

J-C Health Care Ltd.

Kibbutz Shefayim 60990, ISRAEL  
tel +972-9-959-1111  
fax +972-9-958-3636

מרץ 2013

רופא/ה נכבד/ה  
רוקח/ת נכבד/ת

ברצוננו להביא לידיעתכם את העדכונים בעלונים לרופא ולצרכן של התכשיר:  
Simponi

השינויים מסומנים בעלונים המצורפים כאשר הטקסט המודגש באדום הוסף לעלון ואילו  
הטקסט המחוק בכחול נגרע ממנו.

העלונים מפורסמים במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות. כמו כן ניתן לקבלו מודפס  
על ידי פניה אלינו לטלפון 09-9591111.

להלן העדכונים.

בברכה,

ליליאנה בלטר  
רוקחת ממונה

## עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986

התכשיר משווק על פי מרשם רופא בלבד

שם התכשיר צורתו והחוזק

סימפוני, מזרק מוכן לשימוש / מזרק אוטומטי מוכן לשימוש, 50 מ"ג ב 0.5 מ"ל.

### תמיסה להזרקה

חומר/ים פעילים (בעברית ובאנגלית) וכמותו/תם או ריכוזו/זם ביחידת מינון

גולימומב 50מ"ג/0.5מ"ל Golimumab 50mg/0.5ml

חומרים בלתי פעילים ואלרגניים בתכשיר - ראה סעיף 6 "מידע נוסף"

**קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה.** עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך

שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.

תרופה זו נרשמה לטיפול במחלתך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מחלתם דומה.

התרופה מיועדת למבוגרים.

### 1. למה מיועדת התרופה?

סימפוני שייכת לקבוצת תרופות הנקראות "חוסמי TNF" ומשמשת במבוגרים לטיפול בדלקת מפרקים שגרנית (Rheumatoid arthritis), בדלקת מפרקים ספחתית (Psoriatic Arthritis) ובדלקת חוליות מקשחת (Ankylosing Spondylitis).

סימפוני פועלת באמצעות חסימת חלבון שנקרא TNF- $\alpha$  המעורב בתהליכים דלקתיים בגוף. חסימתו גורמת להפחתת המצב הדלקתי בגוף.

**קבוצה תרפויטית:** חוסמי TNF.

### 2. לפני השימוש בתרופה:

**אין להשתמש בתכשיר אם:**

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל גולימומאב או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה. לרשימת המרכיבים הנוספים, ראה סעיף 6 "מידע נוסף".
- אם אתה סובל משחפת או מכל זיהום חמור אחר.
- אם אתה סובל מאי ספיקת לב מתונה או חמורה.

### אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

- לפני הטיפול בסימפוני, ספר לרופא אם הנך סובל מהמצבים הבאים:

#### ○ זיהומים:

ספר לרופא מיד, אם אתה כבר סובל מתסמינים כלשהם של זיהום או אם הם מופיעים במהלך הטיפול בסימפוני או לאחריו. תסמינים לזיהום כוללים חום, שיעול, קוצר נשימה, תסמינים דמויי שפעת, שלשול, פצעים, בעיות בשיניים או תחושת צריבה בזמן מתן שתן.

- בזמן השימוש בסימפוני, אתה עלול ללקות בזיהומים ביתר קלות.
- הזיהומים עלולים להתקדם מהר יותר ולהיות חמורים יותר. בנוסף, זיהומים קודמים עלולים להופיע מחדש.

#### שחפת:

ספר לרופאך מיד אם מופיעים תסמינים של שחפת במהלך הטיפול או לאחריו. תסמיני שחפת כוללים: שיעול מתמשך, ירידה במשקל, עייפות, חום או הזעת

לילה.

- מקרי שחפת דווחו במטופלים שטופלו בסימפוני, הרופא יבדוק אותך כדי לראות אם יש לך שחפת.
- חשוב מאוד שתאמר לרופאך אם סבלת אי פעם משחפת, או אם היית במגע קרוב עם מישהו שיש לו או שהייתה לו שחפת.
- אם רופאך חושש שאתה בסיכון לשחפת, ייתכן שתטופל בתרופות כנגד שחפת לפני שתתחיל להשתמש בסימפוני.

#### **נגיף הצהבת מסוג B**

- ספר לרופאך אם אתה נשא של הנגיף או שאתה סובל או שסבלת מהמחלה בעבר, לפני הטיפול בסימפוני.
- ספר לרופאך אם אתה חושב שאתה עלול להיות בסיכון להדבק בצהבת נגיפית מסוג B.
- רופאך אמור לבדוק אותך להמצאות של צהבת נגיפית מסוג B.
- הטיפול בחוסמי TNF דוגמת סימפוני עלול לגרום להופעה מחודשת של צהבת נגיפית מסוג B במטופלים הנושאים נגיף זה, דבר העלול להיות מסכן חיים במקרים מסויימים.

#### **זיהומים פטרייתיים פולשניים**

- אם חיית או שטיילת באזור בו נפוצים זיהומים הנגרמים על ידי סוג מסויים של פטריות היכולות להשפיע על הריאות או על חלקי גוף אחרים (נקראות היסטופלזמוזיס, קוקסידיודומיקוזיס או בלסטומיקוזיס), ספר לרופאך מיד. אם אינך יודע אם זיהומים פטרייתיים אלה נפוצים באזור בו חיית או טיילת, שאל את רופאך.

#### **○ חיסונים**

- ספר לרופאך אם קבלת או שעליך לקבל חיסון.
- בזמן השימוש בסימפוני אינך אמור לקבל חיסונים מסויימים (המכילים מרכיבים חיים).
- חיסונים מסויימים עלולים לגרום לזיהום. אם קבלת סימפוני במהלך הריון, תינוקך עלול להיות בסיכון גבוה יותר ללקות בזיהום כזה עד כשישה חודשים מהמנה האחרונה שקיבלת במהלך ההריון. חשוב שתספרי לרופא של תינוקך ולאנשי צוות רפואי אחרים על שהשתמשת בסימפוני במהלך ההריון בכדי שיוכלו להחליט אם ניתן לתת לתינוקך חיסון כלשהו.

#### **○ ניתוחים או הליכים דנטליים**

- ספר לרופאך אם אתה עומד לעבור ניתוח או הליך דנטלי כלשהו.
- ספר למנתח או לרופא השיניים שמבצע את ההליך הדנטלי, שאתה מטופל בסימפוני.

#### **○ סרטן ולימפומה**

- לפני שתשתמש בסימפוני, ספר לרופאך אם אי פעם אובחנת כחולה לימפומה (סוג של סרטן דם) או כל סוג סרטן אחר.
- אם אתה משתמש בסימפוני או בחוסמי TNF אחרים, הסיכון שלך לפתח לימפומה או סרטן אחר, עלולים לגדול.
- מטופלים הסובלים מדלקת מפרקים שגרונתית חמורה או ממחלות דלקתיות אחרות מזה זמן רב, עלולים להיות בסיכון גבוה יותר לפתח

לימפומה.

- בילדים ומתבגרים שנטלו מעכבי TNF, התגלו מקרי סרטן מסוגים שונים, כולל סוגים חריגים אשר הסתיימו לפעמים במוות.
- מטופלים הסובלים מקצרת חמורה מתמשכת (אסתמה), ממחלת ריאות חסימתית (COPD), או שהם מעשנים כבדים, עלולים להיות בסיכון מוגבר לסרטן תחת הטיפול בסימפוני. אם אתה סובל מקצרת מתמשכת, ממחלת ריאות חסימתית כרונית או שאתה מעשן כבד, עליך לשוחח עם רופאך אם הטיפול בחוסם TNF מתאים לך.

#### ○ **אי ספיקת לב**

- ספר לרופאך מיד אם אתה חווה תסמינים חדשים או החמרה בתסמינים קיימים של אי ספיקת לב. תסמינים של אי ספיקת לב כוללים קוצר נשימה או נפוחות ברגליים.
- הופעה או החמרה של אי ספיקת לב דווחה במטופלים בחוסמי TNF.
- אם אתה סובל מאי ספיקת לב קלה ואתה מטופל בסימפוני, עליך להיות במעקב קפדני של רופאך.

#### ○ **מחלות של מערכת העצבים**

- ספר לרופאך מיד אם אובחנת אי פעם או שפיתחת תסמינים של מחלות שבהן נפגעת שכבת המיילין של הסיבים העצביים, כגון טרשת נפוצה. התסמינים עלולים לכלול שינויים בראייה, חולשה בזרועות או ברגליים, נימול או עקצוץ בכל חלק מגופך. רופאך יחליט אם הינך יכול לקבל סימפוני.

#### ○ **מחלות אוטואימוניות**

- ספר לרופאך אם אתה מפתח תסמינים של מחלה הנקראת זאבת. התסמינים כוללים פריחה מתמשכת, חום, כאבי מפרקים, ועייפות.
- במקרים נדירים אנשים שטופלו בחוסמי TNF פיתחו זאבת.

#### ○ **מחלות דם**

- במטופלים מסויימים, עלול להיפגע היצור בגוף של תאי הדם העוזרים לגוף להלחם בזיהומים או לעצור דימומים. אם אתה מפתח חום שלא יורד, אם אתה נחבל או מדמם בקלות רבה או נראה מאוד חיוור התקשר אל רופאך מיד. יתכן ורופאך יחליט להפסיק את הטיפול.

אם אינך בטוח אם אחד או יותר מהמתואר מעלה חל עליך, שוחח עם רופאך או הרוקח לפני השימוש בסימפוני.

#### ○ **תגובה אלרגית**

- ספר לרופאך מיד אם אתה מפתח תסמינים של תגובה אלרגית לאחר השימוש בסימפוני. התסמינים של תגובה אלרגית עלולים לכלול התנפחות הפנים, השפתיים הפה או הגרון שעלולה לגרום לקושי בבליעה או בנשימה, פריחה, חרלת (אורטיקריה-פריחה אדמומית מקומית ומגרדת בעור), התנפחות של הידיים, הרגליים או הקרסוליים.
- חלק מהתגובות הללו עלולות להיות חמורות או לעיתים נדירות מסכנות חיים.
- חלק מהתגובות הללו עלולות להתרחש לאחר השימוש הראשון

**שימוש בילדים**

סימפוני אינה מומלצת לשימוש בילדים או מתבגרים (גיל 18 ומטה) משום שלא נבדקה בקבוצת גיל .12.

**אם אתה לוקח** , או אם נטלת לאחרונה, **תרופות אחרות** כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. **כולל כל תרופה אחרת שהיך לוקח לטיפול ב בדלקת מפרקים שגרונת (Rheumatoid arthritis), בדלקת מפרקים ספחתית (Psoriatic Arthritis) ובדלקת חוליות מקשחת (Ankylosing Spondylitis).**

במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:

- אנקינרה או אבאטאספט (לטיפול במחלות שיגרוניות), אין לקחת ביחד עם סימפוני.
- תרופות נוספות המשפיעות על מערכת החיסון .
- חיסונים – אין לקבל חיסונים מסוימים (המכילים מרכיבים חיים) בזמן השימוש בסימפוני.

**הריון והנקה**

- יש להיוועץ ברופא לפני השימוש בסימפוני אם את בהריון או מתכננת להיות בהריון. השפעותיה של סימפוני על נשים בהריון אינן ידועות. השימוש בסימפוני בנשים בהריון אינו מומלץ.
  - אם את מטופלת בסימפוני, עליך להימנע מלהיכנס להריון על ידי שימוש באמצעי מניעה מתאימים במהלך הטיפול ולמשך 6 חודשים לפחות אחרי הזריקה האחרונה של סימפוני.
  - הנקה – לפני שתתחילי להניק, צריכים לעבור לפחות 6 חודשים מטיפולך האחרון בסימפוני.
  - עליך להפסיק להניק אם את אמורה לקבל סימפוני.
  - אם קיבלת סימפוני במהלך הריון, תינוקך עלול להיות בסיכון גבוה יותר ללקות בזיהום. חשוב שתספרי לרופא של תינוקך ולאנשי צוות רפואי אחרים על שהשתמשת בסימפוני במהלך ההריון, לפני שתינוקך יקבל חיסון כלשהו **מאחר וחסונים מסויימים עשויים להעמיד את תינוקך בסיכון גבוה יותר לזיהומים.** (למידע נוסף ראה סעיף "חסונים").
- אם הנך בהריון או מניקה יש להיוועץ ברופא או ברוקח לפני השימוש בתרופות.

**נהיגה ושימוש במכונות**

לסימפוני עלולה להיות השפעה קלה על יכולתך לנהוג, להשתמש בכלים או להפעיל מכונות. לאחר השימוש בסימפוני, עלולה להופיע סחרחורת. אם הדבר קורה, אין לנהוג, להשתמש בכלים או להפעיל מכונות.

**מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של סימפוני :****רגישות ללטקס**

חלק מהמזרק המוכן לשימוש/ המזרק האוטומטי, כיסוי המחט, מכיל לטקס. משום שלטקס עלול לגרום לתגובה אלרגית חמורה, ספר לרופאך, לפני השימוש בסימפוני, אם אתה או המטפל בך רגישים ללטקס.

**אי סבילות לסורביטול**

סימפוני מכילה סורביטול (E420). אם הנך סובל מאי סבילות לסוכרים מסויימים, צור קשר עם רופאך לפני השימוש בתרופה.

### 3. כיצד תשתמש בתרופה:

- תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא אם אינך בטוח.
- **המינון המקובל** הוא: 50 מ"ג (תכולת מזרק מוכן לשימוש/מזרק אוטומטי אחד) פעם בחודש, באותו התאריך בכל חודש.
  - היוועץ ברופאך לפני הזרקת המנה הרביעית. הרופא יחליט האם עליך להמשיך בטיפול בסימפוני.
  - אם אתה שוקל מעל 100 ק"ג, ייתכן והמנה תגדל ל 100 מ"ג (תכולת שני מזרקים מוכנים לשימוש/מזרקים אוטומטיים) פעם בחודש באותו תאריך בכל חודש.

אין לעבור על המנה המומלצת.

אופן השימוש:

סימפוני ניתנת בהזרקה מתחת לעור (תת עורית). בתחילה, ייתכן והרופא או האחיות יזריקו את התרופה, אולם, אתה ורופאך עשויים להחליט שאתה יכול להזריק את הסימפוני בעצמך. זבמקרה כזה, תקבל הדרכה כיצד לעשות זאת. שוחח עם הרופא אם יש לך שאלות כלשהן בקשר למתן הזריקה לעצמך. ה"הנחיות למתן", מפורטות בסוף עלון זה.

**אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר** (אם בגלל הזרקת מנה גדולה יותר או בגלל הזרקה תכופה מדי) פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה איתך<sup>4</sup>

**אם שכחת ליטול את התרופה** במועד שנקבע, הזרק את המנה שנשכחה מיד כשנזכרת. אין להזריק מנה כפולה בכדי לפצות על המנה שנשכחה. מתי להזריק את המנה הבאה?

- אם חלפו **פחות משבועיים** מהמועד בו היית אמור לקבל את הזריקה, הזרק את המנה שנשכחה מיד כשנזכרת והמשך בטיפול לפי לוח הזמנים המקורי.
- אם חלפו **יותר משבועיים** מהמועד בו היית אמור לקבל את הזריקה, הזרק את המנה שנשכחה מיד כשנזכרת והיוועץ ברופא או ברוקח לגבי מועד ההזרקה הבא.

**אם אתה שוקל להפסיק את נטילת התרופה** היוועץ ברופא או ברוקח טרם ההפסקה.

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

### 4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בסימפוני עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן. מטופלים מסוימים עלולים לסבול מתופעות לוואי חמורות ועלולים להזדקק לטיפול. הסיכון של תופעות לוואי מסוימות גדול יותר במינון של 100 מ"ג לעומת מינון של 50 מ"ג. תופעות לוואי עשויות להופיע עד מספר חודשים לאחר ההזרקה האחרונה.

**יש לפנות מיד לרופא אם מופיעות תופעות הלוואי הבאות:**

- **תסמינים של תגובה אלרגית** כמו התנפחות הפנים, השפתיים הפה או הגרון שעלולה לגרום לקושי בבליעה או בנשימה, פריחה, חרלת (אורטיקריה-פריחה אדמומית מקומית ומגודת בעור), התנפחות של הידיים, הרגליים או הקרסוליים.
- **תסמינים של זיהום (כולל שחפת)** כמו: חום, עייפות, שיעול (מתמשך), קוצר נשימה, תסמינים דמויי שפעת, ירידה במשקל, הזעות לילה, שלשול, פצעים, בעיות בשיניים או תחושת צריבה בזמן מתן שתן.
- **תסמינים של בעיות בכבד** כמו הצהבת העור והעיניים, שתן בצבע חום כהה, כאב בצד ימין של הבטן, חום, תחושת בחילה, הקאות, תחושת עייפות כבדה.

**תופעות לוואי נוספות המופיעות לעיתים קרובות:**

- זיהומים בדרכי הנשימה העליונות, כאב גרון או צרידות, נזלת.
- תוצאות בדיקות כבד חריגות (עלייה באנזימי כבד) המתגלות במהלך בדיקות דם המבוצעות על ידי הרופא
- תחושת סחרחורת
- כאבי ראש
- זיהומים פטרייתיים שטחיים
- זיהומים חיידקיים (כגון צלוליטיס)
- ספירות נמוכות של תאי דם אדומים
- בדיקת דם חיובית לזאבת
- קשיי שינה
- דיכאון
- עצירות
- איבוד שיער
- תגובות אלרגיות
- פריחה וגירוד בעור
- קשיי עיכול
- כאבי בטן
- תחושת קהות או תחושת עקצוץ
- שפעת
- דלקת סמפונות
- זיהום בסינוסים
- פצעי קור
- לחץ דם גבוה
- חום,
- תגובות במקום ההזרקה (לרבות אדמומיות, קשיחות, כאב, חבורות, גירוד, עקצוץ וגירוי)
- תחושת חולשה
- לקות בהחלמה
- אי נוחות בחזה

**תופעות לוואי המופיעות לעיתים רחוקות:**

- זיהומים חמורים בדם
  - שחפת
  - זיהומים בדרכי הנשימה התחתונות (לרבות דלקת ריאות)
  - זיהום של המפרקים או הרקמה העוטפת אותם
  - זיהום בכליה
  - מורסות
  - זיהומים העלולים להתרחש באנשים עם מערכת חיסון מוחלשת, כגון זיהומים פטרייתיים המשפיעים על הריאות או חלקי גוף אחרים)
  - סרטן, לרבות סרטן העור וגידולים או גושים לא סרטניים, כולל שומות בעור
  - ספחת (פסוריאזיס, כולל בכפות הידיים ו/או כפות הרגליים ו/או בצורת שלפוחיות בעור)
  - מחלות של מערכת העצבים (התסמינים עשויים לכלול שינויים בראיה, חולשה בידיים או ברגליים)
  - ספירת טסיות נמוכה
  - ספירת תאי דם לבנים נמוכה
  - ספירה נמוכה משולבת של טסיות דם ותאי דם אדומים ולבנים
  - הפרעות בבלוטת התריס
  - עליה ברמות הסוכר בדם
  - עלייה ברמות הכולסטרול בדם
  - הפרעות בשיווי המשקל
  - הפרעות בחוש הטעם
  - הפרעות בראייה
  - הופעה חדשה או החמרה של אי ספיקת לב
  - תחושה שהלב פועם באופן לא סדיר
  - הצרות כלי הדם בלב
  - קרישי דם
  - כאבים ושינויים בצבע אצבעות הידיים או הרגליים
  - הסמקה
  - קצרת (אסטמה), קוצר נשימה, צפצופים.
  - הפרעות בקיבה ובמעיים הכוללות דלקת של דופן הקיבה ושל המעי הגס העשויות לגרום לחום.
  - החזר חומצי (זרימה של הנוזל החומצי של הקיבה במעלה הושט).
  - כאבים וכיבים בפה
  - אבני מרה
  - הפרעות בכבד
  - הפרעות בשלפוחית השתן
  - הפרעות בשד
  - הפרעות בווסת
  - שברים בעצמות
  - דלקת של כלי הדם בעור אשר גורמת לפריחה.
- תופעות לוואי המופיעות לעיתים נדירות:**
- סרטן של מערכת הלימפה
  - הופעה מחדש של צהבת נגיפית מסוג B



- מצב דלקתי כרוני בריאות
- תסמונת דמוית זאבת
- הפרעות בכליות
- תגובה אלרגית מערכתית חמורה (לרבות שוק אנאפילפטי)
- דלקת של כלי הדם באיברים פנימיים
- לויקמיה
- הפרעות במערכת החיסון העלולה להשפיע על הריאות, העור, וקשרי הלימפה (מתבטאת בעקב כסרקואידוזיס)

**תופעת לוואי ששכיחותה אינה ידועה:** כשל בייצור תאי דם על ידי מח העצם.

אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הוזכרה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

## 5. איך לאחסן את התרופה?

- מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.
- אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התוויית והמנה בכל פעם שהינך נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם הינך זקוק להם.
- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp.date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.
- אחסן בקירור (2°C-8°C : טווח טמפרטורות זה שורר על פי רוב במקרר ביתי)
- אין להקפיא
- יש לשמור את המזרק המוכן לשימוש/המזרק האוטומטי באריזת הקרטון החיצונית המקורית בכדי להגן על התרופה מאור.

## 6. מידע נוסף

- נוסף על החומר הפעיל התרופה מכילה גם: Sorbitol (E420), L-histidine, polysorbate 80 and water for injections
- התרופה מכילה Sorbitol (E420). (ראה "אי סבילות לסורביטול")
- חלק מהמזרק המוכן לשימוש/ המזרק האוטומטי, כיסוי המחט, מכיל לטקס (ראה "רגישות ללטקס")
- כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה: סימפוני מגיעה כתמיסה במזרק חד פעמי מוכן לשימוש/ במזרק אוטומטי חד פעמי מוכן לשימוש. באריזה של מזרק אחד או שלושה מזרקים<sup>5</sup>
- התמיסה צלולה עד מבריקה במקצת (בעלת ברק דמוי פנינה), חסרת צבע עד צהובה בהירה ~~ועלולה~~ ועשויה להכיל מספר חלקיקים קטנים שקופים למחצה עד לבנים של חלבון. אל תשתמש בסימפוני אם התמיסה משנה את צבעה, עכורה או שניתן לראות בה חלקיקים זרים.

בעל הרישום וכתובתו: ג"י סי הלת'קר בע"מ, קיבוץ שפיים, 60990.

שם היצרן וכתובתו: **יאנסן ביולוגיקס**, אינסטינווג 101, לאידן, הולנד

עלון זה נבדק ואושר ע"י משרד הבריאות בתאריך

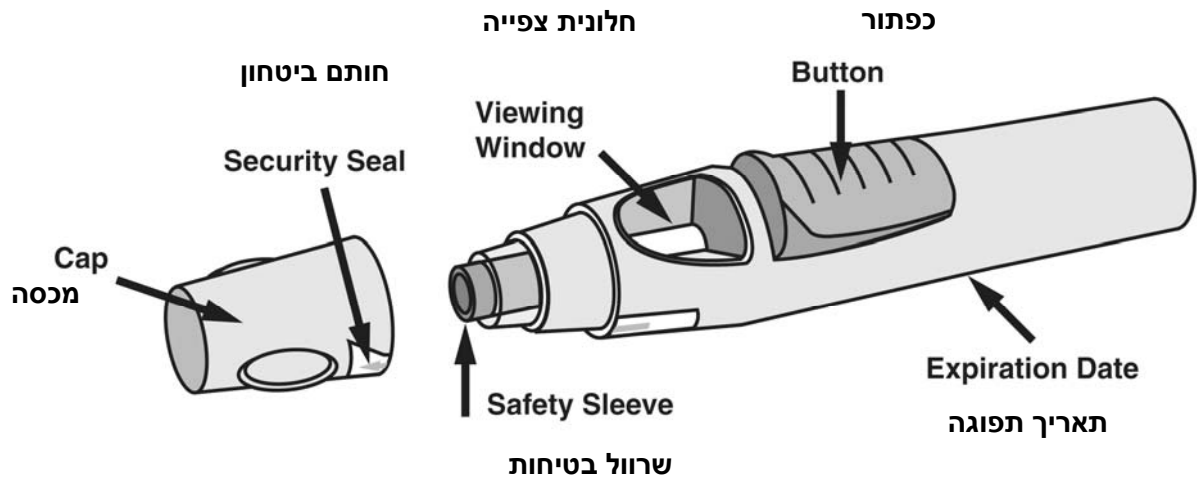
מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות : 147323321300

לשם הפשטות ולהקלת הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.

### הנחיות למתן – מזרק אוטומטי מוכן לשימוש

אם ברצונך להזריק סימפוני לעצמך, עליך לקבל הדרכה על ידי איש מקצוע רפואי כיצד להכין זריקה ולתת אותה לעצמך. אם לא קיבלת הדרכה, אנא צור קשר עם הרופא, האחיות או הרוקח שלך כדי לתאם פגישה להדרכה.

התרשים שלהלן (ראה איור 1) מראה כיצד נראה המזרק האוטומטי המוכן לשימוש "SmartJect". בעלון זה המזרק האוטומטי המוכן לשימוש "SmartJect" יקוצר לפעמים ל"המזרק האוטומטי".



איור 1

#### הכנת המזרק האוטומטי לשימוש

- אף פעם אל תנער את המזרק האוטומטי.
- אל תסיר את המכסה מן המזרק האוטומטי עד שתקבל הנחיה לעשות זאת.

#### 1. בדוק את תאריך התפוגה

- בדוק את תאריך התפוגה (המצוין אחרי האותיות "EXP") על המזרק האוטומטי.
  - אתה יכול גם לבדוק את תאריך התפוגה המודפס על האריזה.
- אל תשתמש במזרק האוטומטי אם תאריך התפוגה חלף. אנא צור קשר עם הרופא או עם הרוקח שלך לקבלת עזרה.

#### 2. בדוק את חותם הביטחון

- בדוק את חותם הביטחון שמסביב למכסה המזרק האוטומטי.
- אל תשתמש במזרק האוטומטי אם החותם קרוע. אנא צור קשר עם הרופא או עם הרוקח שלך.

#### 3. המתן 30 דקות

- על מנת לוודא הזרקה נאותה, הנח למזרק האוטומטי לעמוד בטמפרטורת החדר מחוץ לקופסא למשך 30 דקות מחוץ להישג ידם של ילדים.
- אל תחמם את המזרק האוטומטי בכל דרך אחרת (לדוגמה, אל תחמם אותו במיקרוגל או במים חמים).

אל תסיר את מכסה המזרק האוטומטי בזמן שאתה מאפשר לו להגיע לטמפרטורת החדר.

#### 4. הכן את שאר הציוד הדרוש לך

בזמן שאתה ממתין, אתה יכול להכין את שאר הציוד שיידרש לך, לרבות פד אלכוהול +, כדור צמר גפן או גזה ומיכל מתאים לאכסון חפצים חדים.

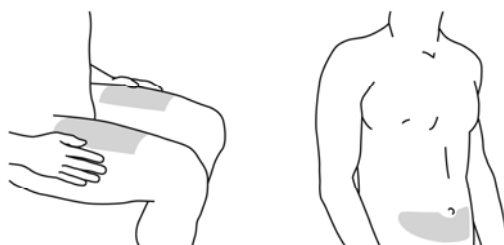
#### 5. בדוק את הנוזל במזרק האוטומטי

- הבט דרך חלונית הצפייה כדי לוודא שהנוזל במזרק האוטומטי צלול עד מבריק במקצת (בעל צבע ברק דמוי פנינה) ונטול צבע עד צהוב בהיר. התמיסה יכולה להכיל מעט חלקיקים קטנים, שקופים או לבנים, של חלבון.
  - ניתן להבחין גם בבוועת איר, הדבר תקין.
- אל תשתמש במזרק האוטומטי אם הנוזל הוא בצבע לא נכון, עכור או מכיל חלקיקים זרים. במקרה כזה, שוחח עם הרופא או עם הרוקח שלך.

### בחירת מקום ההזרקה והכנתו

#### 1. בחר את מקום ההזרקה שלך (ראה איור 2)

- בדרך כלל מזריקים את התרופה לחזית מרכז הירכיים.
- אתה יכול להזריק גם לבטן, מתחת לקו הטבור, **מלבד** לאזור של 5 ס"מ ישירות מתחת לטבור.
- אתה יכול להזריק לכל אחד משני המקומות, ללא קשר למבנה או לגודל הגוף שלך.
- אם יש צורך ביותר מזריקה אחת באותו המתן, יש להזריק את הזריקות באזורים שונים בגוף.

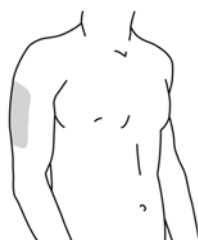


איור 2

אל תזריק לאזורים בהם העור רגיש, חבול, אדום, קשקשי או קשה או שיש בהם צלקות או סימני מתיחה.

#### 2. בחירת מקום ההזרקה על ידי מטפלים (ראה איור 3)

- אם מטפל מזריק לך, הוא יכול להשתמש גם באזור החיצוני של החלק העליון של הזרועות.
- גם במקרה זה, ניתן להשתמש בכל המקומות שהוזכרו, ללא קשר למבנה או לגודל הגוף שלך.



איור 3

#### 3. הכנת מקום ההזרקה

- רחץ את ידיך היטב עם סבון ומים חמים.
  - נקה את מקום ההזרקה עם פד אלכוהול.
  - הנח לעור להתייבש לפני ההזרקה. אל תנפנף או תנשוף על האזור הנקי.
- אל תיגע באזור זה שוב לפני מתן הזריקה.

#### הזרקת התרופה

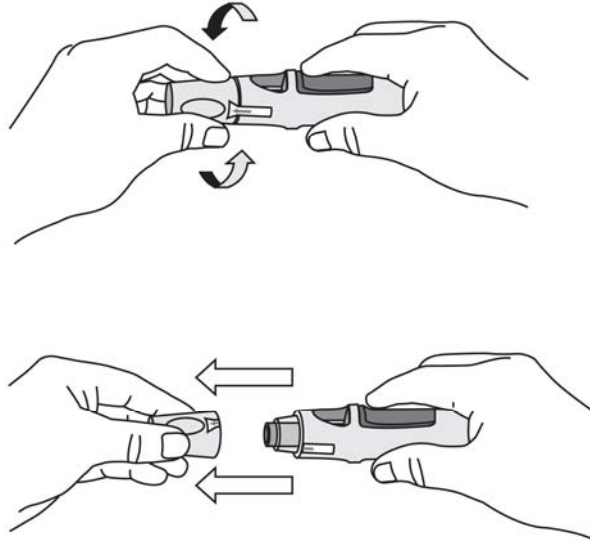
אין להסיר את המכסה עד שאתה מוכן להזריק את התרופה. יש להזריק את התרופה בתוך 5 דקות מהסרת המכסה.

#### 1. הסר את המכסה (איור 4)

- כאשר אתה מוכן להזריק, סובב מעט את המכסה כדי לקרוע את חותם הביטחון.
- Simponi\_Pt\_DEC\_2012 (update is based on CPPI from Mar & Jun 2012)

- הסר את המכסה במשיכה וזרוק אותו.

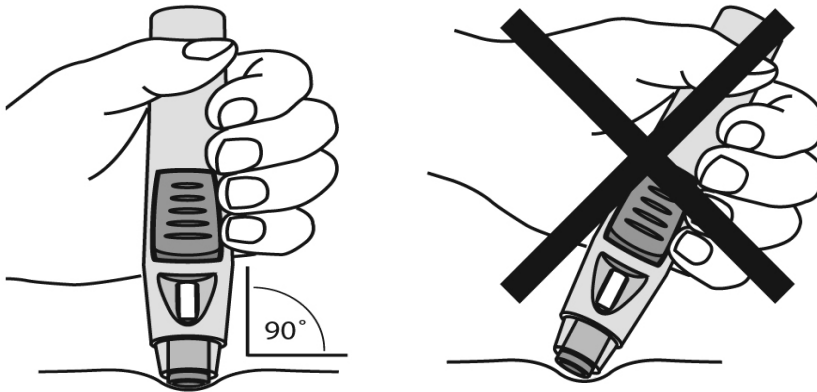
אל תחזיר את המכסה למקומו כי הדבר עלול לגרום נזק למחט שבתוך המזרק האוטומטי. אל תשתמש במזרק האוטומטי אם הוא נפל כאשר המכסה לא היה במקומו. במקרה כזה, צור קשר עם הרופא או עם הרוקח שלך.



איור 4

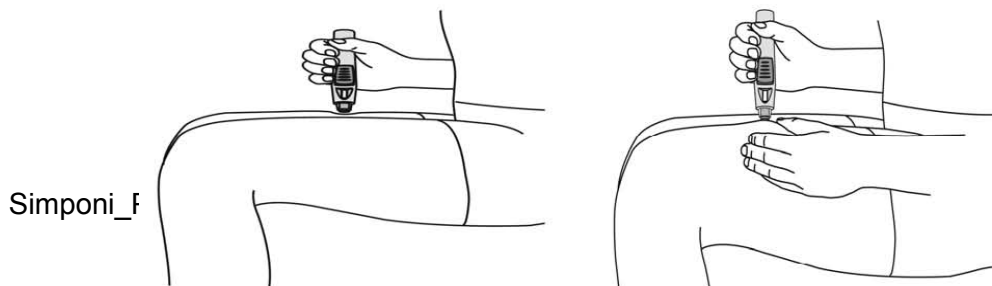
## 2. לחץ את המזרק האוטומטי כנגד העור (ראה איור 5 ו-6)

- אחוז את המזרק האוטומטי בידך בנוחות.
- מבלי ללחוץ על הכפתור, החזק את הקצה הפתוח של המזרק האוטומטי כנגד עורך בזווית ישרה (90 מעלות) ולחץ את המזרק האוטומטי כלפי מטה בחוזקה. (ראה איור 5)



איור 5

חלק מן האנשים מגלים כי השימוש בידם החופשית כדי לצבוט ולאחוז את העור במקום ההזרקה במהלך המתן מקל על ההזרקה. דבר הופך את איזור ההזרקה יותר נוקשה, ולכן למשטח יציב יותר להזרקה (ראה איור 6)



## איור 6

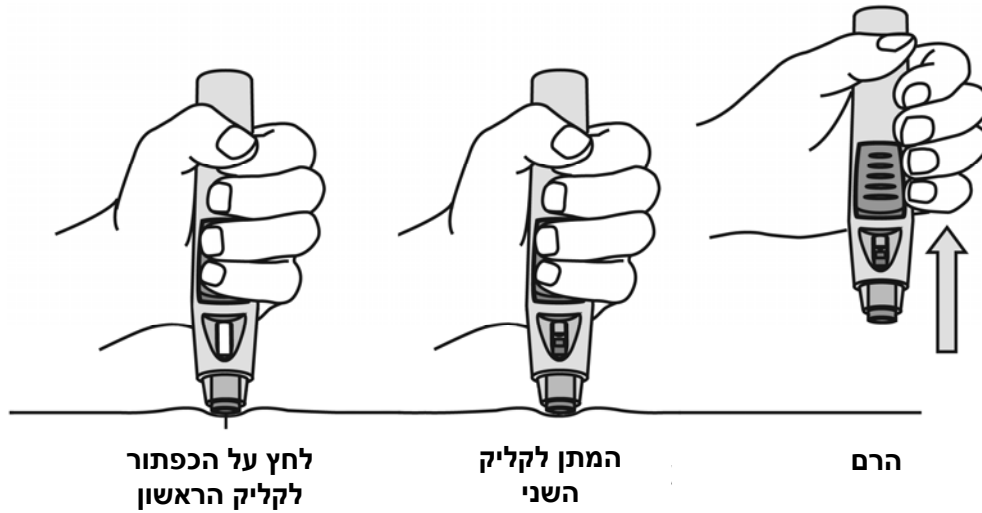
3. לחץ על הכפתור כדי להזריק (ראה איור 7)
- המשך ללחוץ את המזרק האוטומטי בחוזקה כנגד עורך ולחץ על החלק המורם של הכפתור. ברגע שהכפתור נלחץ, הוא ישאר לחוץ כך שאין צורך להמשיך להפעיל עליו לחץ.



## איור 7

- פירוש ה"קליק" הראשון הוא שהמחט הוחדרה ושההזרקה התחילה. יתכן ותרגיש את דקירת המחט ויתכן שלא. אל תרים עדיין את המזרק האוטומטי מעורך. בהרמת המזרק האוטומטי מעורך אתה עלול שלא לקבל את מלוא מנת התרופה. לא תוכל ללחוץ על הכפתור אלא אם המזרק האוטומטי לחוץ בחוזקה כנגד העור.

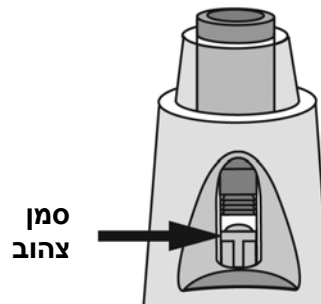
4. המשך ללחוץ עד ה"קליק" השני (ראה איור 8)
- המשך לאחוז את המזרק האוטומטי בחוזקה כנגד עורך עד שתשמע "קליק" שני. ההזרקה לוקחת בדרך כלל 3-6 שניות, אך היא עשויה להימשך עד 15 שניות.
  - פירוש ה"קליק" השני הוא שההזרקה הסתיימה והמחט נכנסה חזרה לתוך המזרק האוטומטי.
  - הרם את המזרק האוטומטי ממקום ההזרקה.
- אם יש לך בעיית שמיעה, ספור 15 שניות מן הרגע שבו לחצת על הכפתור לראשונה ואז הרם את המזרק האוטומטי ממקום ההזרקה.



איור 8

### לאחר ההזרקה

1. השתמש בכדור צמר גפן או בגזה
  - תיתכן כמות קטנה של דם או נוזל במקום ההזרקה. הדבר תקין.
  - ניתן ללחוץ כדור צמר גפן או גזה כנגד מקום ההזרקה למשך 10 שניות.
  - אם הדבר נחוץ, ניתן לכסות את מקום ההזרקה באמצעות אגד מדבק קטן. אל תשפשף את עורך.
2. בדוק את חלונית הצפייה (ראה איור 9)
  - לאחר ההזרקה, בדוק את חלונית הצפייה כדי לוודא שהסמן הצהוב נראה.
  - הסמן מראה שהמזרק האוטומטי פעל כראוי.
  - אם לדעתך לא קבלת את הזריקה, בדוק את הסמן הצהוב שנית בכדי לוודא כי מנת התרופה הוזרקה. אל תזריק מנה נוספת ללא התייעצות עם הרופא.
  - אם לא ניתן לראות את הסמן הצהוב בחלונית, שוחח עם הרופא או עם הרוקח שלך.



איור 9

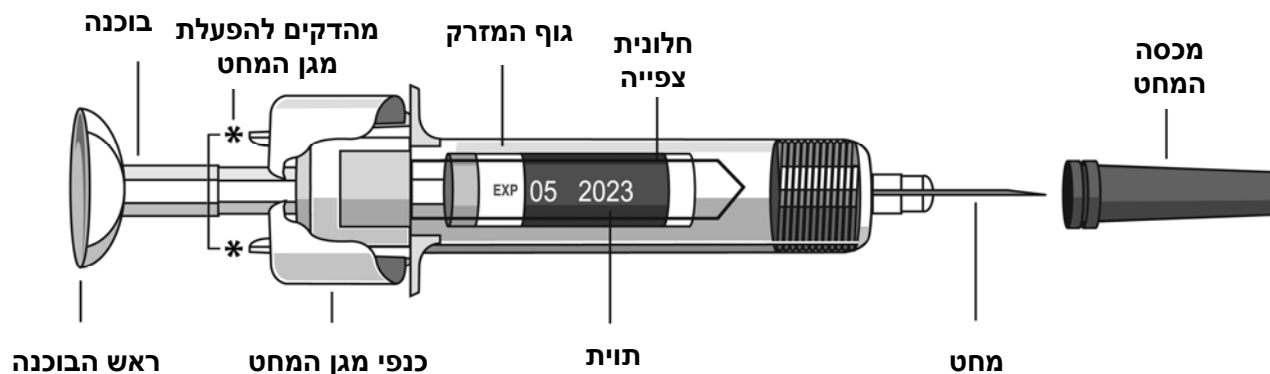
### 3. זרוק את המזרק האוטומטי

- השלך את המזרק האוטומטי שלך למיכל המתאים לחפצים חדים, לפי ההנחיות שקיבלת מן הרופא או מן האחות שלך.
- אם אתה מרגיש שמהו בהזרקה השתבש או אם אינך בטוח, דבר עם הרופא או עם הרוקח שלך.
- לשם הפשטות ולהקלת הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.

## הנחיות למתן – מזרק ממולא מראש

אם ברצונך להזריק סימפוני לעצמך, עליך לקבל הדרכה על ידי איש מקצוע רפואי כיצד להכין זריקה ולתת אותה לעצמך. אם לא קיבלת הדרכה, אנא צור קשר עם הרופא, האחיות או הרוקח שלך כדי לתאם פגישה להדרכה.

התרשים שלהלן (ראה איור 1) מראה כיצד נראה המזרק הממולא מראש. בעלון זה "מזרק ממולא מראש" יקוצר לפעמים ל"מזרק".



איור 1

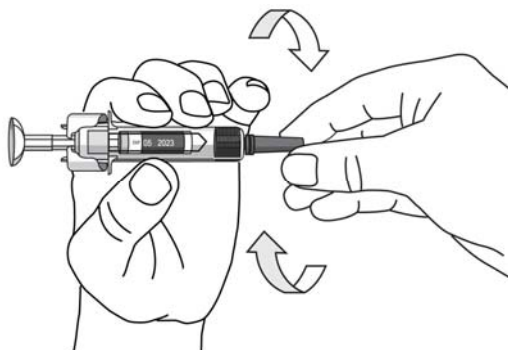
### הכנת המזרק לשימוש אחוז את המזרק בגוף המזרק

- אל תחזיק בראש הבוכנה, בבוכנה, בכנפי מגן המחס או במכסה המחס.
- אף פעם אל תמשוך את הבוכנה אחורה.
- אף פעם אל תנער את המזרק הממולא מראש.
- אל תסיר את המכסה ממחס המזרק עד שתקבל הנחיה לעשות זאת.
- אל תיגע במהדקים להפעלת מגן המחס (מסומנים בכוכביות \* באיור 1), כדי למנוע כיוסוי מוקדם של המחס על ידי מגן המחס.

### 1. בדוק את תאריך התפוגה (ראה איור 2)

- בדוק את תאריך התפוגה (המצוין אחרי האותיות "EXP") שעל התוית על ידי התבוננות דרך חלונית הצפייה הממוקמת בגוף המזרק הממולא מראש.
- אם אינך מסוגל לראות את תאריך התפוגה דרך חלונית הצפייה, אחוז את המזרק בגופו וסובב את מכסה המחס כדי ליישר את תאריך התפוגה עם חלונית הצפייה.
- ניתן גם לבדוק את תאריך התפוגה המודפס על האריזה.

אל תשתמש במזרק הממולא מראש אם תאריך התפוגה חלף. אנא צור קשר עם הרופא או עם הרוקח שלך לקבלת עזרה.



איור 2

### 2. המתן 30 דקות

- על מנת לוודא הזרקה נאותה, הנח למזרק לעמוד בטמפרטורת החדר מחוץ לקופסא למשך 30 דקות מחוץ להישג ידם של ילדים.
- אל תחמם את המזרק בכל דרך אחרת (לדוגמה, אל תחמם אותו במיקרוגל או במים חמים).

אל תסיר את מכסה המחט של המזרק בזמן שאתה מאפשר לו להגיע לטמפרטורת החדר.

### 3. הכן את שאר הציוד הדרוש לך

בזמן שאתה ממתין, אתה יכול להכין את שאר הציוד שיידרש לך, לרבות פד אלכוהול<sup>1</sup>, כדור צמר גפן או גזה ומיכל מתאים לאכסון חפצים חדים.

### 4. בדוק את הנוזל במזרק

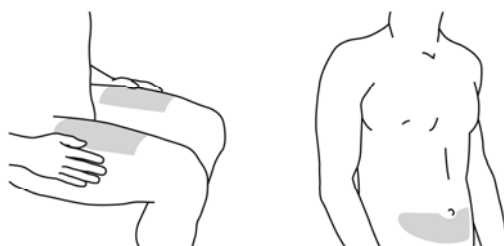
- אחוז את המזרק בגופו כאשר המחט המכוסה מופנית כלפי מטה.
  - הבט בנוזל דרך חלונת הצפייה של המזרק ווודא שהוא צלול עד מבריק במקצת (בעל ברק דמוי פנינה) ונטול צבע עד צהוב בהיר. התמיסה יכולה להכיל מעט חלקיקים קטנים, שקופים או לבנים, של חלבון.
  - אם אינך מסוגל לראות את הנוזל דרך חלונת הצפייה, אחוז את המזרק בגופו וסובב את מכסה המחט כדי ליישר את הנוזל עם חלונת הצפייה (ראה איור 2).
- אל תשתמש במזרק אם הנוזל הוא בצבע לא נכון, עכור או מכיל חלקיקים זרים. במקרה כזה, שוחח עם הרופא או עם הרוקח שלך.

### בחירת מקום ההזרקה והכנתו

#### 1. בחרי את מקום ההזרקה שלך (ראה איור 3)

- בדרך כלל מזריקים את התרופה לחזית מרכז הירכיים.
- אתה יכול להזריק גם לבטן, מתחת לקו הטבור, **מלבד** לאזור של 5 ס"מ ישירות מתחת לטבור.
- אתה יכול להזריק לכל אחד משני המקומות, ללא קשר למבנה או לגודל הגוף שלך
- **אם יש צורך ביותר מזריקה אחת באותו המתן, יש להזריק את הזריקות באזורים שונים בגוף.**

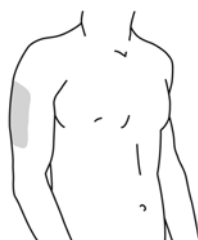
אל תזריק לאזורים בהם העור רגיש, חבול, אדום, קשקשי או קשה או שיש בהם צלקות או סימני מתיחה.



איור 3

#### 2. בחירת מקום ההזרקה על ידי מטפלים (ראה איור 4)

- אם מטפל מזריק לך, הוא יכול להשתמש גם באזור החיצוני של החלק העליון של הזרועות.
- גם במקרה זה, ניתן להשתמש בכל המקומות שהוזכרו, ללא קשר למבנה או לגודל הגוף שלך.



איור 4

### 3. הכנת מקום ההזרקה

- רחץ את ידיך ביסודיות עם סבון ומים חמים.
  - נקה את מקום ההזרקה עם פד אלכוהול.
  - הנח לעור להתייבש לפני ההזרקה. אל תנפנף או תנשוף על האזור הנקי.
- אל תיגע באזור זה שוב לפני מתן הזריקה.

### הזרקת התרופה

אין להסיר את מכסה המחט עד שאתה מוכן להזריק את התרופה. יש להזריק את התרופה בתוך 5 דקות מהסרת מכסה המחט.

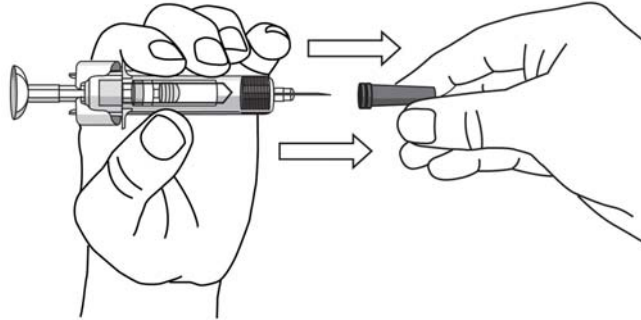


אל תיגע בבוכנה במהלך הסרת מכסה המחט.

### 1. הסר את מכסה המחט (איור 5)

- כאשר אתה מוכן להזריק, אחוז את גוף המזרק ביד אחת.
- הסר את מכסה המחט במשיכה וזרוק אותו. בזמן שאתה עושה זאת, אל תיגע בבוכנה.
- ייתכן שתבחין בבועת אויר במזרק או בטיפת נוזל בקצה המחט. שני המצבים תקינים ואין צורך להוציא את האויר או להסיר את הטיפה.
- הזרק את המנה מיד לאחר הסרת מכסה המחט.

אל תיגע במחט ואל תאפשר לה לגעת בכל משטח. אל תשתמש במזרק אם הוא נפל כאשר מכסה המחט לא היה במקומו. במקרה כזה, צור קשר עם הרופא או עם הרוקח שלך.



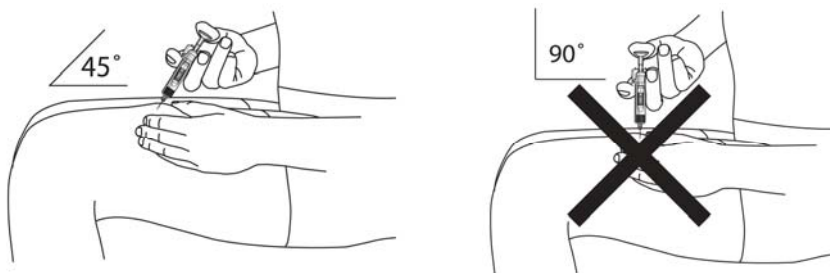
איור 5

### 2. מקם את המזרק לצורך ההזרקה

- אחוז את גוף המזרק ביד אחת, בין האמה לאצבע המורה (ראה באיור 6) והנח את האגודל על ראש הבוכנה. השתמש ביד השנייה כדי לצבוט בעדינות את אזור העור שניקית קודם. אחוז בחוזקה. אף פעם אל תמשוך את הבוכנה אחורה.

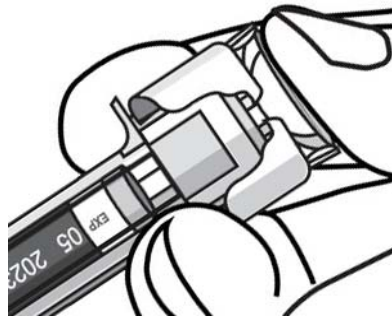
### 3. הזרק את התרופה

- מקם את המחט בזווית של בערך 45 מעלות מן העור הלחוץ. החדר את המחט דרך העור, עד להיכן שהיא תגיע, בתנועה אחת מהירה (ראה איור 6).



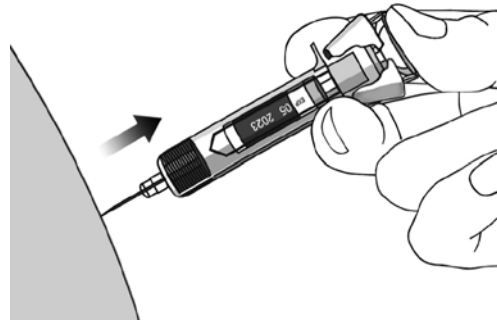
איור 6

- הזרק את כל התרופה בלחיצה על הבוכנה עד שראש הבוכנה נמצא בשלמותו בין כנפי מגן המחט (ראה איור 7).



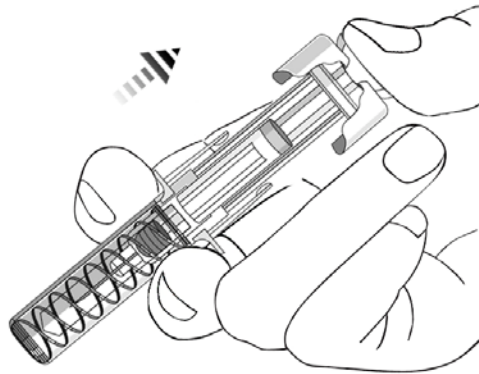
איור 7

- כאשר הבוכנה לחוצה עד להיכן שהיא יכולה להגיע, המשך להפעיל לחץ על ראש הבוכנה, שלוף את המחט ושחרר את העור (ראה איור 8).



איור 8

- הורד את אגודלך בעדינות מראש הבוכנה כדי לאפשר למזרק הריק לנוע כלפי מעלה עד אשר המחט כולה מכוסה על ידי מגן המחט, כפי שנראה באיור 9:



איור 9

### לאחר ההזרקה

#### 1. השתמשי/י בכדור צמר גפן או בגזה

- ייתכן כי תהיה כמות קטנה של דם או נוזל במקום ההזרקה. הדבר תקין.
  - ניתן ללחוץ כדור צמר גפן או גזה על מקום ההזרקה ולהחזיק למשך 10 שניות.
  - אם הדבר נחוץ, ניתן לכסות את מקום ההזרקה באמצעות אגד מדבק קטן.
- אל תשפשף את עורך.

#### 2. זרוק את המזרק

- השלך את המזרק למיכל המתאים לחפצים חדים, לפי ההנחיות שקיבלת מן הרופא או מן האחיות שלך.
- אל תנסה לכסות את המחט מחדש.  
לעולם אל תעשה שימוש חוזר במחט, למען בטיחותך ובריאותך ולמען בטיחותם של אחרים.

אם אתה מרגיש שמשוהו בהזרקה השתבש או אם אינך בטוח, שוחח עם הרופא או עם הרוקח שלך.

לשם הפשטות ולהקלת הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Simponi ~~50 mg~~ solution for injection in pre-filled pen or pre-filled Syringe

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One 0.5 ml pre-filled pen/syringe contains 50 mg of golimumab\*.

\* Human IgG1κ monoclonal antibody produced by a murine hybridoma cell line with recombinant DNA technology.

Excipient:

Each pre-filled pen/syringe contains 20.5 mg sorbitol per 50 mg dose.

For a full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection in pre-filled pen (injection), SmartJect, /pre-filled syringe (injection)

The solution is clear to slightly opalescent, colourless to light yellow.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

#### Rheumatoid Arthritis :

Simponi, in combination with methotrexate, is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis when the response to disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy including MTX has been inadequate.

#### Psoriatic Arthritis :

Simponi, alone or in combination with methotrexate, is indicated for the treatment of adult patients with active and progressive psoriatic arthritis when the response to previous disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy has been inadequate

#### Ankylosing Spondylitis :

Simponi is indicated for the treatment of adult patients with severe active ankylosing spondylitis who have responded inadequately to conventional therapy.

### 4.2 Posology and method of administration

Simponi treatment is to be initiated and supervised by qualified physicians experienced in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis

#### Posology

Rheumatoid arthritis

Simponi 50 mg given once a month, on the same date each month.  
Simponi should be given concomitantly with MTX.

#### Psoriatic arthritis

Simponi 50 mg given once a month, on the same date each month.

#### Ankylosing spondylitis

Simponi 50 mg given once a month, on the same date each month.

Available data suggest that clinical response is usually achieved within 12 to 14 weeks of treatment (after 3-4 doses). Continued therapy should be reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit within this time period.

In patients weighing more than 100 kg who do not achieve an adequate clinical response after 3 or 4 doses, increasing the dose of golimumab to 100 mg once a month may be considered, taking into account the increased risk of certain serious adverse drug reactions with the 100 mg dose compared with the 50 mg dose (see section 4.8). Continued therapy should be reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit after receiving 3 to 4 additional doses of 100 mg.

#### Missed dose

If a patient forgets to inject Simponi on the planned date, the forgotten dose should be injected as soon as the patient remembers. Patients should be instructed not to inject a double dose to make up for the forgotten dose.

The next dose should be administered based on the following guidance:

- if the dose is less than 2 weeks late, the patient should inject his/her forgotten dose and stay on his/her original monthly schedule.
- if the dose is more than 2 weeks late, the patient should inject his/her forgotten dose and a new once-monthly schedule should be established from the date of this injection.

#### Elderly patients ( $\geq 65$ years)

No dose adjustment is required in the elderly.

#### Renal and hepatic impairment

Simponi has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.

#### Paediatric population

The safety and efficacy of Simponi in patients aged less than 18 have not yet been established. No data are available.

#### Method of administration

For subcutaneous use. After proper training in subcutaneous injection technique, patients may self-inject with Simponi if their physician determines that this is appropriate, with medical follow-up as necessary. Patients should be instructed to inject the full amount of Simponi according to the comprehensive instructions for administration provided in the package leaflet. For administration instructions, [see section 6.6](#)

**At the time of dosing, if multiple injections are required, the injections should be administered at different sites on the body**

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients (see section 6.1).

Active tuberculosis (TB) or other severe infections such as sepsis, and opportunistic infections (see section 4.4).

Moderate or severe heart failure (NYHA class III/IV) (see section 4.4).

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

##### Infections

Patients must be monitored closely for infections including tuberculosis before, during and after treatment with Simponi. Because the elimination of golimumab may take up to 5 months, monitoring should be continued throughout this period. Further treatment with Simponi must not be given if a patient develops a serious infection or sepsis (see section 4.3).

Simponi should not be given to patients with a clinically important, active infection. Caution should be exercised when considering the use of Simponi in patients with a chronic infection or a history of recurrent infection. Patients should be advised of, and avoid exposure to, potential risk factors for infection as appropriate.

Patients taking TNF-blockers are more susceptible to serious infections.

Bacterial (including sepsis and pneumonia), mycobacterial (including TB), invasive fungal and opportunistic infections, including fatalities, have been reported in patients receiving Simponi. Some of these serious infections have occurred in patients on concomitant immunosuppressive therapy that, in addition to their underlying disease, could predispose them to infections. Patients who develop a new infection while undergoing treatment with Simponi should be monitored closely and undergo a complete diagnostic evaluation. Administration of Simponi should be discontinued if a patient develops a new serious infection or sepsis, and appropriate antimicrobial or antifungal therapy should be initiated until the infection is controlled. For patients who have resided in or travelled to regions where invasive fungal infections such as histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis are endemic, the benefits and risks of Simponi treatment should be carefully considered before initiation of Simponi therapy.

##### Tuberculosis

There have been reports of tuberculosis in patients receiving Simponi. It should be noted that in the majority of these reports, tuberculosis was extrapulmonary presenting as either local or disseminated disease.

Before starting treatment with Simponi, all patients must be evaluated for both active and inactive ('latent') tuberculosis. This evaluation should include a detailed medical history with personal history of tuberculosis or possible previous contact with tuberculosis and previous and/or current immunosuppressive therapy. Appropriate screening tests, i.e. tuberculin skin or blood test and chest X-ray, should be performed in all patients (local recommendations may apply). Prescribers are reminded of the risk of false negative tuberculin skin test results, especially in patients who are severely ill or immunocompromised.

If active tuberculosis is diagnosed, Simponi therapy must not be initiated (see section 4.3).

If latent tuberculosis is suspected, a physician with expertise in the treatment of tuberculosis should be consulted. In all situations described below, the benefit/risk balance of Simponi therapy should be very carefully considered.

If inactive ('latent') tuberculosis is diagnosed, treatment for latent tuberculosis must be started with anti-tuberculosis therapy before the initiation of Simponi, and in accordance with local recommendations.

In patients who have several or significant risk factors for tuberculosis and have a negative test for latent tuberculosis, anti-tuberculosis therapy should be considered before the initiation of Simponi. Use of anti-tuberculosis therapy should also be considered before the initiation of Simponi in patients

with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed.

All patients should be informed to seek medical advice if signs/symptoms suggestive of tuberculosis (e.g. persistent cough, wasting/weight loss, low-grade fever) appear during or after Simponi treatment.

#### Hepatitis B virus reactivation

Reactivation of hepatitis B has occurred in patients receiving a TNF-antagonist including Simponi, who are chronic carriers of this virus (i.e., surface antigen positive). Some cases have had fatal outcome.

Patients should be tested for HBV infection before initiating treatment with Simponi. For patients who test positive for HBV infection, consultation with a physician with expertise in the treatment of hepatitis B is recommended.

Carriers of HBV who require treatment with Simponi should be closely monitored for signs and symptoms of active HBV infection throughout therapy and for several months following termination of therapy. Adequate data of treating patients who are carriers of HBV with anti-viral therapy in conjunction with TNF-antagonist therapy to prevent HBV reactivation are not available. In patients who develop HBV reactivation, Simponi should be stopped and effective anti-viral therapy with appropriate supportive treatment should be initiated.

#### Malignancies and lymphoproliferative disorders

The potential role of TNF-blocking therapy in the development of malignancies is not known. Based on the current knowledge, a possible risk for the development of lymphomas, leukaemia or other malignancies in patients treated with a TNF-antagonist cannot be excluded. Caution should be exercised when considering TNF-blocking therapy for patients with a history of malignancy or when considering continuing treatment in patients who develop malignancy.

#### Paediatric malignancy

Malignancies, some fatal, have been reported among children, adolescents and young adults (up to 22 years of age) treated with TNF-blocking agents (initiation of therapy  $\leq$  18 years of age) in the post marketing setting. Approximately half the cases were lymphomas. The other cases represented a variety of different malignancies and included rare malignancies usually associated with immunosuppression. A risk for the development of malignancies in children and adolescents treated with TNF-blockers cannot be excluded.

#### Lymphoma and leukaemia

In the controlled portions of clinical trials of all the TNF-blocking agents including Simponi, more cases of lymphoma have been observed among patients receiving anti-TNF treatment compared with control patients. During the Simponi Phase IIb and Phase III clinical trials, the incidence of lymphoma in Simponi-treated patients was higher than expected in the general population. In the post-marketing setting, cases of leukaemia have been reported in patients treated with a TNF-antagonist. There is an increased background risk for lymphoma and leukaemia in rheumatoid arthritis patients with long-standing, highly active, inflammatory disease, which complicates risk estimation.

#### Malignancies other than lymphoma

In the controlled portions of the Simponi Phase IIb and Phase III clinical trials in RA, PsA, and AS, the incidence of non-lymphoma malignancies (excluding non-melanoma skin cancer) was similar between the Simponi and the control groups.

In an exploratory clinical trial evaluating the use of Simponi in patients with severe persistent asthma, more malignancies were reported in patients treated with Simponi compared with control patients (see section 4.8). The significance of this finding is unknown.

In an exploratory clinical trial evaluating the use of another anti-TNF agent, infliximab, in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), more malignancies, mostly in the lung or head and neck, were reported in infliximab-treated patients compared with control patients. All patients had a history of heavy smoking. Therefore, caution should be exercised when using any TNF-antagonist in COPD patients, as well as in patients with an increased risk of malignancy due to heavy smoking.

#### Skin cancers

Melanoma has been reported in patients treated with TNF blocking agents, including SIMPONI. Merkel cell carcinoma has been reported in patients treated with other TNF- blocking agents (See Section 4.8). Periodic skin examination is recommended for all patients, particularly those with risk factors for skin cancer.

#### Congestive heart failure (CHF)

Cases of worsening congestive heart failure (CHF) and new onset CHF have been reported with TNF blockers, including Simponi. In a clinical trial with another TNF-antagonist worsening congestive heart failure and increased mortality due to CHF have been observed. Simponi has not been studied in patients with CHF. Simponi should be used with caution in patients with mild heart failure (NYHA class I/II). Patients should be closely monitored and Simponi must be discontinued in patients who develop new or worsening symptoms of heart failure (see section 4.3).

#### Neurological events

Use of TNF-blocking agents, including Simponi, has been associated with cases of new onset or exacerbation of clinical symptoms and/or radiographic evidence of central nervous system demyelinating disorders, including multiple sclerosis and peripheral demyelinating disorders including Guillain-Barré syndrome.

Cases of central demyelination, MS, optic neuritis, and peripheral demyelinating polyneuropathy have rarely been reported in patients treated with SIMPONI.

In patients with pre-existing or recent onset of demyelinating disorders, the benefits and risks of anti-TNF treatment should be carefully considered before initiation of Simponi therapy. Discontinuation of Simponi should be considered if these disorders develop (see section 4.8).

#### Surgery

There is limited safety experience of Simponi treatment in patients who have undergone surgical procedures, including arthroplasty. The long half-life should be taken into consideration if a surgical procedure is planned. A patient who requires surgery while on Simponi should be closely monitored for infections, and appropriate actions should be taken.

#### Immunosuppression

The possibility exists for TNF-blocking agents, including Simponi, to affect host defences against infections and malignancies since TNF mediates inflammation and modulates cellular immune responses.

#### Autoimmune processes

The relative deficiency of TNF $\alpha$  caused by anti-TNF therapy may result in the initiation of an autoimmune process. If a patient develops symptoms suggestive of a lupus-like syndrome following treatment with Simponi and is positive for antibodies against double-stranded DNA, treatment with Simponi should be discontinued (see section 4.8).

#### Haematologic reactions

There have been post-marketing reports of pancytopenia, leucopenia, neutropenia, aplastic anaemia, and thrombocytopenia in patients receiving TNF-blockers. Cytopenias including pancytopenia have been infrequently reported with Simponi in clinical trials. All patients should be advised to seek immediate medical attention if they develop signs and symptoms suggestive of blood dyscrasias (e.g. persistent fever, bruising, bleeding, pallor). Discontinuation of Simponi therapy should be considered in patients with confirmed significant haematologic abnormalities.



#### Concurrent administration of TNF-antagonists and anakinra

Serious infections and neutropenia were seen in clinical studies with concurrent use of anakinra and another TNF-blocking agent, etanercept, with no added clinical benefit. Because of the nature of the adverse events seen with this combination therapy, similar toxicities may also result from the combination of anakinra and other TNF-blocking agents. The combination of Simponi and anakinra is not recommended.

#### Concurrent administration of TNF-antagonists and abatacept

In clinical studies concurrent administration of TNF-antagonists and abatacept has been associated with an increased risk of infections including serious infections compared to TNF-antagonists alone, without increased clinical benefit. The combination of Simponi and abatacept is not recommended.

#### Concurrent Administration with other Biological Therapeutics

There is insufficient information regarding the concomitant use of Simponi with other biological therapeutics used to treat the same conditions as Simponi. The concomitant use of Simponi with these biologics is not recommended because of the possibility of an increased risk of infection

#### Switching between biological DMARDs Therapeutics

When switching from one biologic to another, patients should **continue to** be monitored [for signs of infection](#).

**since overlapping biological activity may further increase the risk of infection**

#### Vaccinations

Patients treated with Simponi may receive concurrent vaccinations, except for live vaccines (see sections 4.5 and 4.6). No data are available on the response to vaccination, risk of infection or transmission of infection with the administration of live vaccines to patients receiving Simponi.

#### Allergic reactions

In post-marketing experience, serious systemic hypersensitivity reactions (including anaphylactic reaction) have been reported following Simponi administration. Some of these reactions occurred after the first administration of Simponi. If an anaphylactic reaction or other serious allergic reactions occur, administration of Simponi should be discontinued immediately and appropriate therapy initiated.

#### Latex sensitivity

The needle cover on the pre-filled pen/syringe is manufactured from dry natural rubber containing latex, and may cause allergic reactions in individuals sensitive to latex.

#### Special populations

##### Elderly patients (≥ 65 years)

In the Phase III studies in RA, PsA, and AS, no overall differences in adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), and serious infections in patients age 65 or older (n=155) who received Simponi were observed compared with younger patients. However, caution should be exercised when treating the elderly and particular attention paid with respect to occurrence of infections.

##### Renal and hepatic impairment

Specific studies of Simponi have not been conducted in patients with renal or hepatic impairment. Simponi should be used with caution in subjects with impaired hepatic function (see section 4.2).

##### Excipients

Simponi contains sorbitol (E420). Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take Simponi.

## **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

No interaction studies have been performed.

Concurrent use with ~~anakinra and abatacept~~ other Biological Therapeutics

The combination of Simponi with other biological therapeutics used to treat the same conditions as Simponi, including

~~and~~ anakinra ~~or~~ and abatacept is not recommended (see section 4.4).

Live vaccines

Live vaccines should not be given concurrently with Simponi (see sections 4.4 and 4.6).

Methotrexate

Although concomitant use of MTX results in higher steady-state trough concentrations of Simponi in patients with RA, PsA or AS, the data do not suggest the need for dose adjustment of either Simponi or MTX (see section 5.2).

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential must use adequate contraception to prevent pregnancy and continue its use for at least 6 months after the last golimumab treatment.

Pregnancy

There are no adequate data on the use of golimumab in pregnant women. Due to its inhibition of TNF, golimumab administered during pregnancy could affect normal immune responses in the newborn. Studies in animals do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). The use of golimumab in pregnant women is not recommended; golimumab should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

Golimumab crosses the placenta. Following treatment with a TNF-blocking monoclonal antibody during pregnancy, the antibody has been detected for up to 6 months in the serum of the infant born by the treated woman. Consequently, these infants may be at increased risk of infection. Administration of live vaccines to infants exposed to golimumab in utero is not recommended for 6 months following the mother's last golimumab injection during pregnancy (see sections 4.4 and 4.5).

Breastfeeding

It is not known whether golimumab is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion. Golimumab was shown to pass over to breast milk in monkeys, and because human immunoglobulins are excreted in milk, women must not breast feed during and for at least 6 months after golimumab treatment.

Fertility

No animal fertility studies have been conducted with golimumab. A fertility study in mice, using an analogous antibody that selectively inhibits the functional activity of mouse TNF $\alpha$ , showed no relevant effects on fertility (see section 5.3).

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Simponi may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Dizziness may occur following administration of Simponi (see section 4.8).

#### **4.8 Undesirable effects**

Upper respiratory tract infection was the most common adverse drug reaction (ADR) reported in the controlled Phase III RA, PsA, and AS studies through week 16, occurring in 7.2% of golimumab-treated patients as compared with 5.8% of control patients. The most serious ADRs that have been

reported for Simponi include serious infections (including sepsis, pneumonia, TB, invasive fungal and opportunistic infections), demyelinating disorders, lymphoma, HBV reactivation, CHF, autoimmune processes (lupus-like syndrome) and haematologic reactions (see section 4.4).

ADRs observed in clinical studies and reported from world-wide post-marketing use of golimumab are listed in Table 1. Within the designated system organ classes, the adverse drug reactions are listed under headings of frequency and using the following convention: Very common ( $\geq 1/10$ ); Common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); Uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); Rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); Very rare ( $< 1/10,000$ ); Not known (cannot be estimated from the available data).

**Table 1**  
**Tabulated list of ADRs**

Infections and infestations	Very common: Upper respiratory tract infection (nasopharyngitis, pharyngitis, laryngitis and rhinitis)
	Common: Bacterial infections (such as cellulitis), viral infections (such as influenza and herpes), bronchitis, sinusitis, superficial fungal infections
	Uncommon: Septic shock, sepsis, tuberculosis, lower respiratory tract infection (such as pneumonia), opportunistic infections (such as invasive fungal infections [histoplasmosis, coccidioidomycosis, pneumocytosis], bacterial, atypical mycobacterial infection and protozoal), pyelonephritis, abscess, bacterial arthritis, infective bursitis
	Rare: Hepatitis B reactivation
Neoplasms, benign, malignant and unspecified	Uncommon: Neoplasms (such as skin cancer, squamous cell carcinoma and melanocytic naevus)
	Rare: Lymphoma, leukaemia, <b>Melanoma</b>
	<b>Not known*</b> <b>Merkel cell carcinoma</b>
Blood and lymphatic system disorders	Common: Anaemia
	Uncommon: Leucopaenia, thrombocytopaenia, <b>Pancytopenia</b>
	Rare: <b>Pancytopenia</b>
	Not known: Aplastic anaemia *
Immune system disorders	Very Common: <b>Autoantibody positive</b>
	Common: Allergic reactions (bronchospasm, hypersensitivity, urticaria), <b>autoantibody positive</b>
	Rare: Serious systemic hypersensitivity reactions (including anaphylactic reaction), vasculitis (systemic), sarcoidosis
Endocrine disorders	Uncommon: Thyroid disorder (such as hypothyroidism, hyperthyroidism and goitre)
Metabolism and nutrition disorders	Uncommon: Blood glucose increased, lipids increased
Psychiatric disorders	Common: Depression, insomnia
Nervous system disorders	Common: Dizziness, paraesthesia, headache
	Uncommon: Demyelinating disorders (central and peripheral), balance disorders, dysguesia

Eye disorders	Uncommon: Visual disorders (such as blurred vision and decreased visual acuity), conjunctivitis, eye allergy (such as pruritis and irritation)
Cardiac disorders	Uncommon: Congestive heart failure (new onset or worsening), arrhythmia, ischemic coronary artery disorders
Vascular disorders	Common: Hypertension Uncommon: Thrombosis (such as deep venous and aortic), Raynaud's phenomenon, flushing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Uncommon: Asthma and related symptoms (such as wheezing and bronchial hyperactivity) Rare: Interstitial lung disease
Gastrointestinal disorders	Common: Constipation, dyspepsia, gastrointestinal and abdominal pain Uncommon: Gastrointestinal inflammatory disorders (such as gastritis and colitis), gastro-oesophageal reflux disease, stomatitis
Hepatobiliary disorders	Common: Alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased Uncommon: Cholelithiasis, hepatic disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common: Alopecia, dermatitis, pruritus, rash Uncommon: Psoriasis (new onset or worsening of pre-existing psoriasis, palmar/plantar and pustular), urticaria, vasculitis (cutaneous) Rare: Skin exfoliation
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Rare: Lupus-like syndrome
Renal and urinary disorders	Uncommon: Bladder disorders Rare: Renal disorders
Reproductive system and breast disorders	Uncommon: Breast disorders, menstrual disorders
General disorders and administration site conditions	Common: Pyrexia, asthenia, injection site reaction (such as injection site erythema, urticaria, induration, pain, bruising, pruritus, irritation and paraesthesia), impaired healing, chest discomfort
Injury, poisoning and procedural complications	Uncommon: Bone fractures
*: Observed with other TNF-blocking agents, but not observed in clinical studies with golimumab.	

### Description of selected adverse drug reactions

#### Infections

Upper respiratory tract infection was the most common adverse reaction reported in the combined Phase III RA, PsA, and AS studies through week 16, occurring in 7.2% of golimumab-treated patients (incidence per 100 subject-years: 26.3; 95% CI: 22.1, 31.2) as compared with 5.8% of

control patients (incidence per 100 subject-years: 22.9; 95% CI: 16.6, 30.7. In controlled and uncontrolled portions of the studies with a median follow-up of approximately 3 years, the incidence per 100 subject-years of upper respiratory tract infections was 17.4 events; 95% CI: 16.4, 18.6 for golimumab treated patients.

In controlled Phase III trials through week 16 in RA, PsA, and AS, infections were observed in 28.3% of golimumab-treated patients (incidence per 100 subject-years: 128.0; 95% CI: 118.3, 138.2) compared with 24.7% of control patients (incidence per 100 subject-years: 116.6; 95% CI: 101.8, 132.9 ). In controlled and uncontrolled portions of the studies with a median follow-up of approximately 3 years, the incidence per 100 subject-years of infections was 96.0 events; 95% CI: 93.5, 98.6 for golimumab treated patients.

In controlled Phase III trials through week 16 in patients with RA, PsA, and AS, serious infections were observed in 1.4% of golimumab-treated patients and 1.3% of control-treated patients. Through Week 16, the incidence of serious infections per 100 subject-years of follow-up was 7.4; 95% CI: 4.6, 11.1 for the golimumab 100 mg group, 3.3; 95% CI: 1.3, 6.9 for the golimumab 50 mg group and 4.2; 95% CI: 1.8 , 8.2 for the placebo group. Serious infections observed in golimumab-treated patients included tuberculosis, bacterial infections including sepsis and pneumonia, invasive fungal infections and other opportunistic infections. Some of these infections have been fatal. In the controlled and uncontrolled portions of the Phase II and Phase III trials in RA, PsA, and AS with a median follow-up of approximately 3 years, there was a greater incidence of serious infections, including opportunistic infections and TB in patients receiving golimumab 100 mg compared with patients receiving golimumab 50 mg . The incidence per 100 subject-years of all serious infections was 5.1; 95% CI: 4.4, 5.9, in patients receiving golimumab 100 mg and 3.0; 95% CI: 2.4, 3.8, in patients receiving golimumab 50 mg.

## Malignancies

### Lymphoma

The incidence of lymphoma in Simponi treated patients with RA, PsA and AS during the controlled portions of phase IIb and III clinical trials and through approximately 3 years of follow up was higher than expected in the general population. In the controlled and uncontrolled portions of these trials through a median follow-up of approximately 3 years, a greater incidence of lymphoma was observed in patients receiving golimumab 100 mg compared with patients receiving golimumab 50 mg. Lymphoma was diagnosed in 7 subjects (1 in the golimumab 50 mg treatment groups and 6 in the golimumab 100 mg treatment groups) with an incidence (95%, CI) per 100 subject-years of follow up of 0.04 (0.00, 0.24) and 0.18 (0.06, 0.38) events for golimumab 50 mg and 100 mg respectively and 0.00 (0.00, 0.84) events for the placebo. The majority of lymphomas occurred in study GO-AFTER, which enrolled patients previously exposed to anti-TNF agents who had longer disease duration and more refractory disease. See section 4.4.

### Malignancies other than lymphoma

In the controlled portions of the Simponi Phase IIb and Phase III clinical trials in RA, PsA, and AS, ~~and through approximately 3 years of follow-up~~, the incidence of non-lymphoma malignancies (excluding non-melanoma skin cancer) was similar between the Simponi and the control groups. **Through approximately 3 years of follow-up, the incidence of non-lymphoma malignancies was similar to the general population.**

Through approximately 3 years of follow-up, of the Phase IIb and Phase III studies in rheumatologic indications, nonmelanoma skin cancer was diagnosed in 33 subjects (5 in placebo, 10 in golimumab 50 mg and 18 in golimumab 100 mg treatment groups) with an incidence (95% CI) per 100 subject-years of follow up of 0.49 (0.33, 0.71) for combined golimumab and 1.40 (0.46, 3.28) for placebo.

Through approximately 3 years of follow-up, of the Phase IIb and Phase III studies in rheumatologic indications, malignancies besides nonmelanoma skin cancer and lymphoma were diagnosed in 34 subjects (2 in placebo, 18 in golimumab 50 mg and 14 in golimumab 100 mg treatment groups) with

an incidence (95%CI) per 100 subject-years of follow up of 0.56 (0.38, 0.79) for combined golimumab and 0.56 (0.07, 2.02) for placebo. See section 4.4.

#### Cases reported in clinical studies in asthma

In an exploratory clinical study, patients with severe persistent asthma received a golimumab loading dose (150% of the assigned treatment dose) subcutaneously at week 0 followed by golimumab 200 mg, golimumab 100 mg or golimumab 50 mg every 4 weeks subcutaneously through week 52. Eight malignancies in the combined golimumab treatment group (n=230) and none in the placebo treatment group (n=79). Lymphoma was reported in 1 patient, non-melanoma skin cancer in 2 patients, and other malignancies in 5 patients. There was no specific clustering of any type of malignancy.

During the placebo-controlled portion of the study, the incidence (95% CI) of all malignancies per 100 subject-years of follow-up was 3.19 (1.38, 6.28) in the golimumab group. In this study, the incidence (95% CI) per 100 subject-years of follow-up in golimumab-treated subjects was 0.40 (0.01, 2.20) for lymphoma, 0.79 (0.10, 2.86) for non-melanoma skin cancers, and 1.99 (0.64, 4.63) for other malignancies. For placebo subjects, the incidence (95% CI) per 100 subject-years of follow-up of these malignancies was 0.00 (0.00, 2.94). The significance of this finding is unknown.

#### Neurological events

In the controlled and uncontrolled portions of the Phase II RA and the Phase III RA, PsA, and AS trials with a median follow-up of approximately 3 years, a greater incidence of demyelination was observed in patients receiving golimumab 100 mg compared with patients receiving golimumab 50 mg. See section 4.4.

#### Liver enzyme elevations

In controlled Phase III trials through week 16, mild ALT elevations (> 1 and < 3 x upper limit of normal (ULN)) occurred in similar proportions of golimumab and control patients in the RA and PsA studies (22.1% to 27.4% of patients); in the AS study, more golimumab-treated patients (25.6%) than control patients (3.9 %) had mild ALT elevations. Through approximately 3 years of follow-up the incidence of mild ALT elevations was similar in golimumab-treated and control patients in RA and PsA studies. In the AS population, the incidence of mild ALT elevations was higher in golimumab-treated patients than in control patients.

In the RA and AS studies through week 16, ALT elevations  $\geq 5$  x ULN were uncommon and seen in more golimumab-treated patients (0.4% to 0.9%) than control patients (0.0%). This trend was not observed in the PsA population. Through approximately 3 years of follow-up, the incidence of ALT elevations  $\geq 5$  x ULN was similar in both golimumab-treated and control patients in the Phase III RA, PsA and AS studies. In general these elevations were asymptomatic and the abnormalities decreased or resolved with either continuation or discontinuation of golimumab or modification of concomitant medications.

Within the Phase II and Phase III programme in RA, PsA and AS, one patient with pre-existing liver abnormalities and confounding medication treated with golimumab developed non-infectious fatal hepatitis with jaundice. The role of golimumab as a contributing or aggravation factor cannot be excluded.

#### Injection site reactions

In controlled Phase III trials through week 16 in RA, PsA and AS, 5.8% of golimumab-treated patients had injection site reactions compared with 2.2% in control patients. The presence of antibodies to golimumab may increase the risk of injection site reactions. The majority of the injection site reactions were mild and moderate and the most frequent manifestation was injection site erythema. Injection site reactions generally did not necessitate discontinuation of the medicinal product.

In controlled phase IIb and III trials in RA, PsA, AS and severe persistent asthma, no patients treated with golimumab developed anaphylactic reactions **deemed to be related to golimumab**.

#### Autoimmune antibodies

In Phase III trials in RA, PsA, and AS through 1 year of follow up, 4.0% of golimumab-treated patients and 2.6% of control patients were newly ANA-positive (at titres of 1:160 or greater). The frequency of anti-dsDNA antibodies at 1 year of follow up in patients anti-dsDNA negative at baseline was uncommon.

#### 4.9 Overdose

Single doses up to 10 mg/kg intravenously have been administered in a clinical study without dose-limiting toxicity. In case of an overdose, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse effects and appropriate symptomatic treatment be instituted immediately.

### 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

#### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors, ATC code: L04AB06

##### Mechanism of action

Golimumab is a human monoclonal antibody that forms high affinity, stable complexes with both the soluble and transmembrane bioactive forms of human TNF- $\alpha$ , which prevents the binding of TNF- $\alpha$  to its receptors.

##### Pharmacodynamic effects

The binding of human TNF by golimumab was shown to neutralise TNF- $\alpha$  -induced cell-surface expression of the adhesion molecules E-selectin, vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 and intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 by human endothelial cells. *In vitro*, TNF-induced secretion of interleukin (IL)-6, IL-8 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) by human endothelial cells was also inhibited by golimumab.

Improvement in C-reactive protein (CRP) levels were observed relative to placebo groups and treatment with Simponi resulted in significant reductions from baseline in serum levels of IL-6, ICAM-1, matrix-metalloproteinase (MMP)-3 and vascular endothelial growth factor (VEGF) compared to control treatment. In addition, levels of TNF- $\alpha$  were reduced in RA and AS patients and levels of IL-8 were reduced in PsA patients. These changes were observed at the first assessment (week 4) after the initial Simponi administration and were generally maintained through week 24.

##### Clinical efficacy

###### Rheumatoid arthritis

The efficacy of Simponi was demonstrated in three multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled studies in over 1500 patients  $\geq 18$  years of age with moderately to severely active RA diagnosed according to American College of Rheumatology (ACR) criteria for at least 3 months prior to screening. Patients had at least 4 swollen and 4 tender joints. Simponi or placebo were subcutaneously administered every 4 weeks.

GO-FORWARD evaluated 444 patients who had active RA despite a stable dose of at least 15 mg/week of MTX and who had not been previously treated with an anti-TNF agent. Patients were randomised to receive placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX or Simponi 100 mg + placebo. Patients receiving placebo + MTX were switched to Simponi 50 mg + MTX after week 24. At week 52, patients entered an open label long-term extension.

GO-AFTER evaluated 445 patients who were previously treated with one or more of the anti-TNF agents adalimumab, etanercept, or infliximab. Patients were randomised to receive placebo, Simponi 50 mg, or Simponi 100 mg. Patients were allowed to continue concomitant DMARD therapy with MTX, sulfasalazine (SSZ), and/or hydroxychloroquine (HCQ) during the study. The stated reasons for discontinuation of prior anti TNF therapies were lack of efficacy (58%), intolerance (13%), and/or reasons other than safety or efficacy (29%, mostly for financial reasons).

GO-BEFORE evaluated 637 patients with active RA who were MTX-naïve and had not previously been treated with an anti-TNF agent. Patients were randomised to receive placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX or Simponi 100 mg + placebo. At week 52, patients entered an open label long-term extension in which patients receiving placebo + MTX who had at least 1 tender or swollen joint were switched to Simponi 50 mg + MTX.

In GO-FORWARD, the (co-)primary endpoints were the percentage of patients achieving an ACR 20 response at week 14 and the improvement from baseline in Health Assessment Questionnaire (HAQ) at week 24. In GO-AFTER, the primary endpoint was the percentage of patients achieving an ACR 20 response at week 14. In GO-BEFORE, the co-primary endpoints were the percentage of patients achieving ACR 50 response at week 24 and the change from baseline in the van der Heijde-modified Sharp (vdH-S) score at week 52. In addition to the primary endpoint(s), additional assessments of the impact of Simponi treatment on the signs and symptoms of arthritis, physical function and health-related quality of life were performed.

In general, no clinically meaningful differences in measures of efficacy were observed between the Simponi 50 mg and 100 mg dosing regimens with concomitant MTX.

#### Signs and symptoms

Key ACR results for the Simponi 50 mg dose at weeks 14,24 and 52 for GO-FORWARD, GO-AFTER and GO-BEFORE are shown in Table 2 and are described below. Responses were observed at the first assessment (week 4) after the initial Simponi administration.

In GO-FORWARD, among 89 subjects randomised to Simponi 50 mg + MTX, 48 were still on this treatment at week 104. Among those, 40, 33 and 24 patients had ACR 20/50/70 response, respectively at week 104.

In GO-AFTER, the percentage of patients achieving an ACR 20 response was greater for patients receiving Simponi than for patients receiving placebo regardless of the reason reported for discontinuation of one or more prior anti-TNF therapies.

Table 2  
Key efficacy outcomes from the controlled portions of GO-FORWARD, GO-AFTER and GO-BEFORE.

	GO-FORWARD Active RA despite MTX		GO-AFTER Active RA, previously treated with one or more anti-TNF agent(s)		GO-BEFORE Active RA, 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>Responders, % of patients</b>						
<b>ACR 20</b>						
Week 14	<b>33%</b>	<b>55%*</b>	<b>18%</b>	<b>35%*</b>	NA	NA
Week 24	28%	60%*	16%	31% p=0.002	49%	62%
Week 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
<b>ACR 50</b>						



Week 14	10%	35%*	7%	15% p=0.021	NA	NA
Week 24	14%	37%*	4%	16%*	<b>29%</b>	<b>40%</b>
Week 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
<b>ACR 70</b>						
Week 14	4%	14% p=0.008	2%	10% p=0.005	NA	NA
Week 24	5%	20%*	2%	9% p=0.009	16%	24%
Week 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%
<sup>a</sup> n reflects randomised patients; actual number of patients evaluable for each endpoint may vary by timepoint.						
* p ≤ 0.001						
NA: Not Applicable						

In GO-BEFORE the primary analysis in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (combined Simponi 50 and 100 mg + MTX groups vs MTX alone for ACR50) was not statistically significant at week 24 (p=0.053). At week 52 in the overall population, the percentage of patients in the Simponi 50 mg + MTX group who achieved an ACR response was generally higher but not significantly different when compared with MTX alone (see Table 2). Additional analyses were performed in subsets representative of the indicated population of patients with severe, active and progressive RA. A generally greater effect of Simponi 50 mg + MTX versus MTX alone was demonstrated in the indicated population compared with the overall population.

In GO-FORWARD and GO-AFTER, clinically meaningful and statistically significant responses in Disease Activity Scale (DAS)28 were observed at each prespecified time point, at week 14 and at week 24 ( p ≤ 0.001). Among patients who remained on the Simponi treatment to which they were randomised at study start, DAS28 responses were maintained through week 104.

In GO-BEFORE, major clinical response, defined as the maintenance of an ACR 70 response over a continuous 6-month period, was measured. At week 52, 15% of patients in the Simponi 50 mg + MTX group achieved a major clinical response compared with 7% of patients in the placebo + MTX group (p = 0.018). Among 159 subjects randomised to Simponi 50 mg + MTX, 96 were still on this treatment at week 104. Among those, 85, 66 and 53 patients had ACR 20/50/70 response, respectively, at week 104.

#### Radiographic Response:

In GO-BEFORE the change from baseline in the vdH-S score, a composite score of structural damage that radiographically measures the number and size of joint erosions and the degree of joint space narrowing in hands/wrists and feet, was used to assess the degree of structural damage. Key results for the Simponi 50 mg dose at week 52 are presented in Table 3.

The number of patients with no new erosions or a change from baseline in total vdH-S Score ≤ 0 was significantly higher in the Simponi treatment group than in the control group (p = 0.003). The radiographic effects observed at week 52 were maintained through week 104.

Table 3  
Radiographic Mean (SD) Changes from Baseline in Total vdH-S Score at week 52 in the overall population of GO-BEFORE

	<b>Placebo + MTX</b>	<b>Simponi 50 mg + MTX</b>
n <sup>a</sup>	<b>160</b>	<b>159</b>
<b>Total Score</b>		
Baseline	19.7 (35.4)	18.7 (32.4)
Change from baseline	1.4 (4.6)	0.7 (5.2)*
<b>Erosion Score</b>		
Baseline	11.3 (18.6)	10.8 (17.4)
Change from baseline	0.7 (2.8)	0.5 (2.1)
<b>JSN Score</b>		

	<b>Placebo + MTX</b>	<b>Simponi 50 mg + MTX</b>
n <sup>a</sup>	<b>160</b>	<b>159</b>
Baseline	8.4 (17.8)	7.9 (16.1)
Change from baseline	0.6 (2.3)	0.2 (2.0)**
<sup>a</sup> n reflects randomized patients * p = 0.015 ** p = 0.044		

#### Physical function and health-related quality of life

Physical function and disability were assessed as a separate endpoint in GO-FORWARD and GO-AFTER using the disability index of the HAQ. In these studies, Simponi demonstrated clinically meaningful and statistically significant improvement in HAQ from baseline versus control at week 24. Among patients who remained on the Simponi treatment to which they were randomised at study start, improvement in HAQ was maintained through week 104.

In GO-FORWARD clinically meaningful and statistically significant improvements were demonstrated in health-related quality of life as measured by the physical component score of the SF-36 in patients treated with Simponi versus placebo at week 24. Among patients who remained on the Simponi treatment to which they were randomised at study start, improvement of the SF-36 physical component was maintained through week 104. In GO-FORWARD and GO-AFTER, statistically significant improvements were observed in fatigue as measured by functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale (FACIT-F).

#### Psoriatic arthritis

The safety and efficacy of Simponi were evaluated in a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study (GO-REVEAL) in 405 adult patients with active PsA ( $\geq 3$  swollen joints and  $\geq 3$  tender joints) despite non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) or DMARD therapy. Patients in this study had a diagnosis of PsA for at least 6 months and had at least mild psoriatic disease. Patients with each sub-type of psoriatic arthritis were enrolled, including polyarticular arthritis with no rheumatoid nodules (43%), asymmetric peripheral arthritis (30%), distal interphalangeal (DIP) joint arthritis (15%), spondylitis with peripheral arthritis (11%), and arthritis mutilans (1%). Previous treatment with an anti-TNF agent was not allowed. Simponi or placebo were administered subcutaneously every 4 weeks. Patients were randomly assigned to placebo, Simponi 50 mg, or Simponi 100 mg. Patients receiving placebo were switched to Simponi 50 mg after week 24. Patients entered an open label long-term extension at Week 52. Approximately forty-eight percent of patients continued on stable doses of methotrexate ( $\leq 25$  mg/week). The co-primary endpoints were the percentage of patients achieving ACR 20 response at Week 14 and change from baseline in total PsA modified vdH-S score at Week 24.

In general, no clinically meaningful differences in measures of efficacy were observed between the Simponi 50 mg and 100 mg dosing regimens.

#### Signs and symptoms

Key results for the 50 mg dose at weeks 14 and 24 are shown in table 4 and described below.

Table 4  
Key efficacy outcomes from GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	113	146
<b>Responders, % of patients</b>		
<b>ACR 20</b>		
Week 14	<b>9 %</b>	<b>51 %</b>
Week 24	12 %	52 %

	Placebo	Simponi 50 mg*
<b>ACR 50</b>		
Week 14	2 %	30 %
Week 24	4 %	32 %
<b>ACR 70</b>		
Week 14	1 %	12 %
Week 24	1 %	19 %
<b>PASI<sup>b</sup> 75<sup>c</sup></b>		
Week 14	3 %	40 %
Week 24	1 %	56 %
<p>* p &lt; 0.05 for all comparisons;  <sup>a</sup> n reflects randomised patients; actual number of patients evaluable for each endpoint may vary by timepoint  <sup>b</sup> Psoriasis Area and Severity Index  <sup>c</sup> Based on the subset of patients with ≥ 3% BSA involvement at baseline, 79 patients (69.9%) in the placebo group and 109 (74.3%) in the Simponi 50 mg group.</p>		

Responses were observed at the first assessment (week 4) after the initial Simponi administration. Similar ACR 20 responses at week 14 were observed in patients with polyarticular arthritis with no rheumatoid nodules and asymmetric peripheral arthritis PsA subtypes. The number of patients with other PsA subtypes was too small to allow meaningful assessment. Responses observed in the Simponi treated groups were similar in patients receiving and not receiving concomitant MTX. Among 146 patients randomised to Simponi 50 mg, 70 were still on this treatment at week 104. Of these 70 patients, 64, 46 and 31 patients had an ACR 20/50/70 response, respectively.

Statistically significant responses in DAS28 were also observed at weeks 14 and 24 (p < 0.05).

At Week 24 improvements in parameters of peripheral activity characteristic of psoriatic arthritis (e.g. number of swollen joints, number of painful/tender joints, dactylitis and enthesitis) were seen in the Simponi-treated patients. Simponi treatment resulted in significant improvement in physical function as assessed by HAQ, as well as significant improvements in health-related quality of life as measured by the physical and mental component summary scores of the SF-36. Among patients who remained on the Simponi treatment to which they were randomised at study start, DAS28 and HAQ responses were maintained through week 104.

#### Radiographic Response:

Structural damage in both hands and feet was assessed radiographically by the change from baseline in the vdH-S score, modified for PsA by addition of hand distal interphalangeal (DIP) joints.

Simponi 50 mg treatment reduced the rate of progression of peripheral joint damage compared with placebo treatment at week 24 as measured by change from baseline in total modified vdH-S Score (mean + SD score was 0.27 + 1.3 in the placebo group compared with -0.16 + 1.3 in the Simponi group; p= 0.011). Out of 146 patients who were randomized to Simponi 50 mg, 52 week X-ray data were available for 126 patients, of whom 77% showed no progression compared to baseline. At week 104, X-ray data were available for 114 patients, and 77% showed no progression from baseline.

#### Ankylosing spondylitis

The safety and efficacy of Simponi were evaluated in a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study (GO-RAISE) in 356 adult patients with active ankylosing spondylitis (defined as a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥4 and a VAS for total back pain of ≥4, on a scale of 0 to 10 cm). Patients enrolled in this study had active disease despite current or previous NSAID or DMARD therapy and had not previously been treated with anti-TNF therapy. Simponi or placebo were administered subcutaneously every 4 weeks. Patients were randomly assigned to placebo, Simponi 50 mg and Simponi 100 mg and were allowed to continue

concomitant DMARD therapy (MTX, SSZ and/or HCQ). The primary endpoint was the percentage of patients achieving Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group (ASAS) 20 response at week 14. Placebo-controlled efficacy data were collected and analysed through week 24.

Key results for the 50 mg dose are shown in Table 5 and described below. In general, no clinically meaningful differences in measures of efficacy were observed between the Simponi 50 mg and 100 mg dosing regimens.

Table 5  
Key efficacy outcomes from GO-RAISE.

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	78	138
<b>Responders, % of patients</b>		
<b>ASAS 20</b>		
Week 14	<b>22%</b>	<b>59%</b>
Week 24	23%	56%
<b>ASAS 40</b>		
Week 14	15%	45%
Week 24	15%	44%
<b>ASAS 5/6</b>		
Week 14	8%	50%
Week 24	13%	49%
* p ≤ 0.001 for all comparisons		
<sup>a</sup> n reflects randomised patients; actual number of patients evaluable for each endpoint may vary by timepoint		

Statistically significant responses in BASDAI 50, 70 and 90 ( $p \leq 0.017$ ) were also seen at weeks 14 and 24. Improvements in key measures of disease activity were observed at the first assessment (week 4) after the initial Simponi administration and were maintained through week 24. Consistent efficacy was seen in patients regardless of use of DMARDs (MTX, sulfasalazine and/or hydroxychloroquine), HLA-B27 antigen status or baseline CRP levels as assessed by ASAS 20 responses at week 14.

Simponi treatment resulted in significant improvements in physical function as assessed by changes from baseline in BASFI at weeks 14 and 24. Health-related quality of life as measured by the physical component score of the SF-36 was also improved significantly at weeks 14 and 24.

#### Immunogenicity

Across the Phase III RA, PsA and AS studies through week 52, antibodies to golimumab were detected in 5% (105/2115) of golimumab treated patients and, where tested, nearly all antibodies were neutralising *in vitro*. Similar rates were shown across rheumatologic indications. Treatment with concomitant MTX resulted in a lower proportion of patients with antibodies to golimumab than patients receiving golimumab without MTX (approximately 3% [41/1262] versus 8% [64/853], respectively).

The presence of antibodies to golimumab may increase the risk of injection site reactions (see section 4.4). The small number of patients positive for antibodies to golimumab limits the ability to draw definitive conclusions regarding the relationship between antibodies to golimumab and clinical efficacy or safety measures.

Because immunogenicity analyses are product- and assay-specific, comparison of antibody rates with those from other products is not appropriate.

#### Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to conduct studies with Simponi in all subsets of the paediatric population in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis (see section 4.2 for information on paediatric use).

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Simponi in one or more subsets of the paediatric population in juvenile idiopathic arthritis and psoriatic arthritis (see section 4.2 for information on paediatric use).

## 5.2 Pharmacokinetic properties

Following a single subcutaneous administration of golimumab to healthy subjects or patients with RA, the median time to reach maximum serum concentrations ( $T_{max}$ ) ranged from 2 to 6 days. A subcutaneous injection of 50 mg golimumab to healthy subjects produced a mean  $\pm$  standard deviation maximum serum concentration ( $C_{max}$ ) of  $3.1 \pm 1.4$   $\mu\text{g/ml}$ .

Golimumab exhibited approximately dose-proportional pharmacokinetics in patients with RA over the dose range of 0.1 to 10.0 mg/kg following a single intravenous dose. The systemic clearance of golimumab was estimated to be  $6.9 \pm 2.0$  ml/day/kg, and mean volume of distribution was  $115 \pm 19$  ml/kg. Terminal half-life value was estimated to be approximately  $12 \pm 3$  days in healthy subjects and similar values were observed in patients with RA, PsA or AS.

Following a single subcutaneous injection of 100 mg, the absorption of golimumab was similar in the upper arm, abdomen, and thigh, with a mean absolute bioavailability of 51%. Since golimumab exhibited approximately dose proportional PK following a subcutaneous administration, the absolute bioavailability of the golimumab 50 mg dose is expected to be similar.

When 50 mg golimumab was administered subcutaneously to patients with RA, PsA or AS every 4 weeks, serum concentrations reached steady state by week 12. With concomitant use of MTX, treatment with 50 mg golimumab subcutaneous every 4 weeks resulted in a mean ( $\pm$  standard deviation) steady-state trough serum concentration of approximately  $0.6 \pm 0.4$   $\mu\text{g/ml}$  in RA patients with active RA despite MTX therapy, and approximately  $0.5 \pm 0.4$   $\mu\text{g/ml}$  in patients with active PsA and approximately  $0.8 \pm 0.4$   $\mu\text{g/ml}$  in patients with AS.

Patients with RA, PsA or AS who did not receive concomitant MTX had approximately 30% lower steady-state trough concentrations of golimumab than those who received golimumab with MTX. In a limited number of RA patients treated with subcutaneous golimumab over a 6-month period, concomitant use of MTX reduced the apparent clearance of golimumab by approximately 36%. However, population pharmacokinetic analysis indicated that concomitant use of NSAIDs, oral corticosteroids or sulfasalazine did not influence the apparent clearance of golimumab.

There was a trend toward higher apparent clearance of golimumab with increasing weight (see section 4.2).

Patients who developed anti-golimumab antibodies generally had low trough steady-state serum concentrations of golimumab (see section 5.1).

## 5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, toxicity to reproduction and development.

No mutagenicity studies, animal fertility studies nor long-term carcinogenic studies have been conducted with golimumab.

In a fertility and general reproductive function study in mouse, using an analogous antibody that selectively inhibits the functional activity of mouse  $\text{TNF}\alpha$ , the number of pregnant mice was reduced.

It is not known whether this finding was due to effects on the males and/or the females. In a developmental toxicity study conducted in mice following administration of the same analogous antibody, and in cynomolgus monkeys using golimumab, there was no indication of maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Sorbitol(~~E420~~)  
L-histidine  
Polysorbate 80  
Water for injections.

### **6.2 Incompatibilities**

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

### **6.3 Special precautions for storage**

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).  
Do not freeze.  
Keep the pre-filled pen/syringe in the outer carton in order to protect it from light.

### **6.4 Nature and contents of container**

0.5 ml solution in a pre-filled syringe (1.0 ml Type 1 glass) with a fixed needle (stainless steel) and a needle cover (rubber containing latex) in a pre-filled pen/syringe.

Simponi should not be used if the solution is discoloured, cloudy or containing visible foreign particles.

### **6.5 Special precautions for disposal and other handling**

Simponi is supplied in a single use pre-filled pen called SmartJect/ pre-filled syringe. Each Simponi pack is provided with instructions for use that fully describes the use of the pen/syringe. After removing the pre-filled pen /syringe from the refrigerator , the pre-filled pen /syringe should be allowed to reach room temperature by waiting for 30 minutes, before injecting Simponi. The pen/syringe should not be shaken.

The solution is clear to slightly opalescent, colourless to light yellow and may contain a few small translucent or white particles of protein. This appearance is not unusual for solutions containing protein.

Comprehensive instructions for the preparation and administration of Simponi in a pre-filled pen /syringe are given in the package leaflet.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

**Manufacturer:** Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, The Netherlands

**Registration holder:** J-C Health care Ltd., Kibbutz Shefayim 60990, Israel