in precedenza possano riguardarla, ne parli con il medico, con il farmacista o con l'infermiere prima di usare Simponi.

## **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Simponi.

### Infezioni

Informi subito il medico se ha già avuto o se presenta sintomi di infezione durante o dopo il trattamento con Simponi. I sintomi dell'infezione comprendono febbre, tosse, respiro corto, sintomi simili all'influenza, diarrea, ferite, problemi ai denti o sensazione di bruciore quando urina.

- Può contrarre infezioni più facilmente quando usa Simponi.
- Le infezioni possono progredire più rapidamente ed essere più gravi. Inoltre, possono ripresentarsi infezioni contratte in passato.

### *Tubercolosi (TB)*

Informi subito il medico se nota sintomi di TB durante il trattamento. I sintomi della TB comprendono tosse persistente, perdita di peso, sensazione di stanchezza, febbre o sudorazione notturna.

- Sono stati segnalati alcuni casi di TB in pazienti trattati con Simponi, in rare occasioni perfino in pazienti che sono stati trattati con medicinali per la TB. Il medico eseguirà degli esami per valutare se ha la TB. Il medico registrerà questi esami sulla Scheda di Promemoria per il Paziente.
- È molto importante che riferisca al medico se in passato ha avuto la TB, o se è venuto in stretto contatto con qualcuno che ha o ha avuto la TB.
- Se il medico ritiene che lei sia a rischio di TB, è possibile che venga trattato con medicinali per la TB prima che le sia somministrato Simponi.

### *Virus dell'epatite B (HBV)*

- Informi il medico se è un portatore o ha o ha avuto l'epatite B, prima che le sia somministrato Simponi.
- Informi il medico se crede di poter essere a rischio di contrarre l'epatite B
- Il medico deve eseguire degli esami per valutare se ha l'epatite B
- Il trattamento con i bloccanti del TNF come Simponi può causare la riattivazione del virus dell'epatite B nei pazienti portatori di questo virus, che in alcuni casi può causare la morte.

### *Infezioni invasive da funghi*

Informi immediatamente il medico se ha vissuto o viaggiato in un'area dove sono comuni le infezioni causate da specifici tipi di funghi che possono colpire i polmoni o altre parti del corpo (chiamate istoplasmosi, coccidioomicosi o blastomicosi). Chieda al medico se non sa se queste infezioni fungine sono comuni nell'area in cui ha vissuto o viaggiato.

### Tumore e linfoma

Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o altri tipi di tumore, prima che le sia somministrato Simponi.

- Se usa Simponi o altri bloccanti del TNF può aumentare il rischio di sviluppo di un linfoma o di un altro tipo di tumore.
- I pazienti con artrite reumatoide grave o altre malattie infiammatorie, che hanno sofferto di questa malattia per molto tempo, possono presentare un rischio di sviluppo di linfoma maggiore della media.
- Nei pazienti bambini e adolescenti che hanno assunto medicinali bloccanti del TNF, sono stati segnalati casi di tumori, compresi quelli di tipo inusuale, qualche volta mortali.
- In rare occasioni, uno specifico e grave tipo di linfoma chiamato linfoma epatosplenico a cellule T è stato osservato in pazienti che assumevano altri bloccanti del TNF. La maggior parte di questi pazienti erano adolescenti o giovani adulti di sesso maschile. Questo tipo di tumore ha portato solitamente alla morte. Quasi tutti questi pazienti avevano ricevuto anche medicinali conosciuti come azatioprina o 6-mercaptopurina. Informi il medico se sta prendendo azatioprina o 6-mercaptopurina con Simponi.

- Pazienti con grave asma persistente, malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO) o assidui fumatori possono avere un aumentato rischio di cancro con il trattamento con Simponi. Se ha asma grave persistente, BPCO o è un assiduo fumatore, deve discutere con il medico se il trattamento con un bloccante del TNF è appropriato.
- Alcuni pazienti trattati con golimumab hanno sviluppato alcuni tipi di cancro della pelle. Se si manifesta qualsiasi tipo di variazione di aspetto della pelle o escrescenze sulla pelle durante o dopo la terapia, informi il medico.

#### Insufficienza cardiaca

Informi immediatamente il medico se nota nuovi sintomi di insufficienza cardiaca o un loro peggioramento. I sintomi dell'insufficienza cardiaca comprendono respiro corto o gonfiore dei piedi.

- Con i bloccanti del TNF, compreso Simponi, sono stati segnalati casi di insufficienza cardiaca congestizia di nuova insorgenza o un suo peggioramento. Alcuni di questi pazienti sono morti.
- Se ha insufficienza cardiaca lieve ed è trattato con Simponi, il medico la terrà strettamente monitorato.

#### Malattia del sistema nervoso

Informi immediatamente il medico se le è mai stata diagnosticata o se sviluppa i sintomi di una malattia demielinizante, come la sclerosi multipla. I sintomi possono comprendere alterazioni della vista, debolezza a braccia e gambe, torpore o formicolio in qualsiasi parte del corpo. Il medico deciderà se è il caso che le sia somministrato Simponi.

#### Operazioni o procedure odontoiatriche

- Informi il medico se dovrà essere sottoposto a eventuali operazioni o procedure odontoiatriche.
- Informi il chirurgo o il dentista che esegue la procedura che è in trattamento con Simponi, mostrando la Scheda di Promemoria per il Paziente.

#### Malattie autoimmuni

Informi il medico se sviluppa i sintomi di una malattia chiamata lupus. I sintomi comprendono eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza.

- In rare occasioni, le persone trattate con i bloccanti del TNF hanno sviluppato lupus.

#### Malattie del sangue

In alcuni pazienti il corpo può non produrre a sufficienza cellule del sangue che aiutano il corpo a lottare contro le infezioni o aiutano a smettere di sanguinare. Se dovesse avere febbre persistente di cui non capisce l'origine, lividi o sanguinare facilmente o essere molto pallido, chiami immediatamente il medico. Il medico può decidere di interrompere il trattamento.

Se non è sicuro che una qualsiasi delle condizioni citate in precedenza possano riguardarla, ne parli con il medico o il farmacista prima di usare Simponi.

#### Vaccinazioni

Informi il medico se è stato recentemente vaccinato o se ha in programma di essere vaccinato.

- Non deve ricevere determinati vaccini (vivi) mentre è in trattamento con Simponi.
- Alcune vaccinazioni possono causare infezioni. Se ha ricevuto Simponi mentre era in gravidanza, il bambino può avere un maggior rischio di contrarre tale infezione per approssimativamente sei mesi dopo l'ultima dose ricevuta durante la gravidanza. È importante dire al pediatra e agli altri operatori sanitari dell'uso di Simponi in modo che possano decidere quando il bambino debba ricevere qualsiasi vaccino.

Si rivolga al medico del bambino per quanto riguarda le vaccinazioni per il bambino. Se possibile, il bambino deve essere in regola con tutte le vaccinazioni prima di usare Simponi.

#### Agenti infettivi terapeutici

Si rivolga al medico se ha recentemente assunto o ha in programma di assumere un trattamento con un agente terapeutico infettivo (come l'instillazione di BCG usata per il trattamento del cancro).

### Reazioni allergiche

Informi immediatamente il medico se sviluppa i sintomi di una reazione allergica dopo il trattamento con Simponi. I sintomi di una reazione allergica possono comprendere gonfiore del viso, delle labbra, della bocca o della gola che possono causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione, eruzione cutanea, orticaria, gonfiore di mani, piedi e caviglie.

- Alcune di queste reazioni possono essere gravi o, raramente, pericolose per la vita.
- Alcune di queste reazioni si sono verificate dopo la prima somministrazione di Simponi.

### **Bambini**

Simponi non è raccomandato per i bambini al di sotto dei 2 anni di età affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare poiché non è stato studiato in questa popolazione.

### **Altri medicinali e Simponi**

- Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compreso qualsiasi altro medicinale per trattare l'artrite idiopatica giovanile poliarticolare.
- Non deve assumere Simponi con medicinali contenenti il principio attivo anakinra o abatacept. Questi medicinali sono utilizzati per il trattamento di malattie reumatiche.
- Informi il medico o il farmacista se sta assumendo qualsiasi altro medicinale che agisce sul sistema immunitario.
- Non deve ricevere determinati vaccini (vivi) mentre è in trattamento con Simponi.

Se non è sicuro che una qualsiasi delle condizioni citate in precedenza possano riguardarla, ne parli con il medico o il farmacista prima di usare Simponi.

### **Gravidanza e allattamento**

Parli con il medico prima di usare Simponi se:

- È in corso una gravidanza o sta pianificando una gravidanza durante l'uso di Simponi. Sono disponibili informazioni limitate sugli effetti di questo medicinale nelle donne in gravidanza. Se deve essere trattata con Simponi, deve evitare una gravidanza utilizzando un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo l'ultima iniezione di Simponi. Simponi deve essere usato durante la gravidanza solo se strettamente necessario per lei.
- Prima di allattare al seno, l'ultimo trattamento con Simponi deve risalire ad almeno 6 mesi prima. Deve interrompere l'allattamento al seno se deve esserle somministrato Simponi.
- Se ha ricevuto Simponi durante la gravidanza, il bambino può avere un maggior rischio di contrarre un'infezione. È importante dire al pediatra e agli altri operatori sanitari dell'uso di Simponi prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino (per maggiori informazioni vedere il paragrafo sulle vaccinazioni).

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Simponi altera lievemente la capacità di andare in bicicletta e di guidare e di usare strumenti o macchinari. Dopo l'uso di Simponi, tuttavia si possono verificare capogiri. In questo caso, non vada in bicicletta, non guidi, né usi strumenti o macchinari.

### **Simponi contiene lattice e sorbitolo**

#### Sensibilità al lattice

Una parte della penna preriempita, il cappuccio che copre l'ago, contiene lattice. Poiché il lattice può causare reazioni allergiche gravi, informi il medico prima di usare Simponi, se lei o chi la assiste è allergico al lattice.

#### Intolleranza al sorbitolo

Questo medicinale contiene 18,45 mg di sorbitolo (E420) in ciascuna penna preriempita. Ogni 0,05 mL di medicinale contiene 2,05 mg di sorbitolo (E420).



### 3. Come usare Simponi

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

#### Quanto Simponi viene somministrato

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare in bambini di età pari o superiore ai 2 anni:

- Bambini con un peso *inferiore ai 40 kg*:  
La dose raccomandata di Simponi in bambini con un peso inferiore ai 40 kg dipende dal peso e dall'altezza. Il medico le dirà la dose corretta da utilizzare. La dose deve essere somministrata una volta al mese, nello stesso giorno ogni mese.
- Bambini con un peso *di almeno 40 kg*:  
Per bambini con un peso corporeo di almeno 40 kg, è disponibile una penna preriempita o una siringa preriempita a dose fissa da 50 mg. Per la dose da 50 mg, vedere paragrafo 3 "Come usare Simponi" del foglio illustrativo di Simponi 50 mg penna preriempita o siringa preriempita.
- Si rivolga al medico prima di prendere la quarta dose. Il medico deciderà se è il caso che continui il trattamento con Simponi.

#### Come viene somministrato Simponi

- Simponi viene somministrato mediante iniezione sotto la pelle (per via sottocutanea).
- All'inizio, il medico o l'infermiere le inietterà Simponi. Tuttavia, lei e il medico potete decidere che lei può iniettarsi Simponi da solo o che può iniettarlo al bambino. In questo caso, verrà istruito su come iniettare Simponi.

Parli con il medico se ha eventuali domande sull'autosomministrazione di un'iniezione. Alla fine di questo foglio illustrativo, troverà dettagliate "Istruzioni per l'uso".

#### Se usa più Simponi di quanto deve

Se ha usato o le è stato somministrato troppo Simponi (iniettandone troppo in un'unica somministrazione o usandolo troppo spesso), informi immediatamente il medico o il farmacista. Porti sempre con sé questo foglio illustrativo e l'imballaggio esterno, anche se è vuoto.

#### Se dimentica di usare Simponi

Se dimentica di usare Simponi il giorno programmato, inietti la dose dimenticata non appena se ne ricorda.

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Quando iniettare la dose successiva:

- Se il ritardo è inferiore a 2 settimane, inietti la dose dimenticata appena se ne ricorda e continui a seguire il programma originale.
- Se il ritardo è superiore a 2 settimane, inietti la dose dimenticata appena se ne ricorda e informi il medico o il farmacista e chieda quando deve assumere la dose successiva.

Se ha dubbi su cosa fare, si rivolga al medico o al farmacista.

#### Se interrompe il trattamento con Simponi

Se sta prendendo in considerazione di interrompere il trattamento con Simponi, si rivolga prima al medico o al farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Alcuni pazienti possono manifestare gravi effetti indesiderati che possono richiedere il trattamento medico. Gli effetti indesiderati possono manifestarsi anche dopo diversi mesi dall'ultima iniezione.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi di Simponi che comprendono:

- **reazioni allergiche che possono essere gravi, o raramente, potenzialmente pericolose per la vita (raro).** I sintomi di una reazione allergica possono comprendere gonfiore del viso, delle labbra, della bocca o della gola che possono causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione, eruzione cutanea, orticaria, gonfiore di mani, piedi e caviglie. Alcune di queste reazioni si sono manifestate dopo la prima somministrazione di Simponi.
- **infezioni gravi (compresa TB, infezioni batteriche comprese gravi infezioni del sangue e polmonite, gravi infezioni fungine e altre infezioni opportunistiche) (comune).** I sintomi di una infezione possono comprendere febbre, stanchezza, tosse (persistente), respiro corto, sintomi simili all'influenza, perdita di peso, sudorazione notturna, diarrea, ferite, problemi dentali e sensazione di bruciore quando si urina.
- **riattivazione del virus dell'epatite B se è un portatore o ha avuto in precedenza l'epatite B (raro).** I sintomi possono comprendere ingiallimento di pelle e occhi, urina di colore marrone scuro, dolore nella parte destra dell'addome, febbre, sensazione di malessere, malessere e sensazione di forte stanchezza.
- **malattia del sistema nervoso come sclerosi multipla (raro).** I sintomi della malattia del sistema nervoso possono comprendere alterazioni della vista, debolezza di braccia o gambe, intorpidimento o formicolio in qualsiasi parte del corpo.
- **cancro dei linfonodi (linfoma) (raro).** I sintomi del linfoma possono comprendere gonfiore dei linfonodi, perdita di peso o febbre.
- **insufficienza cardiaca (raro).** I sintomi di insufficienza cardiaca possono comprendere respiro corto o gonfiore dei piedi.
- **segni di disturbi del sistema immunitario chiamati:**
  - **lupus (raro).** I sintomi possono comprendere dolore articolare o una eruzione cutanea su guance o braccia che è sensibile al sole.
  - **sarcoidosi (raro).** I sintomi possono comprendere una tosse persistente, respiro corto, dolore toracico, febbre, gonfiore dei linfonodi, perdita di peso, eruzioni cutanee e visione offuscata.
- **gonfiore dei piccoli vasi sanguigni (vasculite) (raro).** I sintomi possono comprendere febbre, mal di testa, perdita di peso, sudorazioni notturne, eruzione cutanea e problemi dei nervi come intorpidimento e formicolio.
- **cancro della pelle (non comune).** I sintomi del cancro della pelle possono comprendere cambiamenti nell'aspetto della pelle o escrescenze sulla pelle.
- **malattia del sangue (comune).** I sintomi della malattia del sangue possono comprendere una febbre che non va via, forte tendenza a sviluppare lividi o sanguinamento o aspetto molto pallido.
- **cancro del sangue (leucemia) (raro).** I sintomi della leucemia possono comprendere febbre, sensazione di stanchezza, infezioni frequenti, lividi e sudorazioni notturne.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei sintomi sopra elencati.

#### **I seguenti ulteriori effetti indesiderati sono stati osservati con Simponi:**

##### Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Infezioni delle alte vie respiratorie, mal di gola o raucedine, raffreddore

##### Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Anomalie degli esami del fegato (aumento degli enzimi del fegato), riscontrate durante gli esami del sangue effettuati dal medico

- Sensazione di capogiro
- Mal di testa
- Sensazione di intorpidimento o formicolio
- Infezioni superficiali da funghi
- Ascesso
- Infezioni batteriche (come cellulite)
- Riduzione dei globuli rossi
- Riduzione dei globuli bianchi
- Positività al test sul sangue per lupus
- Reazioni allergiche
- Indigestione
- Dolore allo stomaco
- Sensazione di malessere (nausea)
- Influenza
- Bronchite
- Infezione dei seni nasali
- Herpes facciale
- Pressione sanguigna alta
- Febbre
- Asma, respiro corto, sibilo
- Disturbi dello stomaco e dell'intestino che comprendono l'infiammazione dell'interno dello stomaco e del colon che possono causare febbre
- Dolore e ulcere nella bocca
- Reazioni al sito di iniezione (compresi rossore, indurimento, dolore, lividi, prurito, formicolio e irritazione)
- Perdita di capelli
- Eruzione cutanea e prurito della pelle
- Difficoltà a dormire
- Depressione
- Sensazione di debolezza
- Fratture delle ossa
- Dolore toracico

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- Infezione ai reni
- Cancro, compreso cancro della pelle e tumefazioni non cancerose o piccole masse, inclusi i nei
- Vescicole cutanee
- Grave infezione in tutto il corpo (sepsi), che talvolta include bassa pressione sanguigna (shock settico)
- Psoriasi (compresa quella di palmi delle mani e/o di piante dei piedi e/o sotto forma di vescicole della pelle)
- Riduzione delle piastrine
- Riduzione combinata di piastrine, globuli rossi e globuli bianchi
- Disturbi alla tiroide
- Aumento dei livelli di zucchero nel sangue
- Aumenti dei livelli di colesterolo nel sangue
- Disturbi dell'equilibrio
- Disturbi della vista
- Occhio infiammato (congiuntivite)
- Allergia all'occhio
- Sensazione di battito cardiaco irregolare
- Restringimento dei vasi sanguigni nel cuore
- Coaguli di sangue
- Arrossamento

- Stitichezza
- Infiammazione cronica dei polmoni
- Reflusso acido
- Calcoli nella bile
- Disturbi al fegato
- Disturbi al seno
- Disturbi mestruali

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):

- Incapacità del midollo osseo di produrre le cellule del sangue
- Grave riduzione del numero di globuli bianchi
- Infezione delle articolazioni o dei tessuti circostanti
- Guarigione difficoltosa
- Infiammazione dei vasi sanguigni degli organi interni
- Leucemia
- Melanoma (un tipo di tumore della pelle)
- Carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle)
- Reazioni lichenoidi (eruzione cutanea viola-rossastra pruriginosa e/o linee filiformi bianco-grigie sulle membrane mucose)
- Pelle che si desquama
- Disturbi immunologici che possono interessare i polmoni, la pelle e i linfonodi (molto comunemente presenti come sarcoidosi)
- Dolore e scolorimento nelle dita della mano o del piede
- Disturbi del gusto
- Disturbi alla vescica
- Disturbi ai reni
- Infiammazione dei vasi sanguigni della pelle che causa eruzione cutanea

Effetti indesiderati con frequenza non nota:

- Un raro tumore del sangue che colpisce principalmente persone giovani (linfoma epatosplenico a cellule T)
- Sarcoma di Kaposi, una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle
- Peggioramento di una condizione denominata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea associata a debolezza muscolare)

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Simponi**

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.
- Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.
- Questo medicinale può anche essere conservato fuori dal frigorifero a temperature fino a un massimo di 25 °C per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma non oltre la data di scadenza originaria stampata sulla scatola. Scriva la nuova data di scadenza sulla scatola indicando giorno/mese/anno (non più di 30 giorni dopo che il medicinale è stato rimosso dal frigorifero). Non conservi nuovamente questo medicinale in frigorifero se ha raggiunto la temperatura

ambiente. Elimini questo medicinale se non utilizzato entro la nuova data di scadenza o entro la data di scadenza stampata sulla scatola, se precedente.

- Non usi questo medicinale se nota che il liquido non ha un colore da chiaro a giallo chiaro, si presenta torbido o contiene particelle estranee.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al medico o al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Simponi

Il principio attivo è golimumab. Una penna preriempita da 0,45 mL contiene 45 mg di golimumab. 1 mL contiene 100 mg di golimumab.

Gli altri eccipienti sono sorbitolo (E420), istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili. Per maggiori informazioni sul sorbitolo (E420), vedere paragrafo 2.

### Descrizione dell'aspetto di Simponi e contenuto della confezione

Simponi è fornito come una soluzione iniettabile in una penna preriempita monouso, VarioJect. Simponi è disponibile in confezioni contenenti 1 penna preriempita.

La soluzione è da limpida a lievemente opalescente (lucente come una perla), da incolore a giallo chiaro e può contenere qualche piccola particella di proteina translucida o bianca. Non utilizzi Simponi se la soluzione ha cambiato colore, è torbida o se contiene particelle estranee visibili.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatta il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp &amp; Dohme Ireland (Human Health)

Limited

Tel: +35312998700

medinfoNI@msd.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

**Istruzioni per l'uso**  
**Simponi 45 mg/0,45 mL**  
soluzione iniettabile in penna preriempita, VarioJect  
Per uso pediatrico

**MONOUSO**



### Conoscere la propria dose

Riporti nello spazio sopra la dose prescritta.  
Se non è sicuro della dose, la verifichi con il medico.

### Importante

Se il medico stabilisce che le iniezioni di Simponi possono essere somministrate a casa da lei o da chi la assiste, deve essere istruito su come preparare e iniettare Simponi correttamente.

Legga queste istruzioni per l'uso prima di utilizzare la penna preriempita di Simponi e ogni volta che riceve una nuova penna preriempita. Potrebbero infatti esservi nuove informazioni.

Prima di iniziare l'iniezione, legga attentamente anche il "Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore". Queste istruzioni non sostituiscono il colloquio con il medico sulla sua malattia o il suo trattamento.

Se non è stato istruito o se ha delle domande, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.



### Informazioni per la conservazione

Conservare in frigorifero a 2 °C – 8 °C.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma senza superare la data di scadenza originaria. Scriva la nuova data di scadenza sul lato posteriore della scatola indicando giorno/mese/anno (non più di 30 giorni dopo che il medicinale è stato rimosso dal frigorifero). Non conservi nuovamente questo medicinale in frigorifero se ha raggiunto la temperatura ambiente.

**Tenere la penna preriempita di Simponi e tutti i medicinali fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**

### Informazioni generali

La penna preriempita è una penna per iniezione **manuale** che consente di impostare una dose specifica prescritta. Ogni penna preriempita può fornire da 0,1 mL a 0,45 mL (corrispondenti a 10 mg - 45 mg di golimumab) in incrementi di 0,05 mL.

Prima di iniziare a utilizzare questa penna preriempita deve aver imparato a:

- Rimuovere bolle d'aria
- Impostare la dose prescritta



- **Premere manualmente lo stantuffo** per iniettare il contenuto, come con una siringa

La penna preriempita deve essere utilizzata una sola volta. Getti la penna preriempita dopo l'uso.

**Non** cerchi di utilizzare eventuale medicinale rimasto nella penna preriempita.

**Non** condivida la penna preriempita con altri.

**Non** la agiti.



### **Ha bisogno di aiuto?**

In caso di domande, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista. Per ulteriore assistenza, consulti il Foglio illustrativo per individuare le informazioni sul rappresentante locale.

### **Operazioni preliminari**



#### **Ispezionare la scatola**

**Verifichi la data di scadenza ("Scad.")** stampata o scritta sul lato posteriore della scatola.

**Non utilizzi il medicinale** se la data di scadenza è passata.

**Non effettui l'iniezione** se le perforazioni sulla scatola sono rotte. Contatti il medico o il farmacista per ottenere una nuova penna preriempita.



#### **Togliere la penna preriempita dalla scatola**

Lasci la penna preriempita **a temperatura ambiente per almeno 30 minuti** e fuori dalla portata dei bambini.

**Non la riscaldi** in nessun altro modo.

#### **Avrà bisogno di:**

- **1 tampone imbevuto d'alcol**
- **1 batuffolo o garza di cotone**
- **1 cerotto**
- **1 contenitore per materiali taglienti** (vedere punto 3)

## Uno sguardo d'insieme sulla penna pre-riempita



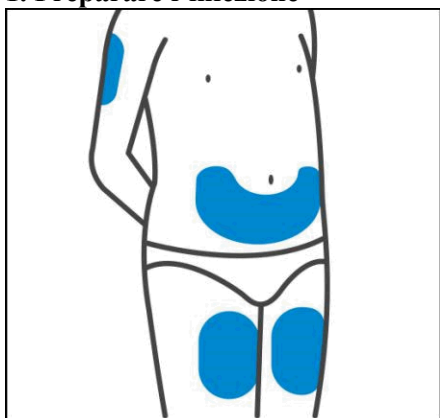
### IMPORTANTE:

**Non** fare pressione sulla protezione arancione dell'ago prima dell'iniezione, altrimenti si bloccherà e la dose non sarà somministrata.

**Non** sollevare la penna pre-riempita dalla pelle durante l'iniezione altrimenti la protezione arancione dell'ago si bloccherà e non sarà somministrata la dose completa.

\*PERICOLO DI SOFFOCAMENTO! Tenere fuori dalla portata dei bambini.

### 1. Preparare l'iniezione



#### Scegliere un sito di iniezione

Scelga una delle seguenti zone per l'iniezione:

- **Parte anteriore delle cosce** (raccomandata)
- Parte bassa dell'addome  
**Non si deve** usare l'area di 5 centimetri attorno all'ombelico.
- Area esterna della parte superiore del braccio (se l'iniezione viene eseguita da chi la assiste)

Per ogni iniezione scelga una zona diversa dell'area prescelta.

**Non** esegua l'iniezione nelle aree in cui la pelle è dolente, presenta lividi, è rossa, squamosa, dura o presenta cicatrici.

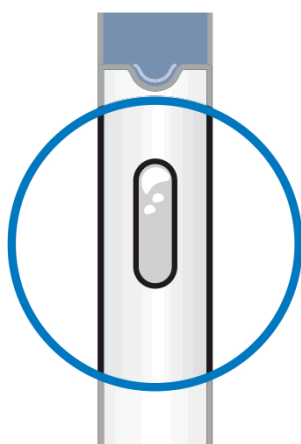


### **Pulire il sito di iniezione**

Lavi accuratamente le mani con sapone e acqua calda.

Strofina il sito di iniezione con un tampone imbevuto d'alcol e lasci asciugare.

**Non** tocchi, sventoli né soffi sul sito di iniezione dopo averlo pulito.



### **Ispezionare il liquido**

Tolga la penna preriempita dalla scatola.

Controlli il liquido nella finestra di visualizzazione. Deve avere un aspetto da limpido a lievemente opalescente (lucente come una perla) e da incolore a giallo chiaro e può contenere qualche piccola particella di proteina translucida o bianca. È possibile che vi siano anche una o più bolle d'aria. È una cosa normale.

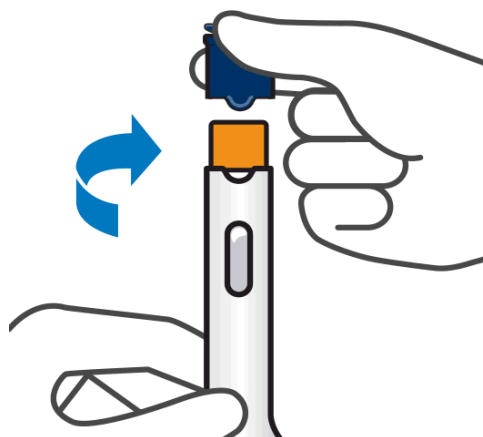
**Non** esegua l'iniezione se il liquido è del colore sbagliato, torbido o se vi sono particelle di grosse dimensioni. Se ha dubbi, si rivolga al medico o al farmacista per ottenere una nuova penna preriempita.



### **Picchiettare per far salire in superficie eventuali bolle d'aria**

Tenga la penna preriempita in posizione verticale con il cappuccio blu rivolto verso l'alto.

Picchiatti delicatamente con il dito la penna preriempita vicino alla finestra di visualizzazione. In questo modo le bolle d'aria risaliranno verso la superficie.



### **Togliere il cappuccio**

Continui a tenere la penna preriempita in posizione verticale, quindi ruoti il cappuccio per toglierlo.

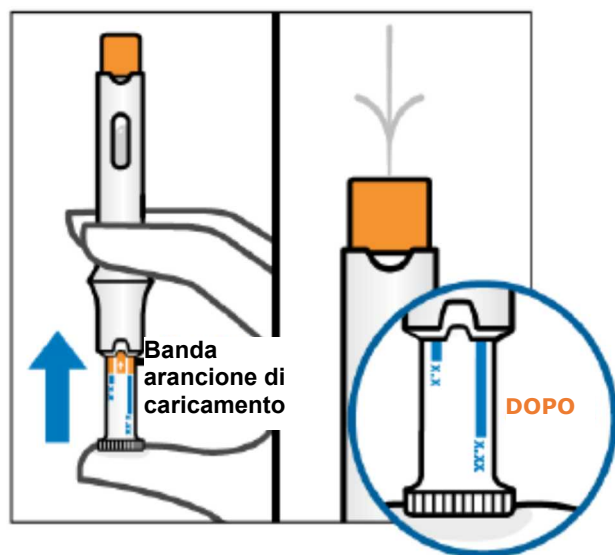
**IMPORTANTE:** Non fare pressione sulla protezione arancione dell'ago prima dell'iniezione altrimenti si bloccherà e la dose non sarà somministrata.

### **Eeguire l'iniezione entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio.**

Non reinserisca il cappuccio perché può danneggiare l'ago all'interno della penna preriempita.

Non usi la penna preriempita se è caduta senza il cappuccio.

Contatti il medico o il farmacista per ottenere una nuova penna preriempita.



### **Rimuovere le bolle d'aria\***

Continui a tenere la penna preriempita in posizione verticale.

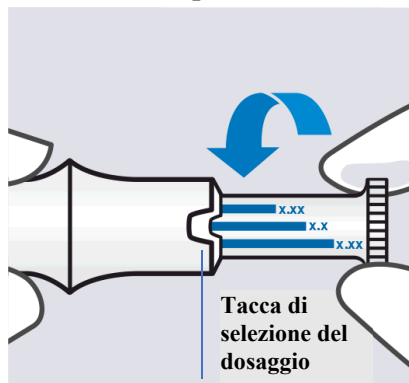
Prema delicatamente lo stantuffo verso l'alto con il pollice finché si ferma. Fuoriuscirà del liquido. È una cosa normale.

**La banda arancione di caricamento scomparirà.**

*\*La rimozione delle bolle d'aria consente di somministrare la dose corretta.*

Una volta rimosse le bolle d'aria, si potrà osservare una linea all'interno della finestra di visualizzazione. È una cosa normale.

## 2. Iniettare Simponi utilizzando la penna preriempita



### Impostare la dose prescritta

Ruotare lo stantuffo fino a quando la linea corrispondente alla dose prescritta si allinea con la tacca di selezione del dosaggio. La penna preriempita è ora pronta per l'uso.

### Opzioni di dosaggio:

0,1 mL

0,15 mL

0,2 mL

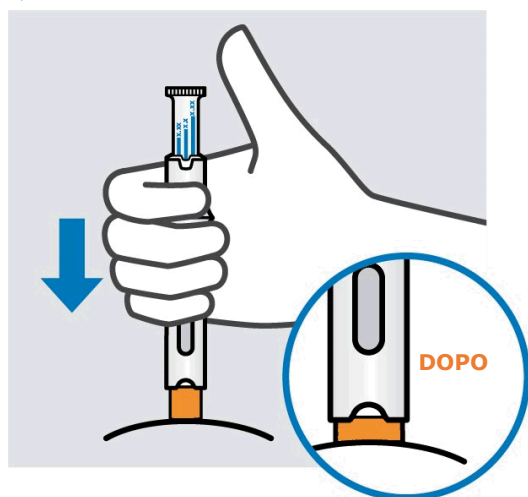
0,25 mL

0,3 mL

0,35 mL

0,4 mL

0,45 mL

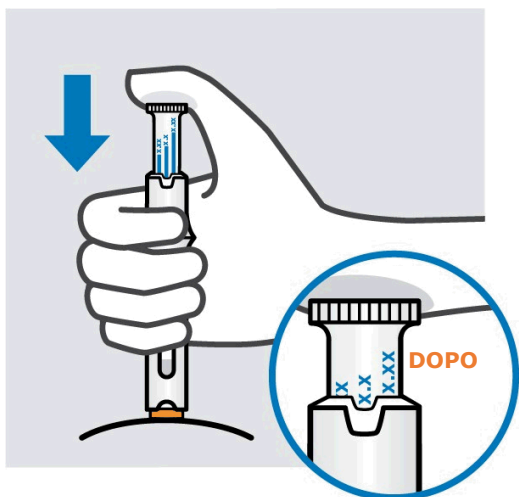


### Inserire l'ago e tenerlo in posizione

**IMPORTANTE:** Non sollevare la penna preriempita dalla pelle durante l'iniezione altrimenti la protezione arancione dell'ago si bloccherà e non sarà somministrata la dose completa.

Non preme lo stantuffo mentre inserisce l'ago.

Spinga e tenga premuta contro la pelle la punta della penna preriempita in modo che la protezione arancione salga verso l'alto fino ad arrestarsi. Si vedrà un po' di arancione.



### **Iniettare Simponi**

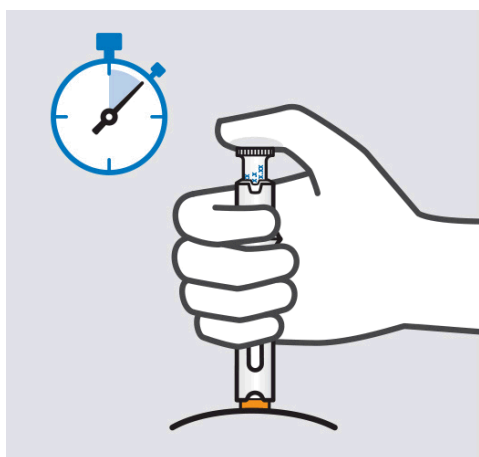
Continui a spingere la penna preriempita contro la pelle.

Prema delicatamente lo stantuffo finché si ferma.

**Se è impostata una dose bassa, lo stantuffo si muoverà solo di poco.**

Può verificare la dose somministrata controllando la tacca di selezione del dosaggio.

**Non** sollevi ancora la penna preriempita.



### **Continuare a tenere, quindi sollevare**

Continui a spingere la penna preriempita contro la pelle per circa 5 secondi.

È normale che sia ancora visibile del farmaco nella finestra di visualizzazione.

Sollevi la penna preriempita dalla pelle.

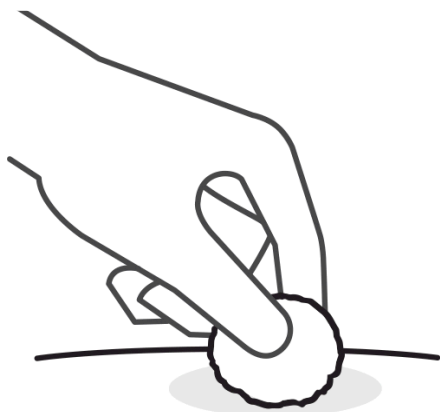
La protezione arancione dell'ago si allungherà e si bloccherà.

### 3. Dopo l'iniezione



#### **Gettare la penna preriempita**

Metta la penna preriempita usata in un contenitore per materiali taglienti subito dopo l'uso. Si assicuri di smaltire il contenitore secondo le istruzioni fornite dal medico o dall'infermiere quando il contenitore è pieno.



#### **Controllare il sito di iniezione**

È possibile che nel sito di iniezione ci sia una piccola quantità di sangue o liquido.

Prema un batuffolo di cotone o un tampone di garza sulla pelle finché il sangue smette di uscire.

**Non** strofini il sito di iniezione.

Se necessario, può coprire il sito di iniezione con un cerotto. L'iniezione è completata!

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Simponi 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita golimumab

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Il medico le fornirà una Scheda di Promemoria per il Paziente, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza, delle quali deve essere consapevole prima e durante la terapia con Simponi.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Simponi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Simponi
3. Come usare Simponi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Simponi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Simponi e a cosa serve

Simponi contiene un principio attivo chiamato golimumab.

Simponi appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "bloccanti del TNF". È utilizzato **negli adulti** per il trattamento delle seguenti malattie infiammatorie:

- Artrite reumatoide
- Artrite psoriasica
- Spondiloartrite assiale, incluse spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica
- Colite ulcerosa

**Nei bambini** di età pari o superiore ai 2 anni, Simponi è usato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare.

Simponi agisce bloccando l'azione di una proteina chiamata "fattore di necrosi tumorale alfa" (TNF- $\alpha$ ). Questa proteina è coinvolta nei processi infiammatori dell'organismo e bloccandola è possibile ridurre l'infiammazione nell'organismo.

#### Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria delle articolazioni. Se soffre di artrite reumatoide attiva, sarà inizialmente trattato con altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente a questi medicinali, sarà trattato con Simponi in associazione a un altro medicinale chiamato metotrexato per:

- Ridurre i segni e i sintomi della malattia.
- Rallentare il danno alle ossa e articolazioni.
- Migliorare la funzionalità fisica.

#### Artrite psoriasica

L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni, solitamente accompagnata da psoriasi, una malattia infiammatoria della pelle. Se soffre di artrite psoriasica attiva, sarà trattato prima



con altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente a questi medicinali, sarà trattato con Simponi per:

- Ridurre i segni e i sintomi della malattia.
- Rallentare il danno alle ossa e articolazioni.
- Migliorare la funzionalità fisica.

### **Spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica**

La spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale non radiografica sono malattie infiammatorie della colonna vertebrale. Se soffre di spondilite anchilosante o di spondiloartrite assiale non radiografica, sarà trattato prima con altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente a questi medicinali, sarà trattato con Simponi per:

- Ridurre i segni e i sintomi della malattia.
- Migliorare la funzionalità fisica.

### **Colite Ulcerosa**

La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se ha la colite ulcerosa le saranno somministrati prima altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente a questi medicinali, le verrà somministrato Simponi per trattare la sua malattia.

### **Artrite idiopatica giovanile poliarticolare**

L'artrite idiopatica giovanile poliarticolare è una malattia infiammatoria che causa dolore e gonfiore alle articolazioni nei bambini. Se ha l'artrite idiopatica giovanile poliarticolare le verranno dati prima altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente a questi medicinali, le verrà dato Simponi in associazione con metotrexato per trattare la malattia.

## **2. Cosa deve sapere prima di usare Simponi**

### **Non usi Simponi**

- Se è allergico (ipersensibile) a golimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se ha la tubercolosi (TB) o qualsiasi altra infezione grave.
- Se ha un'insufficienza cardiaca moderata o grave.

Se non è sicuro che una qualsiasi delle condizioni citate in precedenza possano riguardarla, ne parli con il medico, con il farmacista o con l'infermiere prima di usare Simponi.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Simponi.

#### Infezioni

Informi subito il medico se ha già avuto o se presenta sintomi di infezione durante o dopo il trattamento con Simponi. I sintomi dell'infezione comprendono febbre, tosse, respiro corto, sintomi simili all'influenza, diarrea, ferite, problemi ai denti o sensazione di bruciore quando urina.

- Può contrarre infezioni più facilmente quando usa Simponi.
- Le infezioni possono progredire più rapidamente ed essere più gravi. Inoltre, possono ripresentarsi infezioni contratte in passato.

#### *Tubercolosi (TB)*

Informi subito il medico se nota sintomi di TB durante il trattamento. I sintomi della TB comprendono tosse persistente, perdita di peso, sensazione di stanchezza, febbre o sudorazione notturna.

- Sono stati segnalati alcuni casi di TB in pazienti trattati con Simponi, in rare occasioni perfino in pazienti che sono stati trattati con medicinali per la TB. Il medico eseguirà degli esami per valutare se ha la TB. Il medico registrerà questi esami sulla Scheda di Promemoria per il Paziente.

- È molto importante che riferisca al medico se in passato ha avuto la TB, o se è venuto in stretto contatto con qualcuno che ha o ha avuto la TB.
- Se il medico ritiene che lei sia a rischio di TB, è possibile che venga trattato con medicinali per la TB prima che le sia somministrato Simponi.

#### *Virus dell'epatite B (HBV)*

- Informi il medico se è un portatore o ha o ha avuto l'epatite B, prima che le sia somministrato Simponi
- Informi il medico se crede di poter essere a rischio di contrarre l'epatite B
- Il medico deve eseguire degli esami per valutare se ha l'epatite B
- Il trattamento con i bloccanti del TNF come Simponi può causare la riattivazione del virus dell'epatite B nei pazienti portatori di questo virus, che in alcuni casi può causare la morte.

#### *Infezioni invasive da funghi*

Informi immediatamente il medico se ha vissuto o viaggiato in un'area dove sono comuni le infezioni causate da specifici tipi di funghi che possono colpire i polmoni o altre parti del corpo (chiamate istoplasmosi, coccidioidomicosi, o blastomicosi). Chieda al medico se non sa se queste infezioni fungine sono comuni nell'area in cui ha vissuto o viaggiato.

#### Tumore e linfoma

Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o altri tipi di tumore, prima che le sia somministrato Simponi.

- Se usa Simponi o altri bloccanti del TNF può aumentare il rischio di sviluppo di un linfoma o di un altro tipo di tumore.
- I pazienti con artrite reumatoide grave o altre malattie infiammatorie, che hanno sofferto di questa malattia per molto tempo, possono presentare un rischio di sviluppo di linfoma maggiore della media.
- Nei pazienti bambini e adolescenti che hanno assunto medicinali bloccanti del TNF, sono stati segnalati casi di tumori, compresi quelli di tipo inusuale, qualche volta mortali.
- In rare occasioni, uno specifico e grave tipo di linfoma chiamato linfoma epatosplenico a cellule T è stato osservato in pazienti che assumevano altri bloccanti del TNF. La maggior parte di questi pazienti erano adolescenti o giovani adulti di sesso maschile. Questo tipo di tumore ha portato solitamente alla morte. Quasi tutti questi pazienti avevano ricevuto anche medicinali conosciuti come azatioprina o 6-mercaptopurina. Informi il medico se sta prendendo azatioprina o 6-mercaptopurina con Simponi.
- Pazienti con grave asma persistente, malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO), o assidui fumatori possono avere un aumentato rischio di cancro con il trattamento con Simponi. Se ha asma grave persistente, BPCO o è un assiduo fumatore, deve discutere con il medico se il trattamento con un bloccante del TNF è appropriato.
- Alcuni pazienti trattati con golimumab hanno sviluppato alcuni tipi di cancro della pelle. Se si manifesta qualsiasi tipo di variazione di aspetto della pelle o escrescenze sulla pelle durante o dopo la terapia, informi il medico.

#### Insufficienza cardiaca

Informi immediatamente il medico se nota nuovi sintomi di insufficienza cardiaca o un loro peggioramento. I sintomi dell'insufficienza cardiaca comprendono respiro corto o gonfiore dei piedi.

- Con i bloccanti del TNF, compreso Simponi, sono stati segnalati casi di insufficienza cardiaca congestizia di nuova insorgenza o un suo peggioramento. Alcuni di questi pazienti sono morti.
- Se ha insufficienza cardiaca lieve ed è trattato con Simponi, il medico la terrà strettamente monitorato.

#### Malattia del sistema nervoso

Informi immediatamente il medico se le è mai stata diagnosticata o se sviluppa i sintomi di una malattia demielinizante, come la sclerosi multipla. I sintomi possono comprendere alterazioni della

vista, debolezza a braccia e gambe, torpore o formicolio in qualsiasi parte del corpo. Il medico deciderà se è il caso che le sia somministrato Simponi.

#### Operazioni o procedure odontoiatriche

- Informi il medico se dovrà essere sottoposto a eventuali operazioni o procedure odontoiatriche.
- Informi il chirurgo o il dentista che esegue la procedura che è in trattamento con Simponi, mostrando la Scheda di Promemoria per il Paziente.

#### Malattie autoimmuni

Informi il medico se sviluppa i sintomi di una malattia chiamata lupus. I sintomi comprendono eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza.

- In rare occasioni, le persone trattate con i bloccanti del TNF hanno sviluppato lupus.

#### Malattie del sangue

In alcuni pazienti il corpo può non produrre a sufficienza cellule del sangue che aiutano il corpo a lottare contro le infezioni o aiutano a smettere di sanguinare. Se dovesse avere febbre persistente di cui non capisce l'origine, lividi o sanguinare facilmente o essere molto pallido, chiami immediatamente il medico. Il medico può decidere di interrompere il trattamento.

Se non è sicuro che una qualsiasi delle condizioni citate in precedenza possano riguardarla, ne parli con il medico o il farmacista prima di usare Simponi.

#### Vaccinazioni

Informi il medico se è stato recentemente vaccinato o se ha in programma di essere vaccinato.

- Non deve ricevere determinati vaccini (vivi) mentre è in trattamento con Simponi.
- Alcune vaccinazioni possono causare infezioni. Se ha ricevuto Simponi mentre era in gravidanza, il bambino può avere un maggior rischio di contrarre tale infezione per approssimativamente sei mesi dopo l'ultima dose ricevuta durante la gravidanza. È importante dire al pediatra ed agli altri operatori sanitari dell'uso di Simponi in modo che possano decidere quando il bambino debba ricevere qualsiasi vaccino.

Si rivolga al medico del bambino per quanto riguarda le vaccinazioni per il bambino. Se possibile, il bambino deve essere in regola con tutte le vaccinazioni prima di usare Simponi.

#### Agenti infettivi terapeutici

Si rivolga al medico se ha recentemente assunto o ha in programma di assumere un trattamento con un agente terapeutico infettivo (come l'instillazione di BCG usata per il trattamento del cancro).

#### Reazioni allergiche

Informi immediatamente il medico se sviluppa i sintomi di una reazione allergica dopo il trattamento con Simponi. I sintomi di una reazione allergica possono comprendere gonfiore del viso, delle labbra, della bocca o della gola che possono causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione, eruzione cutanea, orticaria, gonfiore di mani, piedi e caviglie.

- Alcune di queste reazioni possono essere gravi o, raramente, pericolose per la vita.
- Alcune di queste reazioni si sono verificate dopo la prima somministrazione di Simponi.

#### **Bambini**

Simponi non è raccomandato per i bambini al di sotto dei 2 anni affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare poiché non è stato studiato in questa popolazione.

#### **Altri medicinali e Simponi**

- Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compreso qualsiasi altro medicinale per trattare l'artrite reumatoide, l'artrite idiopatica giovanile poliarticolare, l'artrite psoriasica, la spondilite anchilosante, la spondiloartrite assiale non radiografica o la colite ulcerosa.
- Non deve assumere Simponi con medicinali contenenti il principio attivo anakinra o abatacept. Questi medicinali sono utilizzati per il trattamento di malattie reumatiche.

- Informi il medico o il farmacista se sta assumendo qualsiasi altro medicinale che agisce sul sistema immunitario.
- Non può essere trattato con certi vaccini (vivi) mentre usa Simponi.

Se non è sicuro che una qualsiasi delle condizioni citate in precedenza possano riguardarla, ne parli con il medico o il farmacista prima di usare Simponi.

### **Gravidanza e allattamento**

Parli con il medico prima di usare Simponi se:

- È in corso una gravidanza o sta pianificando una gravidanza durante l'uso di Simponi. Sono disponibili informazioni limitate sugli effetti di questo medicinale nelle donne in gravidanza. Se deve essere trattata con Simponi, deve evitare una gravidanza utilizzando un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo l'ultima iniezione di Simponi. Simponi deve essere usato durante la gravidanza solo se strettamente necessario per lei.
- Prima di allattare al seno, l'ultimo trattamento con Simponi deve risalire ad almeno 6 mesi prima. Deve interrompere l'allattamento al seno, se deve esserle somministrato Simponi.
- Se ha ricevuto Simponi durante la gravidanza, il bambino può avere un maggior rischio di contrarre un'infezione. È importante dire al pediatra ed agli altri operatori sanitari dell'uso di Simponi prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino (per maggiori informazioni vedere il paragrafo sulle vaccinazioni).

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Simponi altera lievemente la capacità di guidare e di usare strumenti o macchinari. Dopo l'uso di Simponi, tuttavia si possono verificare dei capogiri. In questo caso, non guidi, né usi strumenti o macchinari.

### **Simponi contiene lattice e sorbitolo**

#### Sensibilità al lattice

Una parte della penna preriempita, il cappuccio che copre l'ago, contiene lattice. Poiché il lattice può causare reazioni allergiche gravi, informi il medico prima di usare Simponi, se lei o chi la assiste è allergico al lattice.

#### Intolleranza al sorbitolo

Questo medicinale contiene 20,5 mg di sorbitolo (E420) in ogni penna preriempita.

## **3. Come usare Simponi**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

### **Quanto Simponi viene somministrato**

Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale, incluse spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica:

- La dose raccomandata è di 50 mg (il contenuto di 1 penna preriempita) somministrata una volta al mese, nello stesso giorno ogni mese.
- Si rivolga al medico prima di prendere la quarta dose. Il medico deciderà se è il caso che continui il trattamento con Simponi.
  - Se pesa più di 100 kg, la dose può essere aumentata a 100 mg (il contenuto di 2 penne preriempite), somministrati una volta al mese, sempre nello stesso giorno ogni mese.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare in bambini di età pari o superiore ai 2 anni:

- Per i pazienti con un peso di almeno 40 kg la dose raccomandata è di 50 mg somministrata una volta al mese, nello stesso giorno ogni mese. Per i pazienti con un peso inferiore ai 40 kg è

disponibile una penna preriempita da 45 mg/0,45 mL. Il medico le dirà la dose corretta da utilizzare.

- Si rivolga al medico prima di prendere la quarta dose. Il medico deciderà se è il caso che continui il trattamento con Simponi.

Colite ulcerosa

- La sottostante tabella mostra come generalmente userà questo medicinale.

Trattamento iniziale	Una dose iniziale di 200 mg (il contenuto di 4 penne preriempite) seguita da 100 mg (il contenuto di 2 penne preriempite) dopo 2 settimane.
Trattamento di mantenimento	<ul style="list-style-type: none"><li>• In pazienti che pesano meno di 80 kg, 50 mg (il contenuto di 1 penna preriempita) 4 settimane dopo il suo ultimo trattamento, poi successivamente ogni 4 settimane. Il medico può decidere di prescrivere 100 mg (il contenuto di 2 penne preriempite), sulla base dell'effetto che Simponi ha su di lei.</li><li>• In pazienti che pesano 80 kg o più, 100 mg (il contenuto di 2 penne preriempite) 4 settimane dopo il suo ultimo trattamento, poi successivamente ogni 4 settimane.</li></ul>

### Come viene somministrato Simponi

- Simponi viene somministrato mediante iniezione sotto la pelle (per via sottocutanea).
- All'inizio, il medico o l'infermiere le inietterà Simponi. Tuttavia, lei e il medico potete decidere che lei può iniettarsi Simponi da sola o che può iniettarlo al bambino. In questo caso, verrà istruito su come iniettare Simponi.

Parli con il medico se ha eventuali domande sull'autosomministrazione di un'iniezione. Alla fine di questo foglio illustrativo, troverà dettagliate "Istruzioni per l'uso".

### Se usa più Simponi di quanto deve

Se ha usato o le è stato somministrato troppo Simponi (iniettandone troppo in un'unica somministrazione, o usandolo troppo spesso), informi immediatamente il medico o il farmacista. Prenda sempre con sé l'imballaggio esterno e questo foglio illustrativo, anche se è vuoto.

### Se dimentica di usare Simponi

Se dimentica di usare Simponi il giorno programmato, inietti la dose dimenticata non appena se ne ricorda.

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Quando iniettare la dose successiva:

- Se il ritardo è inferiore a 2 settimane, inietti la dose dimenticata appena se ne ricorda e continui a seguire il programma originale.
- Se il ritardo è superiore a 2 settimane, inietti la dose dimenticata appena se ne ricorda e informi il medico o il farmacista e chieda quando deve assumere la dose successiva.

Se ha dubbi su cosa fare, si rivolga al medico o al farmacista.

### Se interrompe il trattamento con Simponi

Se sta prendendo in considerazione di interrompere il trattamento con Simponi, si rivolga prima al medico o al farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Alcuni pazienti possono manifestare gravi effetti indesiderati che possono richiedere il trattamento medico. Il rischio di alcuni effetti indesiderati è maggiore con la dose di 100 mg in confronto con la dose di 50 mg. Gli effetti indesiderati possono manifestarsi anche dopo diversi mesi dall'ultima iniezione.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi di Simponi che comprendono:

- **reazioni allergiche che possono essere gravi, o raramente, potenzialmente pericolose per la vita (raro).** I sintomi di una reazione allergica possono comprendere gonfiore del viso, delle labbra, della bocca o della gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione, eruzione cutanea, orticaria, gonfiore di mani, piedi o caviglie. Alcune di queste reazioni si sono verificate dopo la prima somministrazione di Simponi.
- **infezioni gravi (compresa TB, infezioni batteriche comprese gravi infezioni del sangue e polmonite, gravi infezioni fungine e altre infezioni opportunistiche) (comune).** I sintomi di una infezione possono comprendere febbre, stanchezza, tosse (persistente), respiro corto, sintomi simili all'influenza, perdita di peso, sudorazione notturna, diarrea, ferite, problemi dentali e sensazione di bruciore quando si urina.
- **riattivazione del virus dell'epatite B se è un portatore o ha avuto in precedenza l'epatite B (raro).** I sintomi possono comprendere ingiallimento di pelle e occhi, urina di colore marrone scuro, dolore nella parte destra dell'addome, febbre, sensazione di malessere, malessere e sensazione di forte stanchezza.
- **malattia del sistema nervoso come sclerosi multipla (raro).** I sintomi della malattia del sistema nervoso possono comprendere alterazioni della vista, debolezza di braccia o gambe, intorpidimento o formicolio in qualsiasi parte del corpo.
- **cancro dei linfonodi (linfoma) (raro).** I sintomi del linfoma possono comprendere gonfiore dei linfonodi, perdita di peso, o febbre.
- **insufficienza cardiaca (raro).** I sintomi di insufficienza cardiaca possono comprendere respiro corto o gonfiore dei piedi.
- **segni di disturbi del sistema immunitario chiamati:**
  - **lupus (raro).** I sintomi possono comprendere dolore articolare o una eruzione cutanea su guance o braccia che è sensibile al sole.
  - **sarcoidosi (raro).** I sintomi possono comprendere una tosse persistente, respiro corto, dolore toracico, febbre, gonfiore dei linfonodi, perdita di peso, eruzioni cutanee e visione offuscata.
- **gonfiore dei piccoli vasi sanguigni (vasculite) (raro).** I sintomi possono comprendere febbre, mal di testa, perdita di peso, sudorazioni notturne, eruzione cutanea e problemi dei nervi come intorpidimento e formicolio.
- **cancro della pelle (non comune).** I sintomi del cancro della pelle possono comprendere cambiamenti nell'aspetto della pelle o escrescenze sulla pelle.
- **malattia del sangue (comune).** I sintomi della malattia del sangue possono comprendere una febbre che non va via, forte tendenza a sviluppare lividi o sanguinamento o aspetto molto pallido.
- **cancro del sangue (leucemia) (raro).** I sintomi della leucemia possono comprendere febbre, sensazione di stanchezza, infezioni frequenti, lividi e sudorazioni notturne.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei sintomi sopra elencati.

#### **I seguenti ulteriori effetti indesiderati sono stati osservati con Simponi:**

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Infezioni delle alte vie respiratorie, mal di gola o raucedine, raffreddore

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Anomalie degli esami del fegato (aumento degli enzimi del fegato), riscontrate durante gli esami del sangue effettuati dal medico
- Sensazione di capogiro
- Mal di testa
- Sensazione di intorpidimento o formicolio
- Infezioni superficiali da funghi
- Ascesso
- Infezioni batteriche (come cellulite)
- Riduzione dei globuli rossi
- Riduzione dei globuli bianchi
- Positività al test sul sangue per lupus
- Reazioni allergiche
- Indigestione
- Dolore allo stomaco
- Sensazione di malessere (nausea)
- Influenza
- Bronchite
- Infezione dei seni nasali
- Herpes facciale
- Pressione sanguigna alta
- Febbre
- Asma, respiro corto, sibilo
- Disturbi dello stomaco e dell'intestino che comprendono l'infiammazione dell'interno dello stomaco e del colon che possono causare febbre
- Dolore e ulcere nella bocca
- Reazioni al sito di iniezione (compresi rossore, indurimento, dolore, lividi, prurito, formicolio e irritazione)
- Perdita di capelli
- Eruzione cutanea e prurito della pelle
- Difficoltà a dormire
- Depressione
- Sensazione di debolezza
- Fratture delle ossa
- Dolore toracico

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- Infezione ai reni
- Cancro, compreso cancro della pelle e tumefazioni non cancerose o piccole masse, inclusi i nei
- Vescicole cutanee
- Grave infezione in tutto il corpo (sepsi), che talvolta include bassa pressione sanguigna (shock settico)
- Psoriasi (compresa quella di palmi delle mani e/o di piante dei piedi e/o sotto forma di vescicole della pelle)
- Riduzione delle piastrine
- Riduzione combinata di piastrine, globuli rossi e globuli bianchi
- Disturbi alla tiroide
- Aumento dei livelli di zucchero nel sangue
- Aumento dei livelli di colesterolo nel sangue
- Disturbi dell'equilibrio
- Disturbi della vista
- Occhio infiammato (congiuntivite)
- Allergia all'occhio
- Sensazione di battito cardiaco irregolare

- Restringimento dei vasi sanguigni nel cuore
- Coaguli di sangue
- Arrossamento
- Stitichezza
- Infiammazione cronica dei polmoni
- Reflusso acido
- Calcoli nella bile
- Disturbi al fegato
- Disturbi al seno
- Disturbi mestruali

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):

- Incapacità del midollo osseo di produrre le cellule del sangue
- Grave riduzione del numero di globuli bianchi
- Infezione delle articolazioni o dei tessuti circostanti
- Guarigione difficoltosa
- Infiammazione dei vasi sanguigni degli organi interni
- Leucemia
- Melanoma (un tipo di tumore della pelle)
- Carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle)
- Reazioni lichenoidi (eruzione cutanea viola-rossastra pruriginosa e/o linee filiformi bianco-grigie sulle membrane mucose)
- Pelle che si desquama
- Disturbi immunologici che possono interessare i polmoni, la pelle e i linfonodi (molto comunemente presenti come sarcoidosi)
- Dolore e scolorimento nelle dita della mano o del piede
- Disturbi del gusto
- Disturbi alla vescica
- Disturbi ai reni
- Infiammazione dei vasi sanguigni della pelle che causa eruzione cutanea

Effetti indesiderati con frequenza non nota:

- Un raro tumore del sangue che colpisce principalmente persone giovani (linfoma epatosplenico a cellule T)
- Sarcoma di Kaposi, una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle
- Peggioramento di una condizione denominata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea associata a debolezza muscolare)

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Simponi**

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.
- Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.
- Questo medicinale può anche essere conservato fuori dal frigorifero a temperature fino a un massimo di 25 °C per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma non oltre la data di scadenza



originaria stampata sulla scatola. Scriva la nuova data di scadenza sulla scatola indicando giorno/mese/anno (non più di 30 giorni dopo che il medicinale è stato rimosso dal frigorifero). Non conservi nuovamente questo medicinale in frigorifero se ha raggiunto la temperatura ambiente. Elimini questo medicinale se non utilizzato entro la nuova data di scadenza o entro la data di scadenza stampata sulla scatola, se precedente.

- Non usi questo medicinale se nota che il liquido non ha un colore da chiaro a giallo chiaro, si presenta torbido, o contiene particelle estranee.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al medico o al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Simponi

Il principio attivo è golimumab. Una penna preriempita da 0,5 mL contiene 50 mg di golimumab.

Gli altri componenti sono sorbitolo (E420), istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili. Per maggiori informazioni sul sorbitolo (E420), vedere paragrafo 2.

### Descrizione dell'aspetto di Simponi e contenuto della confezione

Simponi è fornito come una soluzione iniettabile in una penna preriempita monouso. Simponi è disponibile nelle confezioni contenenti 1 penna preriempita e multiconfezioni contenenti 3 (3 confezioni da 1) penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La soluzione è da limpida a lievemente opalescente (lucente come una perla), da incolore a giallo chiaro e può contenere qualche piccola particella di proteina translucida o bianca. Non utilizzi Simponi se la soluzione ha cambiato colore, è torbida o se contiene particelle estranee visibili.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited

Tel: +35312998700

medinfoNI@msd.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## ISTRUZIONI PER L'USO

**Se desidera iniettarsi Simponi da solo, deve essere istruito da un operatore sanitario su come preparare un'iniezione e somministrarla da solo. Se non è stato istruito, informi il medico, l'infermiere o il farmacista, per programmare una sessione di addestramento.**

In queste istruzioni:

1. Preparazione per l'uso della penna preriempita
2. Scelta e preparazione del sito di iniezione
3. Iniezione del medicinale
4. Dopo l'iniezione

La figura che segue (vedere figura 1) mostra l'aspetto della penna preriempita "SmartJect".

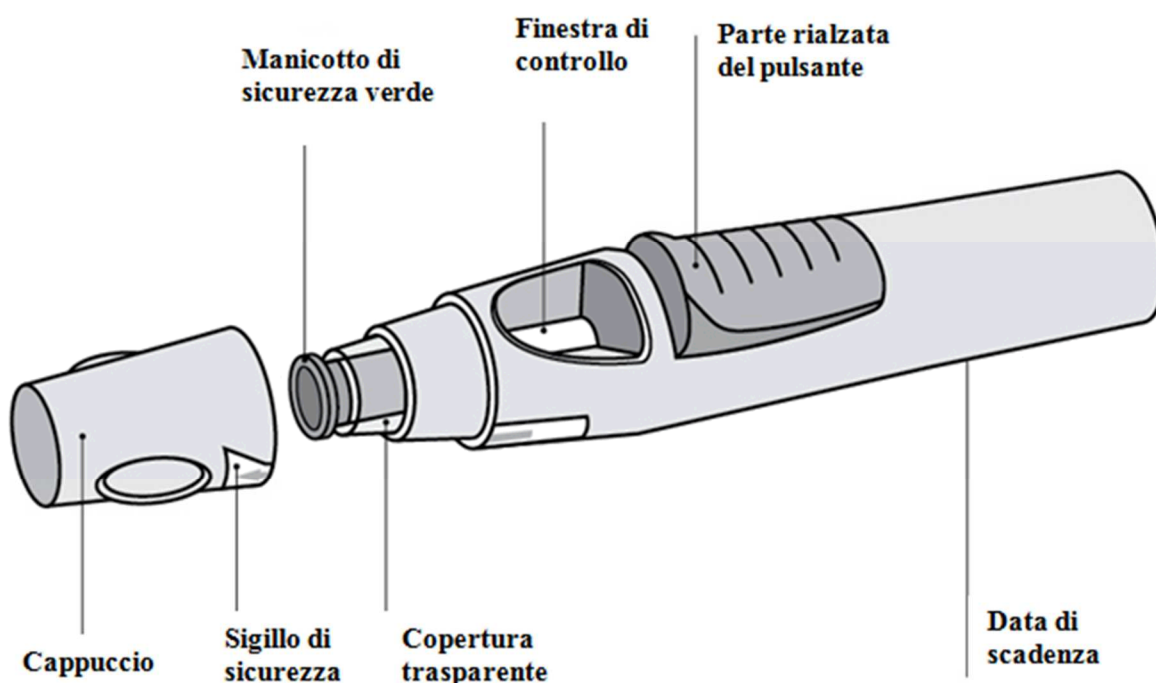


Figura 1

### 1. Preparazione per l'uso della penna preriempita

- Non agiti mai la penna preriempita.
- Non tolga il cappuccio dalla penna preriempita fino al momento prima di effettuare l'iniezione.
- Se rimosso, non reinserta il cappuccio nella penna preriempita per evitare di piegare l'ago.

#### Controllare il numero di penne preriempite

Controlli le penne preriempite per assicurarsi che

- il numero delle penne preriempite e il dosaggio siano corretti
  - Se la sua dose è 50 mg, prenderà una penna preriempita da 50 mg
  - Se la sua dose è 100 mg, prenderà due penne preriempite da 50 mg e dovrà somministrarsi due iniezioni. Scelga due siti differenti per queste iniezioni (ad esempio, un'iniezione sulla coscia destra e l'altra iniezione sulla coscia sinistra) e proceda con le iniezioni una dopo l'altra.
  - Se la sua dose è 200 mg, prenderà quattro penne preriempite da 50 mg e dovrà somministrarsi quattro iniezioni. Scelga siti differenti per queste iniezioni e proceda con le iniezioni una dopo l'altra.

#### Controllare la data di scadenza

- Controlli la data di scadenza stampata o scritta sulla scatola.

- Controlli la data di scadenza (indicata da “Scad.”) sulla penna preriempita.
- Non usi la penna preriempita, se la data di scadenza è superata. La data di scadenza stampata si riferisce all’ultimo giorno del mese. Contatti il medico o il farmacista per ricevere assistenza.

#### **Controllare il sigillo di sicurezza**

- Controlli il sigillo di sicurezza attorno al cappuccio della penna preriempita.
- Non usi la penna preriempita, se il sigillo è rotto. Contatti il medico o il farmacista.

#### **Attendere 30 minuti per permettere alla penna preriempita di raggiungere la temperatura ambiente**

- Per garantire un’iniezione adeguata, lasci la penna preriempita a temperatura ambiente fuori dalla scatola per 30 minuti, lontano dalla portata dei bambini.
- Non scaldi la penna preriempita in nessun altro modo (ad esempio, non la scaldi in un forno a microonde o in acqua calda).
- Non tolga il cappuccio della penna preriempita mentre la lascia a temperatura ambiente.

#### **Preparare il resto dell’occorrente**

- Mentre attende, prepari il resto dell’occorrente, compreso un tampone imbevuto d’alcol, un batuffolo di cotone o garza e un contenitore per oggetti taglienti.

#### **Controllare il liquido nella penna preriempita**

- Osservi attraverso la finestra di controllo e si assicuri che il liquido nella penna preriempita sia da limpido a lievemente opalescente (lucente come una perla) e da incolore a giallo chiaro. La soluzione può essere usata se contiene qualche piccola particella di proteina translucida o bianca.
- Noterà anche una bollicina d’aria, ma questo è normale.
- Non usi la penna preriempita se il liquido non è del colore giusto, se è torbido o se contiene particelle più grandi. In questo caso, informi il medico o il farmacista.

## **2. Scelta e preparazione del sito di iniezione (vedere figura 2)**

- Può iniettare il medicinale nella parte centrale anteriore delle cosce.
- Può usare la pancia (addome) sotto l’ombelico, ad eccezione dell’area di circa 5 cm direttamente sotto l’ombelico.
- Non esegua l’iniezione nelle aree in cui la pelle è dolente, presenta lividi, è arrossata, squamosa, dura o presenta cicatrici o smagliature.
- Qualora siano richieste iniezioni multiple per una singola somministrazione, le iniezioni devono essere somministrate in siti di iniezione differenti.

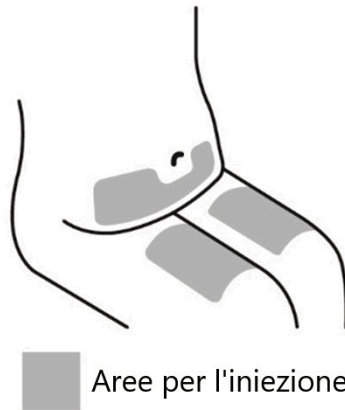


Figura 2

**⚠** **NON** esegua l'iniezione nel braccio per evitare il malfunzionamento della penna preriempita e/o ferite accidentali.

#### **Lavaggio delle mani e pulizia del sito di iniezione**

- Lavi accuratamente le mani con sapone e acqua calda.
- Strofini il sito di iniezione con un tampone imbevuto d'alcol.
- Prima di iniettare lasci che la pelle si asciughi. Non soffi né sventoli sull'area pulita.
- Non tocchi quest'area prima di fare l'iniezione.

#### **3. Iniezione del medicinale**

- Il cappuccio deve essere rimosso solo quando è pronto per iniettarsi il medicinale.
- Il medicinale deve essere iniettato entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio.

#### **Rimuovere il cappuccio (figura 3)**

- Quando è pronto per l'iniezione, ruoti leggermente il cappuccio per rompere il sigillo di sicurezza.
- Tiri il cappuccio verso l'esterno e lo getti dopo l'iniezione.
- Non reinserisca il cappuccio perché può danneggiare l'ago all'interno della penna preriempita.
- Non usi la penna preriempita se è caduta senza il cappuccio. In questo caso, informi il medico o il farmacista.

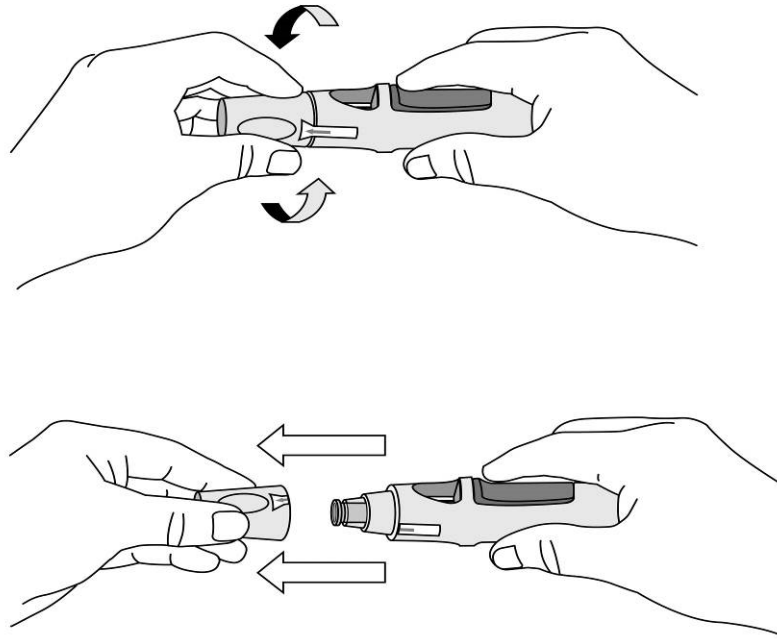


Figura 3

**Premere la penna preriempita contro la pelle (vedere figure 4 e 5) senza pizzicare la pelle**



Figura 4

- Tenga la penna preriempita in modo comodo con una mano **sopra il pulsante blu**.
- Si assicuri che il manicotto di sicurezza verde sia stabile e il più piatto possibile contro la pelle. Se la penna preriempita non è stabile durante l'iniezione, rischia di piegare l'ago.
- **NON** pizzichi la pelle per evitare ferite accidentali da ago.
- **NON** tocchi o prema il pulsante blu mentre posiziona la penna preriempita sulla pelle.

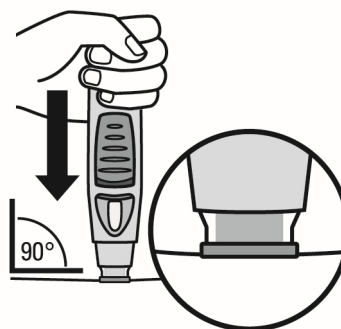


Figura 5

- Prema l'estremità aperta della penna preriempita contro la pelle con un angolo di 90 gradi. Applichi una pressione sufficiente per far scorrere verso l'alto il manicotto di sicurezza verde e mantenerlo all'interno della copertura trasparente. Solo la parte più ampia del manicotto di sicurezza verde rimane all'esterno della copertura trasparente.
- NON preme il pulsante blu fino a quando il manicotto di sicurezza non è scivolato nella copertura trasparente. Se si preme il pulsante blu prima che il manicotto di sicurezza sia scivolato, la penna può non funzionare.
- Inietti senza pizzicare la pelle.

### Premere il pulsante per iniettare (vedere figure 6 e 7)

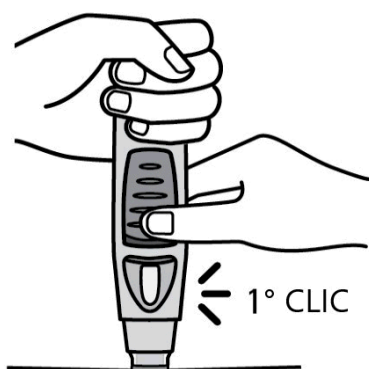


Figura 6



Figura 7

- Continui a premere la penna preriempita contro la pelle. **Usi l'altra mano** per premere la **parte rialzata del pulsante blu** per effettuare l'iniezione. Non preme il pulsante se la penna preriempita non è **premuta contro la pelle** e il manicotto di sicurezza non è scivolato nella copertura trasparente.
- Una volta premuto, il pulsante resterà in questa posizione così che non dovrà esercitare pressione su di esso.
- Se il pulsante sembra difficile da premere, non preme il pulsante più forte. Rilasci il pulsante, sollevi la penna preriempita e ricominci. Si assicuri che non vi sia alcuna pressione sul pulsante fino a quando il manicotto di sicurezza verde non è completamente premuto contro la pelle, quindi preme la parte rialzata del pulsante.
- **Sentirà un forte "clic" – non si allarmi.** Il primo "clic" indica che l'ago è stato inserito e l'iniezione è iniziata. A questo punto può o non può sentire la puntura dell'ago.

**Non sollevi la penna preriempita dalla pelle. Se dovesse sollevare la penna preriempita dalla pelle, può non aver iniettato la dose completa del medicinale.**

**Continui a premere fino al secondo "clic" (vedere figura 8), di solito sono necessari da 3 a 6 secondi circa, ma possono essere necessari fino a 15 secondi per sentire il secondo "clic".**

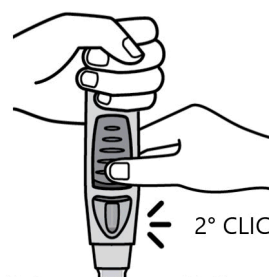


Figura 8

- **Continui a tenere la penna preriempita contro la pelle finché non sente un secondo "clic" (che indica che l'iniezione è terminata e l'ago è rientrato nella penna preriempita).**



- Sollevi la penna preriempita dal sito di iniezione.
- Nota: Se non sente il secondo “clic”, attenda 15 secondi dal momento in cui ha premuto il pulsante per la prima volta e poi sollevi l’autoiniettore dal sito di iniezione.

#### 4. Dopo l’iniezione

##### Usare un batuffolo di cotone o garza

- Nel sito di iniezione è possibile che ci sia una piccola quantità di sangue o liquido. È una cosa normale.
- Può premere un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione per 10 secondi.
- Se necessario, può coprire la sede di iniezione con un piccolo cerotto adesivo.
- Non strofini la pelle.

##### Controllare la finestra – un indicatore giallo conferma una corretta somministrazione (vedere figura 9)

- L’indicatore giallo è connesso allo stantuffo della penna preriempita. Se l’indicatore giallo non appare nella finestra, lo stantuffo non è avanzato in modo adeguato e l’iniezione non è stata effettuata.
- L’indicatore giallo riempirà circa metà della finestra di controllo. È una cosa normale.
- Parli con il medico o il farmacista, se l’indicatore giallo non è visibile nella finestra o se sospetta che possa non aver ricevuto una dose completa. Non somministri una seconda dose senza averne parlato con il medico.

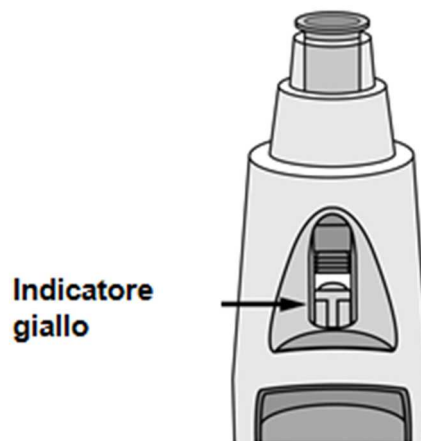


Figura 9

##### Gettare la penna preriempita (vedere figura 10)

- Metta subito la penna in un contenitore per oggetti taglienti. Quando il contenitore è pieno, si assicuri di smaltire il contenitore secondo le istruzioni che le sono state fornite dal medico o dall’infermiere.

Se ritiene che qualcosa non abbia funzionato correttamente durante l'iniezione o se non è sicuro, ne parli con il medico o con il farmacista.

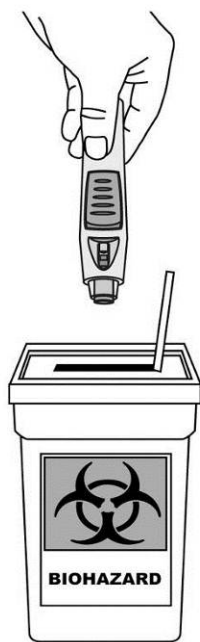


Figura 10

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Simponi 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita golimumab

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Il medico le fornirà una Scheda di Promemoria per il Paziente, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza, delle quali deve essere consapevole prima e durante la terapia con Simponi.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Simponi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Simponi
3. Come usare Simponi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Simponi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Simponi e a cosa serve

Simponi contiene un principio attivo chiamato golimumab.

Simponi appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "bloccanti del TNF". È utilizzato **negli adulti** per il trattamento delle seguenti malattie infiammatorie:

- Artrite reumatoide
- Artrite psoriasica
- Spondiloartrite assiale, incluse spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica
- Colite ulcerosa

**Nei bambini** di età pari o superiore ai 2 anni, Simponi è usato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare.

Simponi agisce bloccando l'azione di una proteina chiamata "fattore di necrosi tumorale alfa" (TNF- $\alpha$ ). Questa proteina è coinvolta nei processi infiammatori dell'organismo e bloccandola è possibile ridurre l'infiammazione nell'organismo.

#### Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria delle articolazioni. Se soffre di artrite reumatoide attiva, sarà inizialmente trattato con altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente a questi medicinali, sarà trattato con Simponi in associazione a un altro medicinale chiamato metotrexato per:

- Ridurre i segni e i sintomi della malattia.
- Rallentare il danno alle ossa e articolazioni.
- Migliorare la funzionalità fisica.

#### Artrite psoriasica

L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni, solitamente accompagnata da psoriasi, una malattia infiammatoria della pelle. Se soffre di artrite psoriasica attiva, sarà trattato prima

con altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente a questi medicinali, sarà trattato con Simponi per:

- Ridurre i segni e i sintomi della malattia.
- Rallentare il danno alle ossa e articolazioni.
- Migliorare la funzionalità fisica.

### **Spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica**

La spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale non radiografica sono malattie infiammatorie della colonna vertebrale. Se soffre di spondilite anchilosante o di spondiloartrite assiale non radiografica, sarà trattato prima con altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente a questi medicinali, sarà trattato con Simponi per:

- Ridurre i segni e i sintomi della malattia.
- Migliorare la funzionalità fisica.

### **Colite Ulcerosa**

La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se ha la colite ulcerosa le saranno somministrati prima altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente a questi medicinali, le verrà somministrato Simponi per trattare la sua malattia.

### **Artrite idiopatica giovanile poliarticolare**

L'artrite idiopatica giovanile poliarticolare è una malattia infiammatoria che causa dolore e gonfiore alle articolazioni nei bambini. Se ha l'artrite idiopatica giovanile poliarticolare le verranno dati prima altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente a questi medicinali, le verrà dato Simponi in associazione con metotrexato per trattare la malattia.

## **2. Cosa deve sapere prima di usare Simponi**

### **Non usi Simponi**

- Se è allergico (ipersensibile) a golimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se ha la tubercolosi (TB) o qualsiasi altra infezione grave.
- Se ha un'insufficienza cardiaca moderata o grave.

Se non è sicuro che una qualsiasi delle condizioni citate in precedenza possano riguardarla, ne parli con il medico, con il farmacista o con l'infermiere prima di usare Simponi.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Simponi.

#### Infezioni

Informi subito il medico se ha già avuto o se presenta sintomi di infezione durante o dopo il trattamento con Simponi. I sintomi dell'infezione comprendono febbre, tosse, respiro corto, sintomi simili all'influenza, diarrea, ferite, problemi ai denti o sensazione di bruciore quando urina.

- Può contrarre infezioni più facilmente quando usa Simponi.
- Le infezioni possono progredire più rapidamente ed essere più gravi. Inoltre, possono ripresentarsi infezioni contratte in passato.

#### *Tubercolosi (TB)*

Informi subito il medico se nota sintomi di TB durante il trattamento. I sintomi della TB comprendono tosse persistente, perdita di peso, sensazione di stanchezza, febbre o sudorazione notturna.

- Sono stati segnalati alcuni casi di TB in pazienti trattati con Simponi, in rare occasioni perfino in pazienti che sono stati trattati con medicinali per la TB. Il medico eseguirà degli esami per valutare se ha la TB. Il medico registrerà questi esami sulla Scheda di Promemoria per il Paziente.

- È molto importante che riferisca al medico se in passato ha avuto la TB, o se è venuto in stretto contatto con qualcuno che ha o ha avuto la TB.
- Se il medico ritiene che lei sia a rischio di TB, è possibile che venga trattato con medicinali per la TB prima che le sia somministrato Simponi.

#### *Virus dell'epatite B (HBV)*

- Informi il medico se è un portatore o ha o ha avuto l'epatite B, prima che le sia somministrato Simponi
- Informi il medico se crede di poter essere a rischio di contrarre l'epatite B
- Il medico deve eseguire degli esami per valutare se ha l'epatite B
- Il trattamento con i bloccanti del TNF come Simponi può causare la riattivazione del virus dell'epatite B nei pazienti portatori di questo virus, che in alcuni casi può causare la morte.

#### *Infezioni invasive da funghi*

Informi immediatamente il medico se ha vissuto o viaggiato in un'area dove sono comuni le infezioni causate da specifici tipi di funghi che possono colpire i polmoni o altre parti del corpo (chiamate istoplasmosi, coccidioidomicosi, o blastomicosi). Chieda al medico se non sa se queste infezioni fungine sono comuni nell'area in cui ha vissuto o viaggiato.

#### Tumore e linfoma

Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o altri tipi di tumore, prima che le sia somministrato Simponi.

- Se usa Simponi o altri bloccanti del TNF può aumentare il rischio di sviluppo di un linfoma o di un altro tipo di tumore.
- I pazienti con artrite reumatoide grave o altre malattie infiammatorie, che hanno sofferto di questa malattia per molto tempo, possono presentare un rischio di sviluppo di linfoma maggiore della media.
- Nei pazienti bambini e adolescenti che hanno assunto medicinali bloccanti del TNF, sono stati segnalati casi di tumori, compresi quelli di tipo inusuale, qualche volta mortali.
- In rare occasioni, uno specifico e grave tipo di linfoma chiamato linfoma epatosplenico a cellule T è stato osservato in pazienti che assumevano altri bloccanti del TNF. La maggior parte di questi pazienti erano adolescenti o giovani adulti di sesso maschile. Questo tipo di tumore ha portato solitamente alla morte. Quasi tutti questi pazienti avevano ricevuto anche medicinali conosciuti come azatioprina o 6-mercaptopurina. Informi il medico se sta prendendo azatioprina o 6-mercaptopurina con Simponi.
- Pazienti con grave asma persistente, malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO), o assidui fumatori possono avere un aumentato rischio di cancro con il trattamento con Simponi. Se ha asma grave persistente, BPCO o è un assiduo fumatore, deve discutere con il medico se il trattamento con un bloccante del TNF è appropriato.
- Alcuni pazienti trattati con golimumab hanno sviluppato alcuni tipi di cancro della pelle. Se si manifesta qualsiasi tipo di variazione di aspetto della pelle o escrescenze sulla pelle durante o dopo la terapia, informi il medico.

#### Insufficienza cardiaca

Informi immediatamente il medico se nota nuovi sintomi di insufficienza cardiaca o un loro peggioramento. I sintomi dell'insufficienza cardiaca comprendono respiro corto o gonfiore dei piedi.

- Con i bloccanti del TNF, compreso Simponi, sono stati segnalati casi di insufficienza cardiaca congestizia di nuova insorgenza o un suo peggioramento. Alcuni di questi pazienti sono morti.
- Se ha insufficienza cardiaca lieve ed è trattato con Simponi, il medico la terrà strettamente monitorato.

#### Malattia del sistema nervoso

Informi immediatamente il medico se le è mai stata diagnosticata o se sviluppa i sintomi di una malattia demielinizante, come la sclerosi multipla. I sintomi possono comprendere alterazioni della

vista, debolezza a braccia e gambe, torpore o formicolio in qualsiasi parte del corpo. Il medico deciderà se è il caso che le sia somministrato Simponi.

#### Operazioni o procedure odontoiatriche

- Informi il medico se dovrà essere sottoposto a eventuali operazioni o procedure odontoiatriche.
- Informi il chirurgo o il dentista che esegue la procedura che è in trattamento con Simponi, mostrando la Scheda di Promemoria per il Paziente.

#### Malattie autoimmuni

Informi il medico se sviluppa i sintomi di una malattia chiamata lupus. I sintomi comprendono eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza.

- In rare occasioni, le persone trattate con i bloccanti del TNF hanno sviluppato lupus.

#### Malattie del sangue

In alcuni pazienti il corpo può non produrre a sufficienza cellule del sangue che aiutano il corpo a lottare contro le infezioni o aiutano a smettere di sanguinare. Se dovesse avere febbre persistente di cui non capisce l'origine, lividi o sanguinare facilmente o essere molto pallido, chiami immediatamente il medico. Il medico può decidere di interrompere il trattamento.

Se non è sicuro che una qualsiasi delle condizioni citate in precedenza possano riguardarla, ne parli con il medico o il farmacista prima di usare Simponi.

#### Vaccinazioni

Informi il medico se è stato recentemente vaccinato o se ha in programma di essere vaccinato.

- Non deve ricevere determinati vaccini (vivi) mentre è in trattamento con Simponi.
- Alcune vaccinazioni possono causare infezioni. Se ha ricevuto Simponi mentre era in gravidanza, il bambino può avere un maggior rischio di contrarre tale infezione per approssimativamente sei mesi dopo l'ultima dose ricevuta durante la gravidanza. È importante dire al pediatra ed agli altri operatori sanitari dell'uso di Simponi in modo che possano decidere quando il bambino debba ricevere qualsiasi vaccino.

Si rivolga al medico del bambino per quanto riguarda le vaccinazioni per il bambino. Se possibile, il bambino deve essere in regola con tutte le vaccinazioni prima di usare Simponi.

#### Agenti infettivi terapeutici

Si rivolga al medico se ha recentemente assunto o ha in programma di assumere un trattamento con un agente terapeutico infettivo (come l'instillazione di BCG usata per il trattamento del cancro).

#### Reazioni allergiche

Informi immediatamente il medico se sviluppa i sintomi di una reazione allergica dopo il trattamento con Simponi. I sintomi di una reazione allergica possono comprendere gonfiore del viso, delle labbra, della bocca o della gola che possono causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione, eruzione cutanea, orticaria, gonfiore di mani, piedi e caviglie.

- Alcune di queste reazioni possono essere gravi o, raramente, pericolose per la vita.
- Alcune di queste reazioni si sono verificate dopo la prima somministrazione di Simponi.

#### **Bambini**

Simponi non è raccomandato per i bambini al di sotto dei 2 anni affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare poiché non è stato studiato in questa popolazione.

#### **Altri medicinali e Simponi**

- Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compreso qualsiasi altro medicinale per trattare l'artrite reumatoide, l'artrite idiopatica giovanile poliarticolare, l'artrite psoriasica, la spondilite anchilosante, la spondiloartrite assiale non radiografica o la colite ulcerosa.
- Non deve assumere Simponi con medicinali contenenti il principio attivo anakinra o abatacept. Questi medicinali sono utilizzati per il trattamento di malattie reumatiche.

- Informi il medico o il farmacista se sta assumendo qualsiasi altro medicinale che agisce sul sistema immunitario.
- Non può essere trattato con certi vaccini (vivi) mentre usa Simponi.

Se non è sicuro che una qualsiasi delle condizioni citate in precedenza possano riguardarla, ne parli con il medico o il farmacista prima di usare Simponi.

### **Gravidanza e allattamento**

Parli con il medico prima di usare Simponi se:

- È in corso una gravidanza o sta pianificando una gravidanza durante l'uso di Simponi. Sono disponibili informazioni limitate sugli effetti di questo medicinale nelle donne in gravidanza. Se deve essere trattata con Simponi, deve evitare una gravidanza utilizzando un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo l'ultima iniezione di Simponi. Simponi deve essere usato durante la gravidanza solo se strettamente necessario per lei.
- Prima di allattare al seno, l'ultimo trattamento con Simponi deve risalire ad almeno 6 mesi prima. Deve interrompere l'allattamento al seno, se deve esserle somministrato Simponi.
- Se ha ricevuto Simponi durante la gravidanza, il bambino può avere un maggior rischio di contrarre un'infezione. È importante dire al pediatra ed agli altri operatori sanitari dell'uso di Simponi prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino (per maggiori informazioni vedere il paragrafo sulle vaccinazioni).

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Simponi altera lievemente la capacità di guidare e di usare strumenti o macchinari. Dopo l'uso di Simponi, tuttavia si possono verificare dei capogiri. In questo caso, non guidi, né usi strumenti o macchinari.

### **Simponi contiene lattice e sorbitolo**

#### Sensibilità al lattice

Una parte della siringa preriempita, il cappuccio che copre l'ago, contiene lattice. Poiché il lattice può causare reazioni allergiche gravi, informi il medico prima di usare Simponi, se lei o chi la assiste è allergico al lattice.

#### Intolleranza al sorbitolo

Questo medicinale contiene 20,5 mg di sorbitolo (E420) in ogni siringa preriempita.

## **3. Come usare Simponi**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

### **Quanto Simponi viene somministrato**

Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale, incluse spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica:

- La dose raccomandata è di 50 mg (il contenuto di 1 siringa preriempita) somministrata una volta al mese, nello stesso giorno ogni mese.
- Si rivolga al medico prima di prendere la quarta dose. Il medico deciderà se è il caso che continui il trattamento con Simponi.
  - Se pesa più di 100 kg, la dose può essere aumentata a 100 mg (il contenuto di 2 siringhe preriempite), somministrati una volta al mese, sempre nello stesso giorno ogni mese.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare:

- Nei pazienti con un peso di almeno 40 kg la dose raccomandata è di 50 mg somministrata una volta al mese, nello stesso giorno ogni mese. Per i pazienti con un peso inferiore ai 40 kg è

disponibile una penna preriempita da 45 mg/0,45 ml. Il medico le dirà la dose corretta da utilizzare.

- Si rivolga al medico prima di prendere la quarta dose. Il medico deciderà se è il caso che continui il trattamento con Simponi.

Colite ulcerosa

- La sottostante tabella mostra come generalmente userà questo medicinale.

Trattamento iniziale	Una dose iniziale di 200 mg (il contenuto di 4 siringhe preriempite) seguita da 100 mg (il contenuto di 2 siringhe preriempite) dopo 2 settimane.
Trattamento di mantenimento	<ul style="list-style-type: none"><li>• In pazienti che pesano meno di 80 kg, 50 mg (il contenuto di 1 siringa preriempita) 4 settimane dopo il suo ultimo trattamento, poi successivamente ogni 4 settimane. Il medico può decidere di prescrivere 100 mg (il contenuto di 2 siringhe preriempite), sulla base dell'effetto che Simponi ha su di lei.</li><li>• In pazienti che pesano 80 kg o più, 100 mg (il contenuto di 2 siringhe preriempite) 4 settimane dopo il suo ultimo trattamento, poi successivamente ogni 4 settimane.</li></ul>

### Come viene somministrato Simponi

- Simponi viene somministrato mediante iniezione sotto la pelle (per via sottocutanea).
- All'inizio, il medico o l'infermiere le inietterà Simponi. Tuttavia, lei e il medico potete decidere che lei può iniettarsi Simponi da sola o che può iniettarlo al bambino. In questo caso, verrà istruito su come iniettare Simponi.

Parli con il medico se ha eventuali domande sull'autosomministrazione di un'iniezione. Alla fine di questo foglio illustrativo, troverà dettagliate "Istruzioni per l'uso".

### Se usa più Simponi di quanto deve

Se ha usato o le è stato somministrato troppo Simponi (iniettandone troppo in un'unica somministrazione, o usandolo troppo spesso), informi immediatamente il medico o il farmacista. Prenda sempre con sé l'imballaggio esterno e questo foglio illustrativo, anche se è vuoto.

### Se dimentica di usare Simponi

Se dimentica di usare Simponi il giorno programmato, inietti la dose dimenticata non appena se ne ricorda.

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Quando iniettare la dose successiva:

- Se il ritardo è inferiore a 2 settimane, inietti la dose dimenticata appena se ne ricorda e continui a seguire il programma originale.
- Se il ritardo è superiore a 2 settimane, inietti la dose dimenticata appena se ne ricorda e informi il medico o il farmacista e chieda quando deve assumere la dose successiva.

Se ha dubbi su cosa fare, si rivolga al medico o al farmacista.

### Se interrompe il trattamento con Simponi

Se sta prendendo in considerazione di interrompere il trattamento con Simponi, si rivolga prima al medico o al farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.



#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Alcuni pazienti possono manifestare gravi effetti indesiderati che possono richiedere il trattamento medico. Il rischio di alcuni effetti indesiderati è maggiore con la dose di 100 mg in confronto con la dose di 50 mg. Gli effetti indesiderati possono manifestarsi anche dopo diversi mesi dall'ultima iniezione.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi di Simponi che comprendono:

- **reazioni allergiche che possono essere gravi, o raramente, potenzialmente pericolose per la vita (raro).** I sintomi di una reazione allergica possono comprendere gonfiore del viso, delle labbra, della bocca o della gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione, eruzione cutanea, orticaria, gonfiore di mani, piedi o caviglie. Alcune di queste reazioni si sono verificate dopo la prima somministrazione di Simponi.
- **infezioni gravi (compresa TB, infezioni batteriche comprese gravi infezioni del sangue e polmonite, gravi infezioni fungine e altre infezioni opportunistiche) (comune).** I sintomi di una infezione possono comprendere febbre, stanchezza, tosse (persistente), respiro corto, sintomi simili all'influenza, perdita di peso, sudorazione notturna, diarrea, ferite, problemi dentali e sensazione di bruciore quando si urina.
- **riattivazione del virus dell'epatite B se è un portatore o ha avuto in precedenza l'epatite B (raro).** I sintomi possono comprendere ingiallimento di pelle e occhi, urina di colore marrone scuro, dolore nella parte destra dell'addome, febbre, sensazione di malessere, malessere e sensazione di forte stanchezza.
- **malattia del sistema nervoso come sclerosi multipla (raro).** I sintomi della malattia del sistema nervoso possono comprendere alterazioni della vista, debolezza di braccia o gambe, intorpidimento o formicolio in qualsiasi parte del corpo.
- **cancro dei linfonodi (linfoma) (raro).** I sintomi del linfoma possono comprendere gonfiore dei linfonodi, perdita di peso, o febbre.
- **insufficienza cardiaca (raro).** I sintomi di insufficienza cardiaca possono comprendere respiro corto o gonfiore dei piedi.
- **segni di disturbi del sistema immunitario chiamati:**
  - **lupus (raro).** I sintomi possono comprendere dolore articolare o una eruzione cutanea su guance o braccia che è sensibile al sole.
  - **sarcoidosi (raro).** I sintomi possono comprendere una tosse persistente, respiro corto, dolore toracico, febbre, gonfiore dei linfonodi, perdita di peso, eruzioni cutanee e visione offuscata.
- **gonfiore dei piccoli vasi sanguigni (vasculite) (raro).** I sintomi possono comprendere febbre, mal di testa, perdita di peso, sudorazioni notturne, eruzione cutanea e problemi dei nervi come intorpidimento e formicolio.
- **cancro della pelle (non comune).** I sintomi del cancro della pelle possono comprendere cambiamenti nell'aspetto della pelle o escrescenze sulla pelle.
- **malattia del sangue (comune).** I sintomi della malattia del sangue possono comprendere una febbre che non va via, forte tendenza a sviluppare lividi o sanguinamento o aspetto molto pallido.
- **cancro del sangue (leucemia) (raro).** I sintomi della leucemia possono comprendere febbre, sensazione di stanchezza, infezioni frequenti, lividi e sudorazioni notturne.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei sintomi sopra elencati.

#### **I seguenti ulteriori effetti indesiderati sono stati osservati con Simponi:**

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Infezioni delle alte vie respiratorie, mal di gola o raucedine, raffreddore

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Anomalie degli esami del fegato (aumento degli enzimi del fegato), riscontrate durante gli esami del sangue effettuati dal medico
- Sensazione di capogiro
- Mal di testa
- Sensazione di intorpidimento o formicolio
- Infezioni superficiali da funghi
- Ascesso
- Infezioni batteriche (come cellulite)
- Riduzione dei globuli rossi
- Riduzione dei globuli bianchi
- Positività al test sul sangue per lupus
- Reazioni allergiche
- Indigestione
- Dolore allo stomaco
- Sensazione di malessere (nausea)
- Influenza
- Bronchite
- Infezione dei seni nasali
- Herpes facciale
- Pressione sanguigna alta
- Febbre
- Asma, respiro corto, sibilo
- Disturbi dello stomaco e dell'intestino che comprendono l'infiammazione dell'interno dello stomaco e del colon che possono causare febbre
- Dolore e ulcere nella bocca
- Reazioni al sito di iniezione (compresi rossore, indurimento, dolore, lividi, prurito, formicolio e irritazione)
- Perdita di capelli
- Eruzione cutanea e prurito della pelle
- Difficoltà a dormire
- Depressione
- Sensazione di debolezza
- Fratture delle ossa
- Dolore toracico

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- Infezione ai reni
- Cancro, compreso cancro della pelle e tumefazioni non cancerose o piccole masse, inclusi i nei
- Vescicole cutanee
- Grave infezione in tutto il corpo (sepsi), che talvolta include bassa pressione sanguigna (shock settico)
- Psoriasi (compresa quella di palmi delle mani e/o di piante dei piedi e/o sotto forma di vescicole della pelle)
- Riduzione delle piastrine
- Riduzione combinata di piastrine, globuli rossi e globuli bianchi
- Disturbi alla tiroide
- Aumento dei livelli di zucchero nel sangue
- Aumento dei livelli di colesterolo nel sangue
- Disturbi dell'equilibrio
- Disturbi della vista
- Occhio infiammato (congiuntivite)
- Allergia all'occhio
- Sensazione di battito cardiaco irregolare

- Restringimento dei vasi sanguigni nel cuore
- Coaguli di sangue
- Arrossamento
- Stitichezza
- Infiammazione cronica dei polmoni
- Reflusso acido
- Calcoli nella bile
- Disturbi al fegato
- Disturbi al seno
- Disturbi mestruali

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):

- Incapacità del midollo osseo di produrre le cellule del sangue
- Grave riduzione del numero di globuli bianchi
- Infezione delle articolazioni o dei tessuti circostanti
- Guarigione difficoltosa
- Infiammazione dei vasi sanguigni degli organi interni
- Leucemia
- Melanoma (un tipo di tumore della pelle)
- Carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle)
- Reazioni lichenoidi (eruzione cutanea viola-rossastra pruriginosa e/o linee filiformi bianco-grigie sulle membrane mucose)
- Pelle che si desquama
- Disturbi immunologici che possono interessare i polmoni, la pelle e i linfonodi (molto comunemente presenti come sarcoidosi)
- Dolore e scolorimento nelle dita della mano o del piede
- Disturbi del gusto
- Disturbi alla vescica
- Disturbi ai reni
- Infiammazione dei vasi sanguigni della pelle che causa eruzione cutanea

Effetti indesiderati con frequenza non nota:

- Un raro tumore del sangue che colpisce principalmente persone giovani (linfoma epatosplenico a cellule T)
- Sarcoma di Kaposi, una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle
- Peggioramento di una condizione denominata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea associata a debolezza muscolare)

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Simponi**

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.
- Tenere la siringa preimpilata nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.
- Questo medicinale può anche essere conservato fuori dal frigorifero a temperature fino a un massimo di 25 °C per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma non oltre la data di scadenza

originaria stampata sulla scatola. Scriva la nuova data di scadenza sulla scatola indicando giorno/mese/anno (non più di 30 giorni dopo che il medicinale è stato rimosso dal frigorifero). Non conservi nuovamente questo medicinale in frigorifero se ha raggiunto la temperatura ambiente. Elimini questo medicinale se non utilizzato entro la nuova data di scadenza o entro la data di scadenza stampata sulla scatola, se precedente.

- Non usi questo medicinale se nota che il liquido non ha un colore da chiaro a giallo chiaro, si presenta torbido, o contiene particelle estranee.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al medico o al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Simponi

Il principio attivo è golimumab. Una siringa preriempita da 0,5 mL contiene 50 mg di golimumab.

Gli altri componenti sono sorbitolo (E420), istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili. Per maggiori informazioni sul sorbitolo (E420), vedere paragrafo 2.

### Descrizione dell'aspetto di Simponi e contenuto della confezione

Simponi è fornito come una soluzione iniettabile in una siringa preriempita monouso. Simponi è disponibile nelle confezioni contenenti 1 siringa preriempita e multiconfezioni contenenti 3 (3 confezioni da 1) siringhe preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La soluzione è da limpida a lievemente opalescente (lucente come una perla), da incolore a giallo chiaro e può contenere qualche piccola particella di proteina translucida o bianca.

Non utilizzi Simponi se la soluzione ha cambiato colore, è torbida o se contiene particelle estranee visibili.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited

Tel: +35312998700

medinfoNI@msd.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## ISTRUZIONI PER L'USO

**Se desidera iniettarsi Simponi da solo, deve essere istruito da un operatore sanitario su come preparare un'iniezione e somministrarla da solo. Se non è stato istruito, informi il medico, l'infermiere o il farmacista, per programmare una sessione di addestramento.**

In queste istruzioni:

1. Preparazione per l'uso della siringa preriempita
2. Scelta e preparazione del sito di iniezione
3. Iniezione del medicinale
4. Dopo l'iniezione

La figura che segue (vedere figura 1) mostra l'aspetto della siringa preriempita.

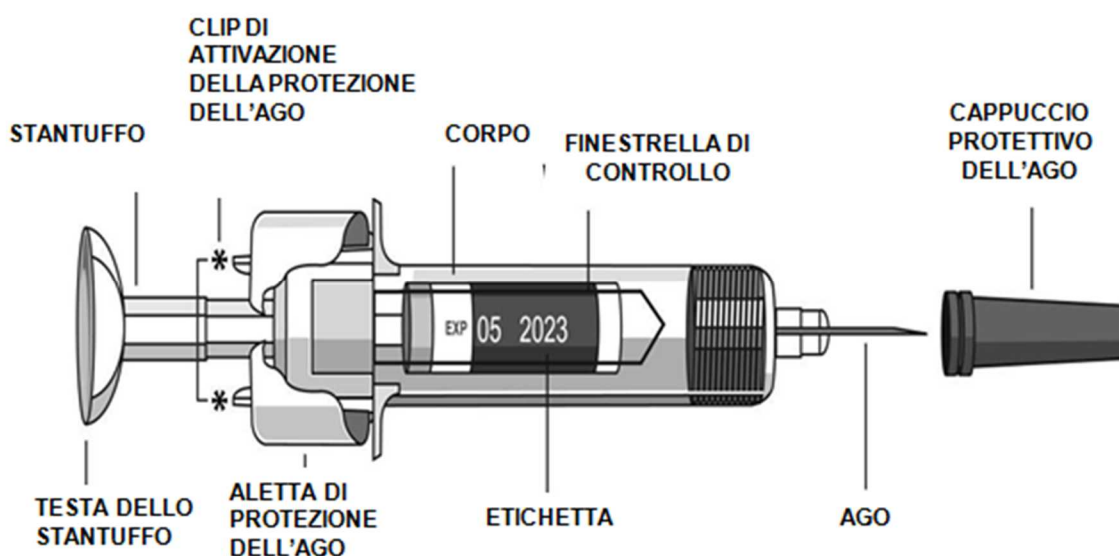


Figura 1

### 1. Preparazione per l'uso della siringa preriempita

#### Tenere la siringa preriempita per il corpo della siringa preriempita

- Non la tenga per la testa dello stantuffo, per lo stantuffo, per le alette di protezione dell'ago, o per il cappuccio di protezione dell'ago.
- Non tiri mai indietro lo stantuffo.
- Non agiti mai la siringa preriempita.
- Non rimuova il cappuccio protettivo dell'ago dalla siringa preriempita, fino a che non le viene indicato di farlo.
- Non tocchi le clip di attivazione della protezione dell'ago (indicate dagli asterischi \* nella figura 1), per evitare che la protezione dell'ago copra anzitempo l'ago stesso.

#### Controllare il numero di siringhe preriempite

Controllare le siringhe preriempite per assicurarsi che

- il numero delle siringhe preriempite e i dosaggi siano corretti
  - Se la sua dose è 50 mg, prenderà una siringa preriempita da 50 mg
  - Se la sua dose è 100 mg, prenderà due siringhe preriempite da 50 mg e dovrà somministrarsi due iniezioni. Scelga due siti differenti per queste iniezioni (ad esempio, un'iniezione sulla coscia destra e l'altra iniezione sulla coscia sinistra) e proceda con le iniezioni una dopo l'altra.
  - Se la sua dose è 200 mg, prenderà quattro siringhe preriempite da 50 mg e dovrà somministrarsi quattro iniezioni. Scelga siti differenti per queste iniezioni e proceda con le iniezioni una dopo l'altra.

### **Controllare la data di scadenza (vedere figura 2)**

- Controlli la data di scadenza stampata o scritta sulla scatola.
- Controlli la data di scadenza (come indicato da “Scad.”) sull’etichetta, guardando attraverso la finestrella di controllo posizionata nel corpo della siringa preriempita.
- Se non riesce a vedere la data di scadenza attraverso la finestrella di controllo, tenga la siringa preriempita per il corpo e ruoti il cappuccio protettivo dell’ago fino ad allineare la data di scadenza alla finestrella di controllo.

Non usi la siringa preriempita, se la data di scadenza è già passata. La data di scadenza stampata si riferisce all’ultimo giorno del mese. Contatti il medico o il farmacista per ricevere assistenza.

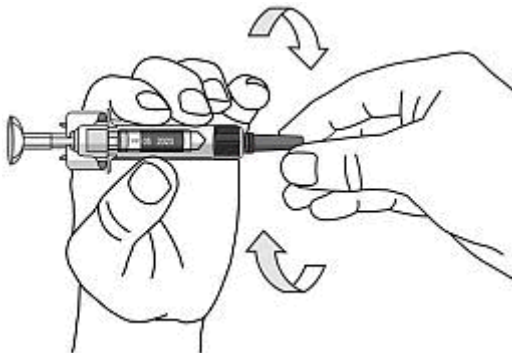


Figura 2

### **Attendere 30 minuti per permettere alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente**

- Per garantire un’iniezione adeguata, lasci la siringa preriempita a temperatura ambiente fuori dalla scatola per 30 minuti, lontano dalla portata dei bambini.

Non scaldi la siringa preriempita in nessun altro modo (ad esempio, non la scaldi in un forno a microonde o in acqua calda).

Non tolga il cappuccio protettivo dell’ago della siringa preriempita mentre lascia la siringa a temperatura ambiente.

### **Preparare il resto dell’occorrente**

Mentre attende, prepari il resto dell’occorrente, compreso un tampone d’alcool, un batuffolo di cotone o garza e un contenitore per materiali taglienti.

### **Controllare il liquido nella siringa preriempita**

- Tenga la siringa preriempita per il corpo della siringa, con l’ago coperto diretto verso il basso.
- Osservi il liquido attraverso la finestrella di controllo della siringa preriempita e si assicuri che sia da chiaro a lievemente opalescente (lucente come una perla) e da incolore a giallo chiaro. La soluzione può essere usata se contiene qualche piccola particella di proteina translucida o bianca.
- Se non riesce a vedere il liquido attraverso la finestrella di controllo, tenga la siringa preriempita per il corpo e ruoti il cappuccio protettivo dell’ago fino ad allineare il liquido con la finestrella di controllo (vedere la figura 2).

Non usi la siringa preriempita se la soluzione non è del colore giusto, se è torbida o se contiene particelle più grandi. In questo caso, informi il medico o il farmacista.

## **2. Scelta e preparazione del sito di iniezione (vedere figura 3)**

- Di solito il medicinale viene iniettato a metà coscia, nella parte anteriore.
- Può anche usare la parte bassa della pancia (addome) sotto all’ombelico, ad eccezione dell’area di circa 5 cm direttamente sotto all’ombelico.
- Non esegua l’iniezione nelle aree in cui la cute è dolente, presenta lividi, è rossa, squamosa, dura o presenta cicatrici o smagliature.



- Qualora siano richieste iniezioni multiple per una singola somministrazione, le iniezioni devono essere somministrate in siti corporei differenti.

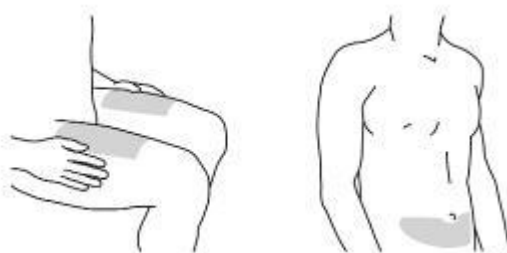


Figura 3

#### **Selezione del sito di iniezione per chi assiste il paziente (vedere figura 4)**

- Se l'iniezione deve essere eseguita dalla persona che assiste il paziente, può essere utilizzata anche l'area esterna del braccio.
- Possono essere usati tutti i siti menzionati, a prescindere dal tipo o dalla dimensione del corpo.



Figura 4

#### **Preparazione del sito di iniezione**

- Lavi accuratamente le mani con sapone e acqua calda.
  - Strofini il sito di iniezione con un tampone d'alcool.
  - Prima di iniettare lasci che la pelle si asciughi. Non soffi né sventoli l'area pulita.
- Non tocchi quest'area prima di fare l'iniezione.

### **3. Iniezione del medicinale**

Il cappuccio protettivo dell'ago deve essere rimosso solo quando è pronto per iniettarsi il medicinale. Il medicinale deve essere iniettato entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio protettivo dell'ago.

Non tocchi lo stantuffo quando toglie il cappuccio protettivo dell'ago.

#### **Rimuovere il cappuccio protettivo dell'ago (vedere figura 5)**

- Quando è pronto per l'iniezione, tenga il corpo della siringa preriempita con una mano.
- Tiri il cappuccio protettivo dell'ago diritto verso l'esterno e lo getti dopo l'iniezione. Non tocchi lo stantuffo quando fa questa operazione.
- È possibile che noti una bolla d'aria nella siringa preriempita o una goccia di liquido alla fine dell'ago. È normale e non devono essere eliminate.
- Inietti la dose subito dopo aver rimosso il cappuccio protettivo dell'ago.

Non tocchi l'ago ed eviti che questo entri in contatto con qualsiasi superficie.

Non utilizzi la siringa preriempita se è caduta senza il cappuccio protettivo dell'ago. In questo caso, informi il medico o il farmacista.

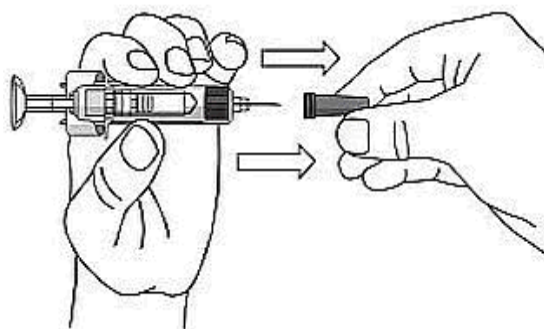


Figura 5

### Posizionare la siringa preriempita per l'iniezione

- Tenga il corpo della siringa preriempita con una mano fra il dito medio e il dito indice e metta il pollice sulla testa dello stantuffo e utilizzi l'altra mano per pizzicare delicatamente l'area della cute precedentemente pulita. Tenga in mano saldamente la siringa.

Non tiri mai indietro lo stantuffo.

### Iniettare il medicinale

- Inclini l'ago di circa 45 gradi rispetto alla pelle pizzicata. In un movimento unico e rapido, inserisca l'ago attraverso la pelle fino a che va avanti (vedere figura 6).

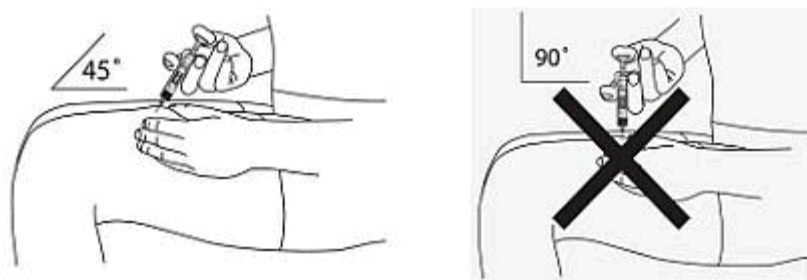


Figura 6

- Inietti tutto il medicinale premendo lo stantuffo fino a che la relativa testa non si trova completamente fra le alette di protezione dell'ago (vedere figura 7).

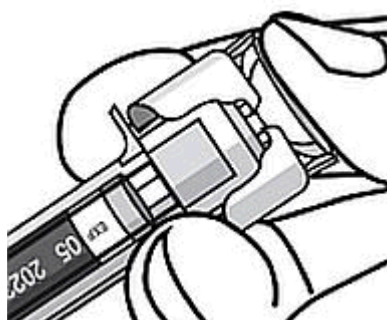


Figura 7

- Quando lo stantuffo si ferma, continuare ad esercitare pressione sulla testa dello stantuffo, estrarre l'ago e lasciare andare la pelle (vedere figura 8).

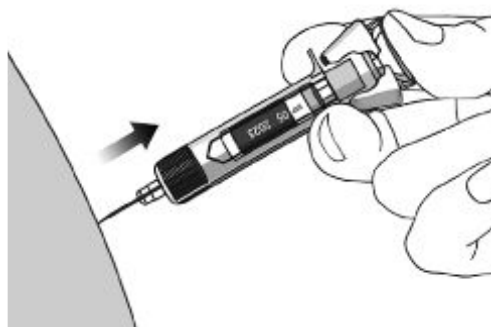


Figura 8

- Togliere lentamente il pollice dalla testa dello stantuffo per consentire alla siringa preimpostata vuota di spostarsi verso l'alto fino a che l'ago non è interamente coperto dall'apposita protezione, come mostrato dalla figura 9:

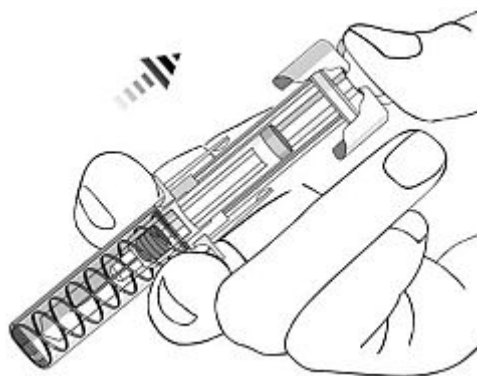


Figura 9

#### 4. Dopo l'iniezione

##### Usare un batuffolo di cotone o garza

- Nel sito di iniezione è possibile che ci sia una piccola quantità di sangue o liquido. Ma è una cosa normale.
- Può premere un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione per 10 secondi.
- Può coprire il sito di iniezione con un piccolo cerotto adesivo, se necessario.

Non strofini la cute.

##### Gettare la siringa preimpostata (vedere figura 10)

- Metta subito la siringa preimpostata in un contenitore per materiali taglienti. Si assicuri di smaltire il contenitore secondo le istruzioni fornite dal medico o dall'infermiere.

Non tenti di ricoprire l'ago.

Non riutilizzi mai la siringa preimpostata, per la sua salute e sicurezza e per la sicurezza di altri.

Se ritiene che qualcosa nell'iniezione non sia andato correttamente, o se non è sicuro, ne parli con il medico o con il farmacista.



Figura 10

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Simponi 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita golimumab

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Il medico le fornirà una Scheda di Promemoria per il Paziente, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza, delle quali deve essere consapevole prima e durante la terapia con Simponi.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Simponi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Simponi
3. Come usare Simponi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Simponi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Simponi e a cosa serve

Simponi contiene un principio attivo chiamato golimumab.

Simponi appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "bloccanti del TNF". È utilizzato **negli adulti** per il trattamento delle seguenti malattie infiammatorie:

- Artrite reumatoide
- Artrite psoriasica
- Spondiloartrite assiale, incluse spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica
- Colite ulcerosa

Simponi agisce bloccando l'azione di una proteina chiamata "fattore di necrosi tumorale alfa" (TNF- $\alpha$ ). Questa proteina è coinvolta nei processi infiammatori dell'organismo e bloccandola è possibile ridurre l'infiammazione nell'organismo.

#### Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria delle articolazioni. Se soffre di artrite reumatoide attiva, sarà inizialmente trattato con altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente a questi medicinali, sarà trattato con Simponi in associazione a un altro medicinale chiamato metotrexato per:

- Ridurre i segni e i sintomi della malattia.
- Rallentare il danno alle ossa e articolazioni.
- Migliorare la funzionalità fisica.

#### Artrite psoriasica

L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni, solitamente accompagnata da psoriasi, una malattia infiammatoria della pelle. Se soffre di artrite psoriasica attiva, sarà trattato prima con altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente a questi medicinali, sarà trattato con Simponi per:

- Ridurre i segni e i sintomi della malattia.
- Rallentare il danno alle ossa e articolazioni.

- Migliorare la funzionalità fisica.

### **Spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica**

La spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale non radiografica sono malattie infiammatorie della colonna vertebrale. Se soffre di spondilite anchilosante o di spondiloartrite assiale non radiografica, sarà trattato prima con altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente a questi medicinali, sarà trattato con Simponi per:

- Ridurre i segni e i sintomi della malattia.
- Migliorare la funzionalità fisica.

### **Colite Ulcerosa**

La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se ha la colite ulcerosa le saranno somministrati prima altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente a questi medicinali, le verrà somministrato Simponi per trattare la sua malattia.

## **2. Cosa deve sapere prima di usare Simponi**

### **Non usi Simponi**

- Se è allergico (ipersensibile) a golimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se ha la tubercolosi (TB) o qualsiasi altra infezione grave.
- Se ha un'insufficienza cardiaca moderata o grave.

Se non è sicuro che una qualsiasi delle condizioni citate in precedenza possano riguardarla, ne parli con il medico, con il farmacista o con l'infermiere prima di usare Simponi.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Simponi.

### Infezioni

Informi subito il medico se ha già avuto o se presenta sintomi di infezione durante o dopo il trattamento con Simponi. I sintomi dell'infezione comprendono febbre, tosse, respiro corto, sintomi simili all'influenza, diarrea, ferite, problemi ai denti o sensazione di bruciore quando urina.

- Può contrarre infezioni più facilmente quando usa Simponi.
- Le infezioni possono progredire più rapidamente ed essere più gravi. Inoltre, possono ripresentarsi infezioni contratte in passato.

#### *Tubercolosi (TB)*

Informi subito il medico se nota sintomi di TB durante il trattamento. I sintomi della TB comprendono tosse persistente, perdita di peso, sensazione di stanchezza, febbre o sudorazione notturna.

- Sono stati segnalati alcuni casi di TB in pazienti trattati con Simponi, in rare occasioni perfino in pazienti che sono stati trattati con medicinali per la TB. Il medico eseguirà degli esami per valutare se ha la TB. Il medico registrerà questi esami sulla Scheda di Promemoria per il Paziente.
- È molto importante che riferisca al medico se in passato ha avuto la TB, o se è venuto in stretto contatto con qualcuno che ha o ha avuto la TB.
- Se il medico ritiene che lei sia a rischio di TB, è possibile che venga trattato con medicinali per la TB prima che le sia somministrato Simponi.

#### *Virus dell'epatite B (HBV)*

- Informi il medico se è un portatore o ha o ha avuto l'epatite B, prima che le sia somministrato Simponi
- Informi il medico se crede di poter essere a rischio di contrarre l'epatite B
- Il medico deve eseguire degli esami per valutare se ha l'epatite B

- Il trattamento con i bloccanti del TNF come Simponi può causare la riattivazione del virus dell'epatite B nei pazienti portatori di questo virus, che in alcuni casi può causare la morte.

#### *Infezioni invasive da funghi*

Informi immediatamente il medico se ha vissuto o viaggiato in un'area dove sono comuni le infezioni causate da specifici tipi di funghi che possono colpire i polmoni o altre parti del corpo (chiamate istoplasmosi, coccidioomicosi, o blastomicosi). Chieda al medico se non sa se queste infezioni fungine sono comuni nell'area in cui ha vissuto o viaggiato.

#### Tumore e linfoma

Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o altri tipi di tumore, prima che le sia somministrato Simponi.

- Se usa Simponi o altri bloccanti del TNF può aumentare il rischio di sviluppo di un linfoma o di un altro tipo di tumore.
- I pazienti con artrite reumatoide grave o altre malattie infiammatorie, che hanno sofferto di questa malattia per molto tempo, possono presentare un rischio di sviluppo di linfoma maggiore della media.
- Nei pazienti bambini e adolescenti che hanno assunto medicinali bloccanti del TNF, sono stati segnalati casi di tumori, compresi quelli di tipo inusuale, qualche volta mortali.
- In rare occasioni, uno specifico e grave tipo di linfoma chiamato linfoma epatosplenico a cellule T è stato osservato in pazienti che assumevano altri bloccanti del TNF. La maggior parte di questi pazienti erano adolescenti o giovani adulti di sesso maschile. Questo tipo di tumore ha portato solitamente alla morte. Quasi tutti questi pazienti avevano ricevuto anche medicinali conosciuti come azatioprina o 6-mercaptopurina. Informi il medico se sta prendendo azatioprina o 6-mercaptopurina con Simponi.
- Pazienti con grave asma persistente, malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO), o assidui fumatori possono avere un aumentato rischio di cancro con il trattamento con Simponi. Se ha asma grave persistente, BPCO o è un assiduo fumatore, deve discutere con il medico se il trattamento con un bloccante del TNF è appropriato.
- Alcuni pazienti trattati con golimumab hanno sviluppato alcuni tipi di cancro della pelle. Se si manifesta qualsiasi tipo di variazione di aspetto della pelle o escrescenze sulla pelle durante o dopo la terapia, informi il medico.

#### Insufficienza cardiaca

Informi immediatamente il medico se nota nuovi sintomi di insufficienza cardiaca o un loro peggioramento. I sintomi dell'insufficienza cardiaca comprendono respiro corto o gonfiore dei piedi.

- Con i bloccanti del TNF, compreso Simponi, sono stati segnalati casi di insufficienza cardiaca congestizia di nuova insorgenza o un suo peggioramento. Alcuni di questi pazienti sono morti.
- Se ha insufficienza cardiaca lieve ed è trattato con Simponi, il medico la terrà strettamente monitorato.

#### Malattia del sistema nervoso

Informi immediatamente il medico se le è mai stata diagnosticata o se sviluppa i sintomi di una malattia demielinizzante, come la sclerosi multipla. I sintomi possono comprendere alterazioni della vista, debolezza a braccia e gambe, torpore o formicolio in qualsiasi parte del corpo. Il medico deciderà se è il caso che le sia somministrato Simponi.

#### Operazioni o procedure odontoiatriche

- Informi il medico se dovrà essere sottoposto a eventuali operazioni o procedure odontoiatriche.
- Informi il chirurgo o il dentista che esegue la procedura che è in trattamento con Simponi, mostrando la Scheda di Promemoria per il Paziente.

#### Malattie autoimmuni

Informi il medico se sviluppa i sintomi di una malattia chiamata lupus. I sintomi comprendono eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza.

- In rare occasioni, le persone trattate con i bloccanti del TNF hanno sviluppato lupus.

### Malattie del sangue

In alcuni pazienti il corpo può non produrre a sufficienza cellule del sangue che aiutano il corpo a lottare contro le infezioni o aiutano a smettere di sanguinare. Se dovesse avere febbre persistente di cui non capisce l'origine, lividi o sanguinare facilmente o essere molto pallido, chiami immediatamente il medico. Il medico può decidere di interrompere il trattamento.

Se non è sicuro che una qualsiasi delle condizioni citate in precedenza possano riguardarla, ne parli con il medico o il farmacista prima di usare Simponi.

### Vaccinazioni

Informi il medico se è stato recentemente vaccinato o se ha in programma di essere vaccinato.

- Non deve ricevere determinati vaccini (vivi) mentre è in trattamento con Simponi.
- Alcune vaccinazioni possono causare infezioni. Se ha ricevuto Simponi mentre era in gravidanza, il bambino può avere un maggior rischio di contrarre tale infezione per approssimativamente sei mesi dopo l'ultima dose ricevuta durante la gravidanza. È importante dire al pediatra ed agli altri operatori sanitari dell'uso di Simponi in modo che possano decidere quando il bambino debba ricevere qualsiasi vaccino.

### Agenti infettivi terapeutici

Si rivolga al medico se ha recentemente assunto o ha in programma di assumere un trattamento con un agente terapeutico infettivo (come l'instillazione di BCG usata per il trattamento del cancro).

### Reazioni allergiche

Informi immediatamente il medico se sviluppa i sintomi di una reazione allergica dopo il trattamento con Simponi. I sintomi di una reazione allergica possono comprendere gonfiore del viso, delle labbra, della bocca o della gola che possono causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione, eruzione cutanea, orticaria, gonfiore di mani, piedi e caviglie.

- Alcune di queste reazioni possono essere gravi o, raramente, pericolose per la vita.
- Alcune di queste reazioni si sono verificate dopo la prima somministrazione di Simponi.

### **Bambini e adolescenti**

Simponi 100 mg non è raccomandato per il trattamento di bambini e adolescenti (con meno di 18 anni).

### **Altri medicinali e Simponi**

- Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compreso qualsiasi altro medicinale per trattare l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica, la spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale non radiografica o la colite ulcerosa.
- Non deve assumere Simponi con medicinali contenenti il principio attivo anakinra o abatacept. Questi medicinali sono utilizzati per il trattamento di malattie reumatiche.
- Informi il medico o il farmacista se sta assumendo qualsiasi altro medicinale che agisce sul sistema immunitario.
- Non può essere trattato con certi vaccini (vivi) mentre usa Simponi.

Se non è sicuro che una qualsiasi delle condizioni citate in precedenza possano riguardarla, ne parli con il medico o il farmacista prima di usare Simponi.

### **Gravidanza e allattamento**

Parli con il medico prima di usare Simponi se:

- È in corso una gravidanza o sta pianificando una gravidanza durante l'uso di Simponi. Sono disponibili informazioni limitate sugli effetti di questo medicinale nelle donne in gravidanza. Se deve essere trattata con Simponi, deve evitare una gravidanza utilizzando un adeguato metodo



contraccettivo durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo l'ultima iniezione di Simponi. Simponi deve essere usato durante la gravidanza solo se strettamente necessario per lei.

- Prima di allattare al seno, l'ultimo trattamento con Simponi deve risalire ad almeno 6 mesi prima. Deve interrompere l'allattamento al seno, se deve esserle somministrato Simponi.
- Se ha ricevuto Simponi durante la gravidanza, il bambino può avere un maggior rischio di contrarre un'infezione. È importante dire al pediatra ed agli altri operatori sanitari dell'uso di Simponi prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino (per maggiori informazioni vedere il paragrafo sulle vaccinazioni).

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Simponi altera lievemente la capacità di guidare e di usare strumenti o macchinari. Dopo l'uso di Simponi, tuttavia si possono verificare dei capogiri. In questo caso, non guidi, né usi strumenti o macchinari.

### **Simponi contiene lattice e sorbitolo**

#### Sensibilità al lattice

Una parte della penna preriempita, il cappuccio che copre l'ago, contiene lattice. Poiché il lattice può causare reazioni allergiche gravi, informi il medico prima di usare Simponi, se lei o chi la assiste è allergico al lattice.

#### Intolleranza al sorbitolo

Questo medicinale contiene 41 mg di sorbitolo (E420) in ogni penna preriempita.

## **3. Come usare Simponi**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

### **Quanto Simponi viene somministrato**

Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale, incluse spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica:

- La dose raccomandata è di 50 mg somministrata una volta al mese, nello stesso giorno ogni mese.
- Si rivolga al medico prima di prendere la quarta dose. Il medico deciderà se è il caso che continui il trattamento con Simponi.
  - Se pesa più di 100 kg, la dose può essere aumentata a 100 mg (il contenuto di 1 penna preriempita), somministrata una volta al mese, sempre nello stesso giorno ogni mese.

Colite ulcerosa

- La sottostante tabella mostra come generalmente userà questo medicinale.

Trattamento iniziale	Una dose iniziale di 200 mg (il contenuto di 2 penne preriempite) seguita da 100 mg (il contenuto di 1 penna preriempita) dopo 2 settimane.
Trattamento di mantenimento	<ul style="list-style-type: none"><li>• In pazienti che pesano meno di 80 kg, 50 mg (per somministrare questa dose deve essere utilizzata la penna preriempita o la siringa preriempita da 50 mg) 4 settimane dopo il suo ultimo trattamento, poi successivamente ogni 4 settimane. Il medico può decidere di prescrivere 100 mg (il contenuto di 1 penna preriempita), sulla base dell'effetto che Simponi ha su di lei.</li><li>• In pazienti che pesano 80 kg o più, 100 mg (il contenuto di 1 penna preriempita) 4 settimane dopo il suo ultimo trattamento, poi successivamente ogni 4 settimane.</li></ul>

### **Come viene somministrato Simponi**

- Simponi viene somministrato mediante iniezione sotto la pelle (per via sottocutanea).
- All'inizio, il medico o l'infermiere le inietterà Simponi. Tuttavia, lei e il medico potete decidere che lei può iniettarsi Simponi da sola o che può iniettarlo al bambino. In questo caso, verrà istruito su come iniettare Simponi.

Parli con il medico se ha eventuali domande sull'autosomministrazione di un'iniezione. Alla fine di questo foglio illustrativo, troverà dettagliate "Istruzioni per l'uso".

### **Se usa più Simponi di quanto deve**

Se ha usato o le è stato somministrato troppo Simponi (iniettandone troppo in un'unica somministrazione, o usandolo troppo spesso), informi immediatamente il medico o il farmacista. Prenda sempre con sé l'imballaggio esterno e questo foglio illustrativo, anche se è vuoto.

### **Se dimentica di usare Simponi**

Se dimentica di usare Simponi il giorno programmato, inietti la dose dimenticata non appena se ne ricorda.

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Quando iniettare la dose successiva:

- Se il ritardo è inferiore a 2 settimane, inietti la dose dimenticata appena se ne ricorda e continui a seguire il programma originale.
- Se il ritardo è superiore a 2 settimane, inietti la dose dimenticata appena se ne ricorda e informi il medico o il farmacista e chiedi quando deve assumere la dose successiva.

Se ha dubbi su cosa fare, si rivolga al medico o al farmacista.

### **Se interrompe il trattamento con Simponi**

Se sta prendendo in considerazione di interrompere il trattamento con Simponi, si rivolga prima al medico o al farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Alcuni pazienti possono manifestare gravi effetti indesiderati che possono richiedere il trattamento medico. Il rischio di alcuni effetti indesiderati è maggiore con la dose di 100 mg in confronto con la dose di 50 mg. Gli effetti indesiderati possono manifestarsi anche dopo diversi mesi dall'ultima iniezione.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi di Simponi che comprendono:

- **reazioni allergiche che possono essere gravi, o raramente, potenzialmente pericolose per la vita (raro).** I sintomi di una reazione allergica possono comprendere gonfiore del viso, delle labbra, della bocca o della gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione, eruzione cutanea, orticaria, gonfiore di mani, piedi o caviglie. Alcune di queste reazioni si sono verificate dopo la prima somministrazione di Simponi.
- **infezioni gravi (compresa TB, infezioni batteriche comprese gravi infezioni del sangue e polmonite, gravi infezioni fungine e altre infezioni opportunistiche) (comune).** I sintomi di una infezione possono comprendere febbre, stanchezza, tosse (persistente), respiro corto, sintomi simili all'influenza, perdita di peso, sudorazione notturna, diarrea, ferite, problemi dentali e sensazione di bruciore quando si urina.

- **riattivazione del virus dell'epatite B se è un portatore o ha avuto in precedenza l'epatite B (raro).** I sintomi possono comprendere ingiallimento di pelle e occhi, urina di colore marrone scuro, dolore nella parte destra dell'addome, febbre, sensazione di malessere, malessere e sensazione di forte stanchezza.
- **malattia del sistema nervoso come sclerosi multipla (raro).** I sintomi della malattia del sistema nervoso possono comprendere alterazioni della vista, debolezza di braccia o gambe, intorpidimento o formicolio in qualsiasi parte del corpo.
- **cancro dei linfonodi (linfoma) (raro).** I sintomi del linfoma possono comprendere gonfiore dei linfonodi, perdita di peso, o febbre.
- **insufficienza cardiaca (raro).** I sintomi di insufficienza cardiaca possono comprendere respiro corto o gonfiore dei piedi.
- **segni di disturbi del sistema immunitario chiamati:**
  - **lupus (raro).** I sintomi possono comprendere dolore articolare o una eruzione cutanea su guance o braccia che è sensibile al sole.
  - **sarcoidosi (raro).** I sintomi possono comprendere una tosse persistente, respiro corto, dolore toracico, febbre, gonfiore dei linfonodi, perdita di peso, eruzioni cutanee e visione offuscata.
- **gonfiore dei piccoli vasi sanguigni (vasculite) (raro).** I sintomi possono comprendere febbre, mal di testa, perdita di peso, sudorazioni notturne, eruzione cutanea e problemi dei nervi come intorpidimento e formicolio.
- **cancro della pelle (non comune).** I sintomi del cancro della pelle possono comprendere cambiamenti nell'aspetto della pelle o escrescenze sulla pelle.
- **malattia del sangue (comune).** I sintomi della malattia del sangue possono comprendere una febbre che non va via, forte tendenza a sviluppare lividi o sanguinamento o aspetto molto pallido.
- **cancro del sangue (leucemia) (raro).** I sintomi della leucemia possono comprendere febbre, sensazione di stanchezza, infezioni frequenti, lividi e sudorazioni notturne.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei sintomi sopra elencati.

#### **I seguenti ulteriori effetti indesiderati sono stati osservati con Simponi:**

##### Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Infezioni delle alte vie respiratorie, mal di gola o raucedine, raffreddore

##### Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Anomalie degli esami del fegato (aumento degli enzimi del fegato), riscontrate durante gli esami del sangue effettuati dal medico
- Sensazione di capogiro
- Mal di testa
- Sensazione di intorpidimento o formicolio
- Infezioni superficiali da funghi
- Ascesso
- Infezioni batteriche (come cellulite)
- Riduzione dei globuli rossi
- Riduzione dei globuli bianchi
- Positività al test sul sangue per lupus
- Reazioni allergiche
- Indigestione
- Dolore allo stomaco
- Sensazione di malessere (nausea)
- Influenza
- Bronchite
- Infezione dei seni nasali
- Herpes facciale
- Pressione sanguigna alta

- Febbre
- Asma, respiro corto, sibilo
- Disturbi dello stomaco e dell'intestino che comprendono l'infiammazione dell'interno dello stomaco e del colon che possono causare febbre
- Dolore e ulcere nella bocca
- Reazioni al sito di iniezione (compresi rossore, indurimento, dolore, lividi, prurito, formicolio e irritazione)
- Perdita di capelli
- Eruzione cutanea e prurito della pelle
- Difficoltà a dormire
- Depressione
- Sensazione di debolezza
- Fratture delle ossa
- Dolore toracico

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- Infezione ai reni
- Cancro, compreso cancro della pelle e tumefazioni non cancerose o piccole masse, inclusi i nei
- Vescicole cutanee
- Grave infezione in tutto il corpo (sepsi), che talvolta include bassa pressione sanguigna (shock settico)
- Psoriasi (compresa quella di palmi delle mani e/o di piante dei piedi e/o sotto forma di vescicole della pelle)
- Riduzione delle piastrine
- Riduzione combinata di piastrine, globuli rossi e globuli bianchi
- Disturbi alla tiroide
- Aumento dei livelli di zucchero nel sangue
- Aumento dei livelli di colesterolo nel sangue
- Disturbi dell'equilibrio
- Disturbi della vista
- Occhio infiammato (congiuntivite)
- Allergia all'occhio
- Sensazione di battito cardiaco irregolare
- Restringimento dei vasi sanguigni nel cuore
- Coaguli di sangue
- Arrossamento
- Stitichezza
- Infiammazione cronica dei polmoni
- Reflusso acido
- Calcoli nella bile
- Disturbi al fegato
- Disturbi al seno
- Disturbi mestruali

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):

- Incapacità del midollo osseo di produrre le cellule del sangue
- Grave riduzione del numero di globuli bianchi
- Infezione delle articolazioni o dei tessuti circostanti
- Guarigione difficoltosa
- Infiammazione dei vasi sanguigni degli organi interni
- Leucemia
- Melanoma (un tipo di tumore della pelle)
- Carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle)

- Reazioni lichenoidi (eruzione cutanea viola-rossastra pruriginosa e/o linee filiformi bianco-grigie sulle membrane mucose)
- Pelle che si desquama
- Disturbi immunologici che possono interessare i polmoni, la pelle e i linfonodi (molto comunemente presenti come sarcoidosi)
- Dolore e scolorimento nelle dita della mano o del piede
- Disturbi del gusto
- Disturbi alla vescica
- Disturbi ai reni
- Infiammazione dei vasi sanguigni della pelle che causa eruzione cutanea

#### Effetti indesiderati con frequenza non nota:

- Un raro tumore del sangue che colpisce principalmente persone giovani (linfoma epatosplenico a cellule T)
- Sarcoma di Kaposi, una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle
- Peggioramento di una condizione denominata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea associata a debolezza muscolare)

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare Simponi**

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.
- Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.
- Questo medicinale può anche essere conservato fuori dal frigorifero a temperature fino a un massimo di 25 °C per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma non oltre la data di scadenza originaria stampata sulla scatola. Scriva la nuova data di scadenza sulla scatola indicando giorno/mese/anno (non più di 30 giorni dopo che il medicinale è stato rimosso dal frigorifero). Non conservi nuovamente questo medicinale in frigorifero se ha raggiunto la temperatura ambiente. Elimini questo medicinale se non utilizzato entro la nuova data di scadenza o entro la data di scadenza stampata sulla scatola, se precedente.
- Non usi questo medicinale se nota che il liquido non ha un colore da chiaro a giallo chiaro, si presenta torbido, o contiene particelle estranee.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al medico o al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

##### **Cosa contiene Simponi**

Il principio attivo è golimumab. Una penna preriempita da 1 mL contiene 100 mg di golimumab.

Gli altri componenti sono sorbitolo (E420), istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili. Per maggiori informazioni sul sorbitolo (E420), vedere paragrafo 2.

### **Descrizione dell'aspetto di Simponi e contenuto della confezione**

Simponi è fornito come una soluzione iniettabile in una penna preriempita monouso. Simponi è disponibile nelle confezioni contenenti 1 penna preriempita e multiconfezioni contenenti 3 (3 confezioni da 1) penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La soluzione è da limpida a lievemente opalescente (lucente come una perla), da incolore a giallo chiaro e può contenere qualche piccola particella di proteina translucida o bianca.

Non utilizzi Simponi se la soluzione ha cambiato colore, è torbida o se contiene particelle estranee visibili.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/ Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

#### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

#### **Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

#### **Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

#### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +35312998700  
medinfoNI@msd.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## ISTRUZIONI PER L'USO

Se desidera iniettarsi **Simponi da solo**, deve essere istruito da un operatore sanitario su come preparare un'iniezione e somministrarla da solo. Se non è stato istruito, informi il medico, l'infermiere o il farmacista, per programmare una sessione di addestramento.

In queste istruzioni:

1. Preparazione per l'uso della penna preriempita
2. Scelta e preparazione del sito di iniezione
3. Iniezione del medicinale
4. Dopo l'iniezione

La figura che segue (vedere figura 1) mostra l'aspetto della penna preriempita "SmartJect".

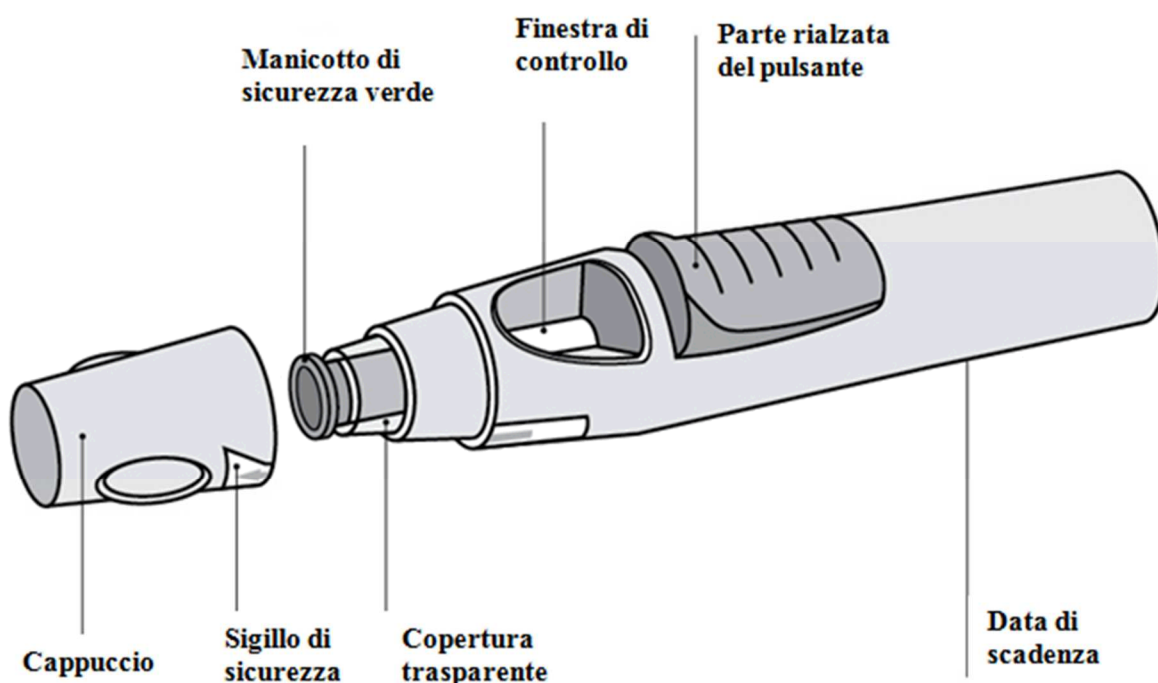


Figura 1

### 1. Preparazione per l'uso della penna preriempita

- Non agiti mai la penna preriempita.
- Non tolga il cappuccio dalla penna preriempita fino al momento prima di effettuare l'iniezione.
- Se rimosso, non reinserta il cappuccio nella penna preriempita per evitare di piegare l'ago.

#### Controllare il numero di penne preriempite

Controlli le penne preriempite per accertarsi che

- il numero delle penne preriempite e il dosaggio siano corretti
  - Se la sua dose è 100 mg, prenderà una penna preriempita da 100 mg
  - Se la sua dose è 200 mg, prenderà due penne preriempite da 100 mg e dovrà somministrarsi due iniezioni. Scelga siti differenti per queste iniezioni e proceda con le iniezioni una dopo l'altra.

#### Controllare la data di scadenza

- Controlli la data di scadenza stampata o scritta sulla scatola.
- Controlli la data di scadenza (indicata da "Scad.") sulla penna preriempita.
- Non usi la penna preriempita, se la data di scadenza è superata. La data di scadenza stampata si riferisce all'ultimo giorno del mese. Contatti il medico o il farmacista per ricevere assistenza.



### **Controllare il sigillo di sicurezza**

- Controlli il sigillo di sicurezza attorno al cappuccio della penna preriempita.
- Non usi la penna preriempita, se il sigillo è rotto. Contatti il medico o il farmacista.

### **Attendere 30 minuti per permettere alla penna preriempita di raggiungere la temperatura ambiente**

- Per garantire un'iniezione adeguata, lasci la penna preriempita a temperatura ambiente fuori dalla scatola per 30 minuti, lontano dalla portata dei bambini.
- Non scaldi la penna preriempita in nessun altro modo (ad esempio, non la scaldi in un forno a microonde o in acqua calda).
- Non tolga il cappuccio della penna preriempita mentre la lascia a temperatura ambiente.

### **Preparare il resto dell'occorrente**

- Mentre attende, prepari il resto dell'occorrente, compreso un tampone imbevuto d'alcol, un batuffolo di cotone o garza e un contenitore per oggetti taglienti.

### **Controllare il liquido nella penna preriempita**

- Osservi attraverso la finestra di controllo e si assicuri che il liquido nella penna preriempita sia da limpido a lievemente opalescente (lucente come una perla) e da incolore a giallo chiaro. La soluzione può essere usata se contiene qualche piccola particella di proteina translucida o bianca.
- Noterà anche una bollicina d'aria, ma questo è normale.
- Non usi la penna preriempita se il liquido non è del colore giusto, se è torbido o se contiene particelle più grandi. In questo caso, informi il medico o il farmacista.

## **2. Scelta e preparazione del sito di iniezione (vedere figura 2)**

- Può iniettare il medicinale nella parte centrale anteriore delle cosce.
- Può usare la pancia (addome) sotto l'ombelico, ad eccezione dell'area di circa 5 cm direttamente sotto l'ombelico.
- Non esegua l'iniezione nelle aree in cui la pelle è dolente, presenta lividi, è arrossata, squamosa, dura o presenta cicatrici o smagliature.
- Qualora siano richieste iniezioni multiple per una singola somministrazione, le iniezioni devono essere somministrate in siti di iniezione differenti.

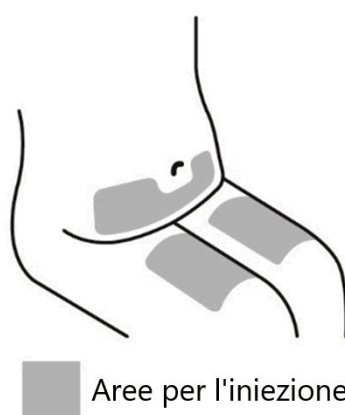


Figura 2

**⚠** **NON** esegua l'iniezione nel braccio per evitare il malfunzionamento della penna preriempita e/o ferite accidentali.

### **Lavaggio delle mani e pulizia del sito di iniezione**

- Lavi accuratamente le mani con sapone e acqua calda.

- Strofini il sito di iniezione con un tampone imbevuto d'alcol.
- Prima di iniettare lasci che la pelle si asciughi. Non soffi né sventoli sull'area pulita.
- Non tocchi quest'area prima di fare l'iniezione.

### 3. Iniezione del medicinale

- Il cappuccio deve essere rimosso solo quando è pronto per iniettarsi il medicinale.
- Il medicinale deve essere iniettato entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio.

#### Rimuovere il cappuccio (figura 3)

- Quando è pronto per l'iniezione, ruoti leggermente il cappuccio per rompere il sigillo di sicurezza.
- Tiri il cappuccio verso l'esterno e lo getti dopo l'iniezione.
- Non reinserisca il cappuccio perché può danneggiare l'ago all'interno della penna preriempita.
- Non usi la penna preriempita se è caduta senza il cappuccio. In questo caso, informi il medico o il farmacista.

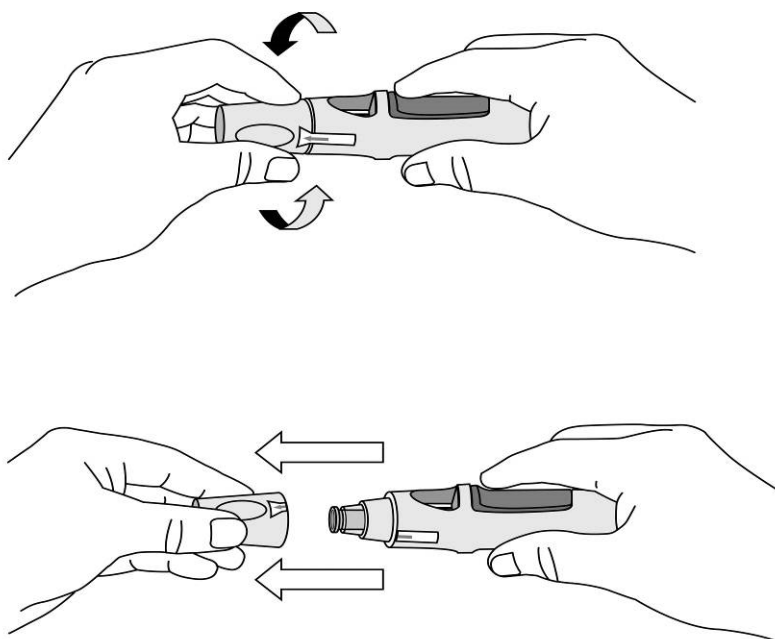


Figura 3

**Premere la penna preriempita contro la pelle (vedere figure 4 e 5) senza pizzicare la pelle**



Figura 4

- Tenga la penna preriempita in modo comodo con una mano **sopra il pulsante blu**.

- Si assicuri che il manicotto di sicurezza verde sia stabile e il più piatto possibile contro la pelle. Se la penna preriempita non è stabile durante l'iniezione, rischia di piegare l'ago.
- NON pizzichi la pelle per evitare ferite accidentali da ago.
- NON tocchi o prema il pulsante blu mentre posiziona la penna preriempita sulla pelle.

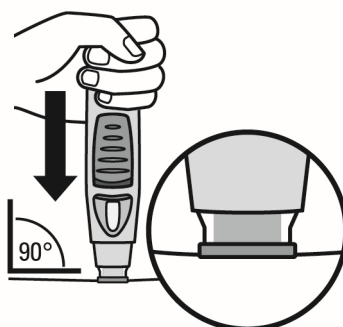


Figura 5

- Prema l'estremità aperta della penna preriempita contro la pelle con un angolo di 90 gradi. Applichi una pressione sufficiente per far scorrere verso l'alto il manicotto di sicurezza verde e mantenerlo all'interno della copertura trasparente. Solo la parte più ampia del manicotto di sicurezza verde rimane all'esterno della copertura trasparente.
- NON prema il pulsante blu fino a quando il manicotto di sicurezza non è scivolato nella copertura trasparente. Se si preme il pulsante blu prima che il manicotto di sicurezza sia scivolato, la penna può non funzionare.
- Inietti senza pizzicare la pelle.

#### Premere il pulsante per iniettare (vedere figure 6 e 7)

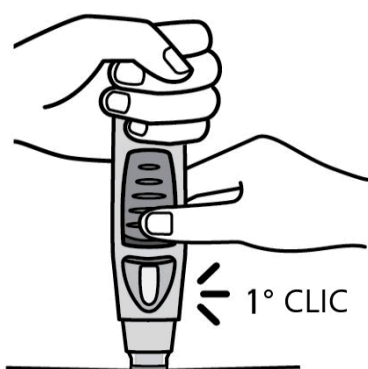


Figura 6



Figura 7

- Continui a premere la penna preriempita contro la pelle. **Usi l'altra mano** per premere la **parte rialzata del pulsante blu** per effettuare l'iniezione. Non prema il pulsante se la penna preriempita non è **premuta contro la pelle** e il manicotto di sicurezza non è scivolato nella copertura trasparente.
- Una volta premuto, il pulsante resterà in questa posizione così che non dovrà esercitare pressione su di esso.
- Se il pulsante sembra difficile da premere, non prema il pulsante più forte. Rilasci il pulsante, sollevi la penna preriempita e ricominci. Si assicuri che non vi sia alcuna pressione sul pulsante fino a quando il manicotto di sicurezza verde non è completamente premuto contro la pelle, quindi prema la parte rialzata del pulsante.
- **Sentirà un forte "clic" – non si allarmi.** Il primo "clic" indica che l'ago è stato inserito e l'iniezione è iniziata. A questo punto può o non può sentire la puntura dell'ago.

**Non sollevi la penna preriempita dalla pelle. Se dovesse sollevare la penna preriempita dalla pelle, può non aver iniettato la dose completa del medicinale.**

**Continui a premere fino al secondo “clac” (vedere figura 8), di solito sono necessari da 3 a 6 secondi circa, ma possono essere necessari fino a 15 secondi per sentire il secondo “clac”.**

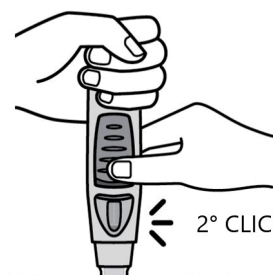


Figura 8

- **Continui a tenere la penna preriempita contro la pelle finché non senti un secondo “clac” (che indica che l’iniezione è terminata e l’ago è rientrato nella penna preriempita).**
- Sollevi la penna preriempita dal sito di iniezione.
- Nota: Se non senti il secondo “clac”, attenda 15 secondi dal momento in cui ha premuto il pulsante per la prima volta e poi sollevi l’autoiniettore dal sito di iniezione.

#### **4. Dopo l’iniezione**

##### **Usare un batuffolo di cotone o garza**

- Nel sito di iniezione è possibile che ci sia una piccola quantità di sangue o liquido. È una cosa normale.
- Può premere un batuffolo di cotone o una garza sulla sede di iniezione per 10 secondi.
- Se necessario, può coprire il sito di iniezione con un piccolo cerotto adesivo.
- Non strofini la pelle.

##### **Controllare la finestra – un indicatore giallo conferma una corretta somministrazione (vedere figura 9)**

- L’indicatore giallo è connesso allo stantuffo della penna preriempita. Se l’indicatore giallo non appare nella finestra, lo stantuffo non è avanzato in modo adeguato e l’iniezione non è stata effettuata.
- L’indicatore giallo riempirà circa metà della finestra di controllo. È una cosa normale.
- Parli con il medico o il farmacista, se l’indicatore giallo non è visibile nella finestra o se sospetta che possa non aver ricevuto una dose completa. Non somministri una seconda dose senza averne parlato con il medico.

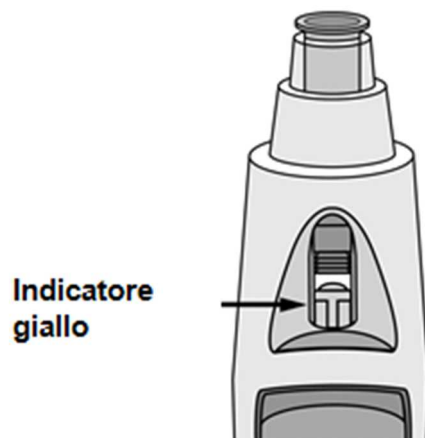


Figura 9

**Gettare la penna preriempita (vedere figura 10)**

- Metta subito la penna in un contenitore per oggetti taglienti. Quando il contenitore è pieno, si assicuri di smaltire il contenitore secondo le istruzioni che le sono state fornite dal medico o dall'infermiere.

Se ritiene che qualcosa non abbia funzionato correttamente durante l'iniezione o se non è sicuro, ne parli con il medico o con il farmacista.

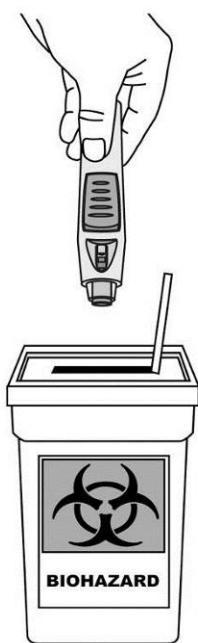


Figura 10

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Simponi 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita golimumab

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Il medico le fornirà una Scheda di Promemoria per il Paziente, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza, delle quali deve essere consapevole prima e durante la terapia con Simponi.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Simponi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Simponi
3. Come usare Simponi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Simponi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Simponi e a cosa serve

Simponi contiene un principio attivo chiamato golimumab.

Simponi appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "bloccanti del TNF". È utilizzato **negli adulti** per il trattamento delle seguenti malattie infiammatorie:

- Artrite reumatoide
- Artrite psoriasica
- Spondiloartrite assiale, incluse spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica
- Colite ulcerosa

Simponi agisce bloccando l'azione di una proteina chiamata "fattore di necrosi tumorale alfa" (TNF- $\alpha$ ). Questa proteina è coinvolta nei processi infiammatori dell'organismo e bloccandola è possibile ridurre l'infiammazione nell'organismo.

#### Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria delle articolazioni. Se soffre di artrite reumatoide attiva, sarà inizialmente trattato con altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente a questi medicinali, sarà trattato con Simponi in associazione a un altro medicinale chiamato metotrexato per:

- Ridurre i segni e i sintomi della malattia.
- Rallentare il danno alle ossa e articolazioni.
- Migliorare la funzionalità fisica.

#### Artrite psoriasica

L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni, solitamente accompagnata da psoriasi, una malattia infiammatoria della pelle. Se soffre di artrite psoriasica attiva, sarà trattato prima con altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente a questi medicinali, sarà trattato con Simponi per:

- Ridurre i segni e i sintomi della malattia.
- Rallentare il danno alle ossa e articolazioni.

- Migliorare la funzionalità fisica.

### **Spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica**

La spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale non radiografica sono malattie infiammatorie della colonna vertebrale. Se soffre di spondilite anchilosante o di spondiloartrite assiale non radiografica, sarà trattato prima con altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente a questi medicinali, sarà trattato con Simponi per:

- Ridurre i segni e i sintomi della malattia.
- Migliorare la funzionalità fisica.

### **Colite Ulcerosa**

La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se ha la colite ulcerosa le saranno somministrati prima altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente a questi medicinali, le verrà somministrato Simponi per trattare la sua malattia.

## **2. Cosa deve sapere prima di usare Simponi**

### **Non usi Simponi**

- Se è allergico (ipersensibile) a golimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se ha la tubercolosi (TB) o qualsiasi altra infezione grave.
- Se ha un'insufficienza cardiaca moderata o grave.

Se non è sicuro che una qualsiasi delle condizioni citate in precedenza possano riguardarla, ne parli con il medico, con il farmacista o con l'infermiere prima di usare Simponi.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Simponi.

#### Infezioni

Informi subito il medico se ha già avuto o se presenta sintomi di infezione durante o dopo il trattamento con Simponi. I sintomi dell'infezione comprendono febbre, tosse, respiro corto, sintomi simili all'influenza, diarrea, ferite, problemi ai denti o sensazione di bruciore quando urina.

- Può contrarre infezioni più facilmente quando usa Simponi.
- Le infezioni possono progredire più rapidamente ed essere più gravi. Inoltre, possono ripresentarsi infezioni contratte in passato.

#### *Tubercolosi (TB)*

Informi subito il medico se nota sintomi di TB durante il trattamento. I sintomi della TB comprendono tosse persistente, perdita di peso, sensazione di stanchezza, febbre o sudorazione notturna.

- Sono stati segnalati alcuni casi di TB in pazienti trattati con Simponi, in rare occasioni perfino in pazienti che sono stati trattati con medicinali per la TB. Il medico eseguirà degli esami per valutare se ha la TB. Il medico registrerà questi esami sulla Scheda di Promemoria per il Paziente.
- È molto importante che riferisca al medico se in passato ha avuto la TB, o se è venuto in stretto contatto con qualcuno che ha o ha avuto la TB.
- Se il medico ritiene che lei sia a rischio di TB, è possibile che venga trattato con medicinali per la TB prima che le sia somministrato Simponi.

#### *Virus dell'epatite B (HBV)*

- Informi il medico se è un portatore o ha o ha avuto l'epatite B, prima che le sia somministrato Simponi
- Informi il medico se crede di poter essere a rischio di contrarre l'epatite B
- Il medico deve eseguire degli esami per valutare se ha l'epatite B

- Il trattamento con i bloccanti del TNF come Simponi può causare la riattivazione del virus dell'epatite B nei pazienti portatori di questo virus, che in alcuni casi può causare la morte.

#### *Infezioni invasive da funghi*

Informi immediatamente il medico se ha vissuto o viaggiato in un'area dove sono comuni le infezioni causate da specifici tipi di funghi che possono colpire i polmoni o altre parti del corpo (chiamate istoplasmosi, coccidioomicosi, o blastomicosi). Chieda al medico se non sa se queste infezioni fungine sono comuni nell'area in cui ha vissuto o viaggiato.

#### Tumore e linfoma

Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o altri tipi di tumore, prima che le sia somministrato Simponi.

- Se usa Simponi o altri bloccanti del TNF può aumentare il rischio di sviluppo di un linfoma o di un altro tipo di tumore.
- I pazienti con artrite reumatoide grave o altre malattie infiammatorie, che hanno sofferto di questa malattia per molto tempo, possono presentare un rischio di sviluppo di linfoma maggiore della media.
- Nei pazienti bambini e adolescenti che hanno assunto medicinali bloccanti del TNF, sono stati segnalati casi di tumori, compresi quelli di tipo inusuale, qualche volta mortali.
- In rare occasioni, uno specifico e grave tipo di linfoma chiamato linfoma epatosplenico a cellule T è stato osservato in pazienti che assumevano altri bloccanti del TNF. La maggior parte di questi pazienti erano adolescenti o giovani adulti di sesso maschile. Questo tipo di tumore ha portato solitamente alla morte. Quasi tutti questi pazienti avevano ricevuto anche medicinali conosciuti come azatioprina o 6-mercaptopurina. Informi il medico se sta prendendo azatioprina o 6-mercaptopurina con Simponi.
- Pazienti con grave asma persistente, malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO), o assidui fumatori possono avere un aumentato rischio di cancro con il trattamento con Simponi. Se ha asma grave persistente, BPCO o è un assiduo fumatore, deve discutere con il medico se il trattamento con un bloccante del TNF è appropriato.
- Alcuni pazienti trattati con golimumab hanno sviluppato alcuni tipi di cancro della pelle. Se si manifesta qualsiasi tipo di variazione di aspetto della pelle o escrescenze sulla pelle durante o dopo la terapia, informi il medico.

#### Insufficienza cardiaca

Informi immediatamente il medico se nota nuovi sintomi di insufficienza cardiaca o un loro peggioramento. I sintomi dell'insufficienza cardiaca comprendono respiro corto o gonfiore dei piedi.

- Con i bloccanti del TNF, compreso Simponi, sono stati segnalati casi di insufficienza cardiaca congestizia di nuova insorgenza o un suo peggioramento. Alcuni di questi pazienti sono morti.
- Se ha insufficienza cardiaca lieve ed è trattato con Simponi, il medico la terrà strettamente monitorato.

#### Malattia del sistema nervoso

Informi immediatamente il medico se le è mai stata diagnosticata o se sviluppa i sintomi di una malattia demielinizzante, come la sclerosi multipla. I sintomi possono comprendere alterazioni della vista, debolezza a braccia e gambe, torpore o formicolio in qualsiasi parte del corpo. Il medico deciderà se è il caso che le sia somministrato Simponi.

#### Operazioni o procedure odontoiatriche

- Informi il medico se dovrà essere sottoposto a eventuali operazioni o procedure odontoiatriche.
- Informi il chirurgo o il dentista che esegue la procedura che è in trattamento con Simponi, mostrando la Scheda di Promemoria per il Paziente.

#### Malattie autoimmuni

Informi il medico se sviluppa i sintomi di una malattia chiamata lupus. I sintomi comprendono eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza.



- In rare occasioni, le persone trattate con i bloccanti del TNF hanno sviluppato lupus.

### Malattie del sangue

In alcuni pazienti il corpo può non produrre a sufficienza cellule del sangue che aiutano il corpo a lottare contro le infezioni o aiutano a smettere di sanguinare. Se dovesse avere febbre persistente di cui non capisce l'origine, lividi o sanguinare facilmente o essere molto pallido, chiami immediatamente il medico. Il medico può decidere di interrompere il trattamento.

Se non è sicuro che una qualsiasi delle condizioni citate in precedenza possano riguardarla, ne parli con il medico o il farmacista prima di usare Simponi.

### Vaccinazioni

Informi il medico se è stato recentemente vaccinato o se ha in programma di essere vaccinato.

- Non deve ricevere determinati vaccini (vivi) mentre è in trattamento con Simponi.
- Alcune vaccinazioni possono causare infezioni. Se ha ricevuto Simponi mentre era in gravidanza, il bambino può avere un maggior rischio di contrarre tale infezione per approssimativamente sei mesi dopo l'ultima dose ricevuta durante la gravidanza. È importante dire al pediatra ed agli altri operatori sanitari dell'uso di Simponi in modo che possano decidere quando il bambino debba ricevere qualsiasi vaccino.

### Agenti infettivi terapeutici

Si rivolga al medico se ha recentemente assunto o ha in programma di assumere un trattamento con un agente terapeutico infettivo (come l'instillazione di BCG usata per il trattamento del cancro).

### Reazioni allergiche

Informi immediatamente il medico se sviluppa i sintomi di una reazione allergica dopo il trattamento con Simponi. I sintomi di una reazione allergica possono comprendere gonfiore del viso, delle labbra, della bocca o della gola che possono causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione, eruzione cutanea, orticaria, gonfiore di mani, piedi e caviglie.

- Alcune di queste reazioni possono essere gravi o, raramente, pericolose per la vita.
- Alcune di queste reazioni si sono verificate dopo la prima somministrazione di Simponi.

### **Bambini e adolescenti**

Simponi 100 mg non è raccomandato per il trattamento di bambini e adolescenti (con meno di 18 anni).

### **Altri medicinali e Simponi**

- Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compreso qualsiasi altro medicinale per trattare l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica, la spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale non radiografica o la colite ulcerosa.
- Non deve assumere Simponi con medicinali contenenti il principio attivo anakinra o abatacept. Questi medicinali sono utilizzati per il trattamento di malattie reumatiche.
- Informi il medico o il farmacista se sta assumendo qualsiasi altro medicinale che agisce sul sistema immunitario.
- Non può essere trattato con certi vaccini (vivi) mentre usa Simponi.

Se non è sicuro che una qualsiasi delle condizioni citate in precedenza possano riguardarla, ne parli con il medico o il farmacista prima di usare Simponi.

### **Gravidanza e allattamento**

Parli con il medico prima di usare Simponi se:

- È in corso una gravidanza o sta pianificando una gravidanza durante l'uso di Simponi. Sono disponibili informazioni limitate sugli effetti di questo medicinale nelle donne in gravidanza. Se deve essere trattata con Simponi, deve evitare una gravidanza utilizzando un adeguato metodo

contraccettivo durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo l'ultima iniezione di Simponi. Simponi deve essere usato durante la gravidanza solo se strettamente necessario per lei.

- Prima di allattare al seno, l'ultimo trattamento con Simponi deve risalire ad almeno 6 mesi prima. Deve interrompere l'allattamento al seno, se deve esserle somministrato Simponi.
- Se ha ricevuto Simponi durante la gravidanza, il bambino può avere un maggior rischio di contrarre un'infezione. È importante dire al pediatra ed agli altri operatori sanitari dell'uso di Simponi prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino (per maggiori informazioni vedere il paragrafo sulle vaccinazioni).

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Simponi altera lievemente la capacità di guidare e di usare strumenti o macchinari. Dopo l'uso di Simponi, tuttavia si possono verificare dei capogiri. In questo caso, non guidi, né usi strumenti o macchinari.

### **Simponi contiene lattice e sorbitolo**

#### Sensibilità al lattice

Una parte della siringa preriempita, il cappuccio che copre l'ago, contiene lattice. Poiché il lattice può causare reazioni allergiche gravi, informi il medico prima di usare Simponi, se lei o chi la assiste è allergico al lattice.

#### Intolleranza al sorbitolo

Questo medicinale contiene 41 mg di sorbitolo (E420) in ogni siringa preriempita.

## **3. Come usare Simponi**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

### **Quanto Simponi viene somministrato**

Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale, incluse spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica:

- La dose raccomandata è di 50 mg somministrata una volta al mese, nello stesso giorno ogni mese.
- Si rivolga al medico prima di prendere la quarta dose. Il medico deciderà se è il caso che continui il trattamento con Simponi.
  - Se pesa più di 100 kg, la dose può essere aumentata a 100 mg (il contenuto di 1 siringa preriempita), somministrati una volta al mese, sempre nello stesso giorno ogni mese.

Colite ulcerosa

- La sottostante tabella mostra come generalmente userà questo medicinale.

Trattamento iniziale	Una dose iniziale di 200 mg (il contenuto di 2 siringhe preriempite) seguita da 100 mg (il contenuto di 1 siringa preriempita) dopo 2 settimane.
Trattamento di mantenimento	<ul style="list-style-type: none"><li>• In pazienti che pesano meno di 80 kg, 50 mg (per somministrare questa dose deve essere utilizzata la penna preriempita o la siringa preriempita da 50 mg) 4 settimane dopo il suo ultimo trattamento, poi successivamente ogni 4 settimane. Il medico può decidere di prescrivere 100 mg (il contenuto di 1 siringa preriempita), sulla base dell'effetto che Simponi ha su di lei.</li><li>• In pazienti che pesano 80 kg o più, 100 mg (il contenuto di 1 siringa preriempita) 4 settimane dopo il suo ultimo trattamento, poi successivamente ogni 4 settimane.</li></ul>

### **Come viene somministrato Simponi**

- Simponi viene somministrato mediante iniezione sotto la pelle (per via sottocutanea).
- All'inizio, il medico o l'infermiere le inietterà Simponi. Tuttavia, lei e il medico potete decidere che lei può iniettarsi Simponi da sola o che può iniettarlo al bambino. In questo caso, verrà istruito su come iniettare Simponi.

Parli con il medico se ha eventuali domande sull'autosomministrazione di un'iniezione. Alla fine di questo foglio illustrativo, troverà dettagliate "Istruzioni per l'uso".

### **Se usa più Simponi di quanto deve**

Se ha usato o le è stato somministrato troppo Simponi (iniettandone troppo in un'unica somministrazione, o usandolo troppo spesso), informi immediatamente il medico o il farmacista. Prenda sempre con sé l'imballaggio esterno e questo foglio illustrativo, anche se è vuoto.

### **Se dimentica di usare Simponi**

Se dimentica di usare Simponi il giorno programmato, inietti la dose dimenticata non appena se ne ricorda.

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Quando iniettare la dose successiva:

- Se il ritardo è inferiore a 2 settimane, inietti la dose dimenticata appena se ne ricorda e continui a seguire il programma originale.
- Se il ritardo è superiore a 2 settimane, inietti la dose dimenticata appena se ne ricorda e informi il medico o il farmacista e chiedi quando deve assumere la dose successiva.

Se ha dubbi su cosa fare, si rivolga al medico o al farmacista.

### **Se interrompe il trattamento con Simponi**

Se sta prendendo in considerazione di interrompere il trattamento con Simponi, si rivolga prima al medico o al farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Alcuni pazienti possono manifestare gravi effetti indesiderati che possono richiedere il trattamento medico. Il rischio di alcuni effetti indesiderati è maggiore con la dose di 100 mg in confronto con la dose di 50 mg. Gli effetti indesiderati possono manifestarsi anche dopo diversi mesi dall'ultima iniezione.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi di Simponi che comprendono:

- **reazioni allergiche che possono essere gravi, o raramente, potenzialmente pericolose per la vita (raro).** I sintomi di una reazione allergica possono comprendere gonfiore del viso, delle labbra, della bocca o della gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione, eruzione cutanea, orticaria, gonfiore di mani, piedi o caviglie. Alcune di queste reazioni si sono verificate dopo la prima somministrazione di Simponi.
- **infezioni gravi (compresa TB, infezioni batteriche comprese gravi infezioni del sangue e polmonite, gravi infezioni fungine e altre infezioni opportunistiche) (comune).** I sintomi di una infezione possono comprendere febbre, stanchezza, tosse (persistente), respiro corto, sintomi simili all'influenza, perdita di peso, sudorazione notturna, diarrea, ferite, problemi dentali e sensazione di bruciore quando si urina.
- **riattivazione del virus dell'epatite B se è un portatore o ha avuto in precedenza l'epatite B (raro).** I sintomi possono comprendere ingiallimento di pelle e occhi, urina di colore marrone

scuro, dolore nella parte destra dell'addome, febbre, sensazione di malessere, malessere e sensazione di forte stanchezza.

- **malattia del sistema nervoso come sclerosi multipla (raro).** I sintomi della malattia del sistema nervoso possono comprendere alterazioni della vista, debolezza di braccia o gambe, intorpidimento o formicolio in qualsiasi parte del corpo.
- **cancro dei linfonodi (linfoma) (raro).** I sintomi del linfoma possono comprendere gonfiore dei linfonodi, perdita di peso, o febbre.
- **insufficienza cardiaca (raro).** I sintomi di insufficienza cardiaca possono comprendere respiro corto o gonfiore dei piedi.
- **segni di disturbi del sistema immunitario chiamati:**
  - **lupus (raro).** I sintomi possono comprendere dolore articolare o una eruzione cutanea su guance o braccia che è sensibile al sole.
  - **sarcoidosi (raro).** I sintomi possono comprendere una tosse persistente, respiro corto, dolore toracico, febbre, gonfiore dei linfonodi, perdita di peso, eruzioni cutanee e visione offuscata.
- **gonfiore dei piccoli vasi sanguigni (vasculite) (raro).** I sintomi possono comprendere febbre, mal di testa, perdita di peso, sudorazioni notturne, eruzione cutanea e problemi dei nervi come intorpidimento e formicolio.
- **cancro della pelle (non comune).** I sintomi del cancro della pelle possono comprendere cambiamenti nell'aspetto della pelle o escrescenze sulla pelle.
- **malattia del sangue (comune).** I sintomi della malattia del sangue possono comprendere una febbre che non va via, forte tendenza a sviluppare lividi o sanguinamento o aspetto molto pallido.
- **cancro del sangue (leucemia) (raro).** I sintomi della leucemia possono comprendere febbre, sensazione di stanchezza, infezioni frequenti, lividi e sudorazioni notturne.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei sintomi sopra elencati.

#### **I seguenti ulteriori effetti indesiderati sono stati osservati con Simponi:**

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Infezioni delle alte vie respiratorie, mal di gola o raucedine, raffreddore

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Anomalie degli esami del fegato (aumento degli enzimi del fegato), riscontrate durante gli esami del sangue effettuati dal medico
- Sensazione di capogiro
- Mal di testa
- Sensazione di intorpidimento o formicolio
- Infezioni superficiali da funghi
- Ascesso
- Infezioni batteriche (come cellulite)
- Riduzione dei globuli rossi
- Riduzione dei globuli bianchi
- Positività al test sul sangue per lupus
- Reazioni allergiche
- Indigestione
- Dolore allo stomaco
- Sensazione di malessere (nausea)
- Influenza
- Bronchite
- Infezione dei seni nasali
- Herpes facciale
- Pressione sanguigna alta
- Febbre
- Asma, respiro corto, sibilo

- Disturbi dello stomaco e dell'intestino che comprendono l'infiammazione dell'interno dello stomaco e del colon che possono causare febbre
- Dolore e ulcere nella bocca
- Reazioni al sito di iniezione (compresi rossore, indurimento, dolore, lividi, prurito, formicolio e irritazione)
- Perdita di capelli
- Eruzione cutanea e prurito della pelle
- Difficoltà a dormire
- Depressione
- Sensazione di debolezza
- Fratture delle ossa
- Dolore toracico

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- Infezione ai reni
- Cancro, compreso cancro della pelle e tumefazioni non cancerose o piccole masse, inclusi i nei
- Vescicole cutanee
- Grave infezione in tutto il corpo (sepsi), che talvolta include bassa pressione sanguigna (shock settico)
- Psoriasi (compresa quella di palmi delle mani e/o di piante dei piedi e/o sotto forma di vescicole della pelle)
- Riduzione delle piastrine
- Riduzione combinata di piastrine, globuli rossi e globuli bianchi
- Disturbi alla tiroide
- Aumento dei livelli di zucchero nel sangue
- Aumento dei livelli di colesterolo nel sangue
- Disturbi dell'equilibrio
- Disturbi della vista
- Occhio infiammato (congiuntivite)
- Allergia all'occhio
- Sensazione di battito cardiaco irregolare
- Restringimento dei vasi sanguigni nel cuore
- Coaguli di sangue
- Arrossamento
- Stitichezza
- Infiammazione cronica dei polmoni
- Reflusso acido
- Calcoli nella bile
- Disturbi al fegato
- Disturbi al seno
- Disturbi mestruali

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):

- Incapacità del midollo osseo di produrre le cellule del sangue
- Grave riduzione del numero di globuli bianchi
- Infezione delle articolazioni o dei tessuti circostanti
- Guarigione difficoltosa
- Infiammazione dei vasi sanguigni degli organi interni
- Leucemia
- Melanoma (un tipo di tumore della pelle)
- Carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle)
- Reazioni lichenoidi (eruzione cutanea viola-rossastra pruriginosa e/o linee filiformi bianco-grigie sulle membrane mucose)
- Pelle che si desquama

- Disturbi immunologici che possono interessare i polmoni, la pelle e i linfonodi (molto comunemente presenti come sarcoidosi)
- Dolore e scolorimento nelle dita della mano o del piede
- Disturbi del gusto
- Disturbi alla vescica
- Disturbi ai reni
- Infiammazione dei vasi sanguigni della pelle che causa eruzione cutanea

#### Effetti indesiderati con frequenza non nota:

- Un raro tumore del sangue che colpisce principalmente persone giovani (linfoma epatosplenico a cellule T)
- Sarcoma di Kaposi, una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle
- Peggioramento di una condizione denominata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea associata a debolezza muscolare)

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Simponi**

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.
- Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.
- Questo medicinale può anche essere conservato fuori dal frigorifero a temperature fino a un massimo di 25 °C per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma non oltre la data di scadenza originaria stampata sulla scatola. Scriva la nuova data di scadenza sulla scatola indicando giorno/mese/anno (non più di 30 giorni dopo che il medicinale è stato rimosso dal frigorifero). Non conservi nuovamente questo medicinale in frigorifero se ha raggiunto la temperatura ambiente. Elimini questo medicinale se non utilizzato entro la nuova data di scadenza o entro la data di scadenza stampata sulla scatola, se precedente.
- Non usi questo medicinale se nota che il liquido non ha un colore da chiaro a giallo chiaro, si presenta torbido, o contiene particelle estranee.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al medico o al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene Simponi**

Il principio attivo è golimumab. Una siringa preriempita da 1 mL contiene 100 mg di golimumab.

Gli altri componenti sono sorbitolo (E420), istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili. Per maggiori informazioni sul sorbitolo (E420), vedere paragrafo 2.

#### **Descrizione dell'aspetto di Simponi e contenuto della confezione**

Simponi è fornito come una soluzione iniettabile in una siringa preriempita monouso. Simponi è disponibile nelle confezioni contenenti 1 siringa preriempita e multiconfezioni contenenti 3

(3 confezioni da 1) siringhe preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La soluzione è da limpida a lievemente opalescente (lucente come una perla), da incolore a giallo chiaro e può contenere qualche piccola particella di proteina translucida o bianca.

Non utilizzi Simponi se la soluzione ha cambiato colore, è torbida o se contiene particelle estranee visibili.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. + 370 5 278 02 47

msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/ Luxemburg**

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS

Tlf: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta\_info@merck.com

#### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)

e-mail@msd.de

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

#### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel.: +372 6144 200

msdeesti@merck.com

#### **Norge**

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

#### **Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc\_greece@merck.com

#### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc\_austria@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +35312998700  
medinfoNI@msd.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.



## ISTRUZIONI PER L'USO

Se desidera iniettarsi **Simponi da solo**, deve essere istruito da un operatore sanitario su come preparare un'iniezione e somministrarla da solo. Se non è stato istruito, informi il medico, l'infermiere o il farmacista, per programmare una sessione di addestramento.

In queste istruzioni:

1. Preparazione per l'uso della siringa preriempita
2. Scelta e preparazione del sito di iniezione
3. Iniezione del medicinale
4. Dopo l'iniezione

La figura che segue (vedere figura 1) mostra l'aspetto della siringa preriempita.

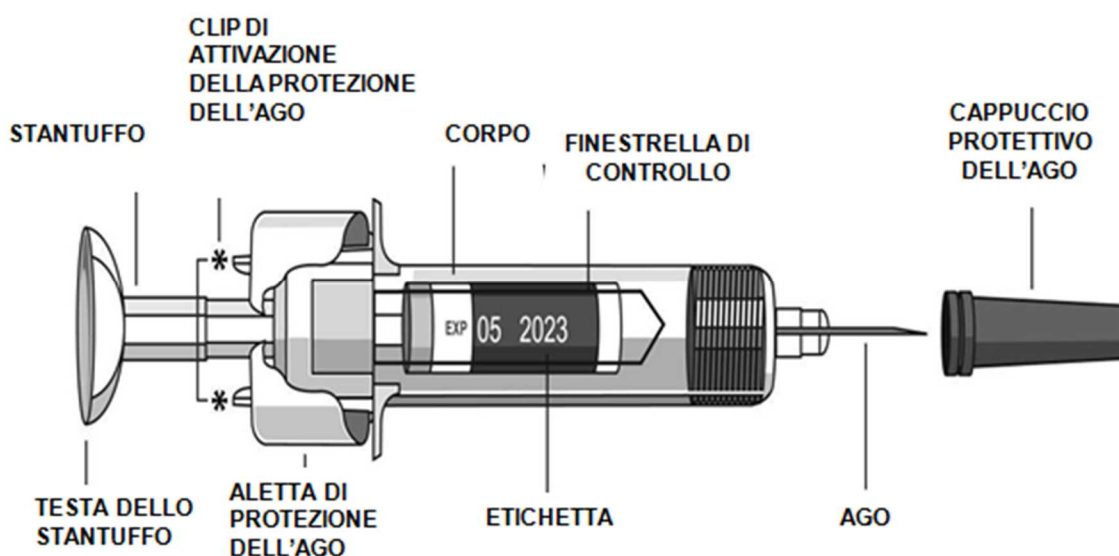


Figura 1

### 1. Preparazione per l'uso della siringa preriempita

#### Tenere la siringa preriempita per il corpo della siringa preriempita

- Non la tenga per la testa dello stantuffo, per lo stantuffo, per le alette di protezione dell'ago, o per il cappuccio di protezione dell'ago.
- Non tiri mai indietro lo stantuffo.
- Non agiti mai la siringa preriempita.
- Non rimuova il cappuccio protettivo dell'ago dalla siringa preriempita, fino a che non le viene indicato di farlo.
- Non tocchi le clip di attivazione della protezione dell'ago (indicate dagli asterischi \* nella figura 1), per evitare che la protezione dell'ago copra anzitempo l'ago stesso.

#### Controllare il numero delle siringhe preriempite

Controllare le siringhe preriempite per accertarsi che

- il numero delle siringhe preriempite ed il dosaggio siano corretti
  - Se la sua dose è 100 mg, prenderà una siringa preriempita da 100 mg
  - Se la sua dose è 200 mg, prenderà due siringhe preriempite da 100 mg e dovrà somministrarsi due iniezioni. Scelga siti differenti per queste iniezioni e proceda con le iniezioni una dopo l'altra.

#### Controllare la data di scadenza (vedere figura 2)

- Controlli la data di scadenza stampata o scritta sulla scatola.

- Controlli la data di scadenza (come indicato da “Scad.”) sull’etichetta, guardando attraverso la finestrella di controllo posizionata nel corpo della siringa preriempita.
- Se non riesce a vedere la data di scadenza attraverso la finestrella di controllo, tenga la siringa preriempita per il corpo e ruoti il cappuccio protettivo dell’ago fino ad allineare la data di scadenza alla finestrella di controllo.

Non usi la siringa preriempita, se la data di scadenza è già passata. La data di scadenza stampata si riferisce all’ultimo giorno del mese. Contatti il medico o il farmacista per ricevere assistenza.

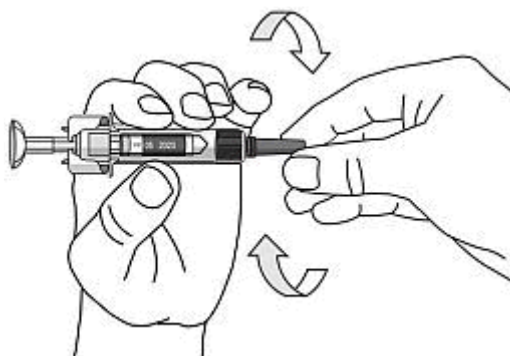


Figura 2

### **Attendere 30 minuti per permettere alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente**

- Per garantire un’iniezione adeguata, lasci la siringa preriempita a temperatura ambiente fuori dalla scatola per 30 minuti, lontano dalla portata dei bambini.

Non scaldi la siringa preriempita in nessun altro modo (ad esempio, non la scaldi in un forno a microonde o in acqua calda).

Non tolga il cappuccio protettivo dell’ago della siringa preriempita mentre lascia la siringa a temperatura ambiente.

### **Preparare il resto dell’occorrente**

Mentre attende, prepari il resto dell’occorrente, compreso un tampone d’alcool, un batuffolo di cotone o garza e un contenitore per materiali taglienti.

### **Controllare il liquido nella siringa preriempita**

- Tenga la siringa preriempita per il corpo della siringa, con l’ago coperto diretto verso il basso.
- Osservi il liquido attraverso la finestrella di controllo della siringa preriempita e si assicuri che sia da chiaro a lievemente opalescente (lucente come una perla) e da incolore a giallo chiaro. La soluzione può essere usata se contiene qualche piccola particella di proteina translucida o bianca.
- Se non riesce a vedere il liquido attraverso la finestrella di controllo, tenga la siringa preriempita per il corpo e ruoti il cappuccio protettivo dell’ago fino ad allineare il liquido con la finestrella di controllo (vedere la figura 2).

Non usi la siringa preriempita se la soluzione non è del colore giusto, se è torbida o se contiene particelle più grandi. In questo caso, informi il medico o il farmacista.

## **2. Scelta e preparazione del sito di iniezione (vedere figura 3)**

- Di solito il medicinale viene iniettato a metà coscia, nella parte anteriore.
- Può anche usare la parte bassa della pancia (addome) sotto all’ombelico, ad eccezione dell’area di circa 5 cm direttamente sotto all’ombelico.
- Non esegua l’iniezione nelle aree in cui la cute è dolente, presenta lividi, è rossa, squamosa, dura o presenta cicatrici o smagliature.
- Qualora siano richieste iniezioni multiple per una singola somministrazione, le iniezioni devono essere somministrate in siti corporei differenti.

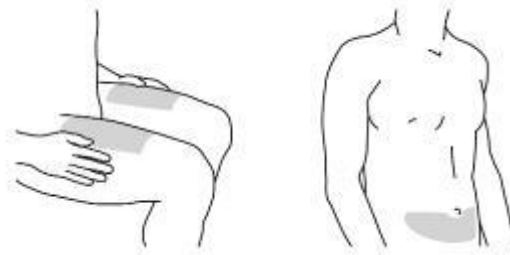


Figura 3

#### **Selezione del sito di iniezione per chi assiste il paziente (vedere figura 4)**

- Se l'iniezione deve essere eseguita dalla persona che assiste il paziente, può essere utilizzata anche l'area esterna del braccio.
- Possono essere usati tutti i siti menzionati, a prescindere dal tipo o dalla dimensione del corpo.

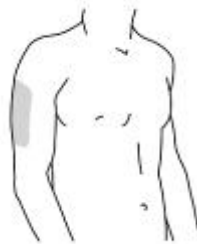


Figura 4

#### **Preparazione del sito di iniezione**

- Lavi accuratamente le mani con sapone e acqua calda.
- Strofini il sito di iniezione con un tampone d'alcool.
- Prima di iniettare lasci che la pelle si asciughi. Non soffi né sventoli l'area pulita. Non tocchi quest'area prima di fare l'iniezione.

### **3. Iniezione del medicinale**

Il cappuccio protettivo dell'ago deve essere rimosso solo quando è pronto per iniettarsi il medicinale. Il medicinale deve essere iniettato entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio protettivo dell'ago.

Non tocchi lo stantuffo quando toglie il cappuccio protettivo dell'ago.

#### **Rimuovere il cappuccio protettivo dell'ago (vedere figura 5)**

- Quando è pronto per l'iniezione, tenga il corpo della siringa preriempita con una mano.
- Tiri il cappuccio protettivo dell'ago diritto verso l'esterno e lo getti dopo l'iniezione. Non tocchi lo stantuffo quando fa questa operazione.
- È possibile che noti una bolla d'aria nella siringa preriempita o una goccia di liquido alla fine dell'ago. È normale e non devono essere eliminate.
- Inietti la dose subito dopo aver rimosso il cappuccio protettivo dell'ago.

Non tocchi l'ago ed eviti che questo entri in contatto con qualsiasi superficie.

Non utilizzi la siringa preriempita se è caduta senza il cappuccio protettivo dell'ago. In questo caso, informi il medico o il farmacista.

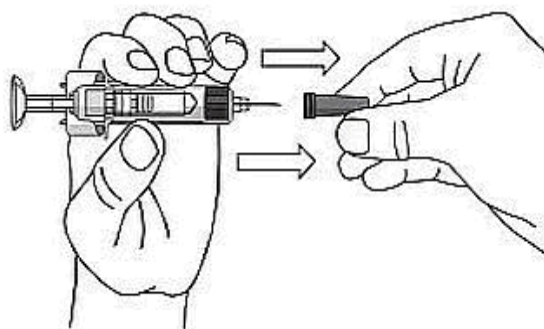


Figura 5

### Posizionare la siringa preriempita per l'iniezione

- Tenga il corpo della siringa preriempita con una mano fra il dito medio e il dito indice e metta il pollice sulla testa dello stantuffo e utilizzi l'altra mano per pizzicare delicatamente l'area della cute precedentemente pulita. Tenga in mano saldamente la siringa.

Non tiri mai indietro lo stantuffo.

### Iniettare il medicinale

- Inclini l'ago di circa 45 gradi rispetto alla pelle pizzicata. In un movimento unico e rapido, inserisca l'ago attraverso la pelle fino a che va avanti (vedere figura 6).

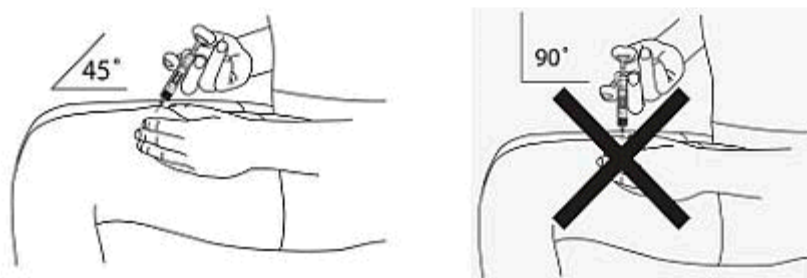


Figura 6

- Inietti tutto il medicinale premendo lo stantuffo fino a che la relativa testa non si trova completamente fra le alette di protezione dell'ago (vedere figura 7).

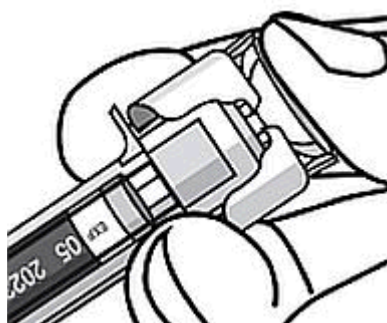


Figura 7

- Quando lo stantuffo si ferma, continuare ad esercitare pressione sulla testa dello stantuffo, estrarre l'ago e lasciare andare la pelle (vedere figura 8).

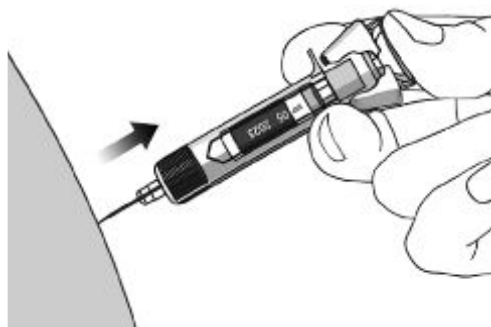


Figura 8

- Togliere lentamente il pollice dalla testa dello stantuffo per consentire alla siringa preimpostata vuota di spostarsi verso l'alto fino a che l'ago non è interamente coperto dall'apposita protezione, come mostrato dalla figura 9:

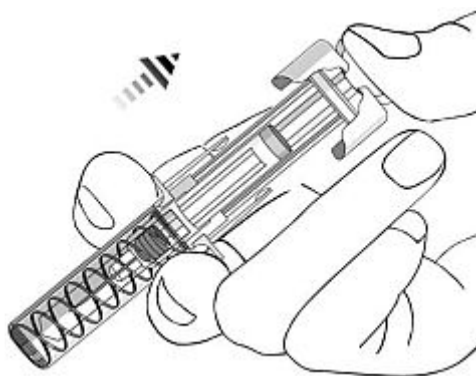


Figura 9

#### 4. Dopo l'iniezione

##### Usare un batuffolo di cotone o garza

- Nel sito di iniezione è possibile che ci sia una piccola quantità di sangue o liquido. Ma è una cosa normale.
- Può premere un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione per 10 secondi.
- Può coprire il sito di iniezione con un piccolo cerotto adesivo, se necessario.

Non strofini la cute.

##### Gettare la siringa preimpostata (vedere figura 10)

- Metta subito la siringa preimpostata in un contenitore per materiali taglienti. Si assicuri di smaltire il contenitore secondo le istruzioni fornite dal medico o dall'infermiere.

Non tenti di ricoprire l'ago.

Non riutilizzi mai la siringa preimpostata, per la sua salute e sicurezza e per la sicurezza di altri.

Se ritiene che qualcosa nell'iniezione non sia andato correttamente, o se non è sicuro, ne parli con il medico o con il farmacista.



Figura 10