

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Simponi 50 mg, solution injectable en stylo prérempli.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un stylo prérempli de 0,5 mL contient 50 mg de golimumab\*.

\* Anticorps monoclonal humain de type IgG1 $\kappa$  produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire :

Chaque stylo prérempli contient 20,5 mg de sorbitol par dose de 50 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli (injection), SmartJect.

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde (PR)

Simponi, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX.

Il a été démontré que Simponi, en association avec le MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.

Arthrite juvénile idiopathique

*Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)*

Simponi, en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un précédent traitement par le MTX.

Rhumatisme psoriasique (RP)

Simponi, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement par DMARD a été inadéquate. Il a été démontré que Simponi ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (voir rubrique 5.1) et améliore la fonction physique.

Spondyloarthrite axiale

*Spondylarthrite ankylosante (SA)*

Simponi est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

### *Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR)*

Simponi est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

### Rectocolite hémorragique (RCH)

Simponi est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Simponi doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique ou de la rectocolite hémorragique. Les patients traités par Simponi devront recevoir la carte de signalement Patient.

### Posologie

#### *Polyarthrite rhumatoïde*

Simponi 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.

Simponi doit être administré de manière concomitante avec le MTX.

#### *Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante ou spondyloarthrite axiale non radiographique*

Simponi 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 3 à 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période.

#### Patients dont le poids corporel est supérieur à 100 kg

Pour toutes les indications ci-dessus, chez les patients ayant une PR, un RP, une SA ou une SpA axiale NR avec un poids corporel de plus de 100 kg qui n'obtiennent pas de réponse clinique satisfaisante après 3 ou 4 doses, une augmentation de la dose de golimumab à 100 mg une fois par mois peut être envisagée, en tenant compte du risque accru de certains effets indésirables graves survenant avec une dose de 100 mg par rapport à 50 mg (voir rubrique 4.8). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré après 3 à 4 doses supplémentaires de 100 mg.

#### *Rectocolite hémorragique*

##### Patients pesant moins de 80 kg

Simponi est administré à la dose initiale de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2, puis par la suite 50 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1).

##### Patients pesant 80 kg ou plus

Simponi est administré à la dose initiale de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2, puis par la suite 100 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1).

Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période.

#### En cas d'oubli d'une prise de Simponi

Si un patient oublie une injection de Simponi le jour prévu, elle doit être effectuée dès que le patient s'en souvient. Les patients doivent recevoir comme instruction de ne pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée.

La dose suivante devra être administrée d'après le principe suivant :

- si la dose est administrée avec moins de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier initial.
- si la dose est administrée avec plus de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et un nouveau calendrier devra être établi à partir de la date de cette injection.

#### Populations particulières

##### *Sujets âgés (≥ 65 ans)*

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés.

##### *Insuffisance rénale et hépatique*

Simponi n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation de doses ne peut être faite.

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Simponi chez les patients âgés de moins de 18 ans pour tout autre indication que l'AJIp n'ont pas été établies.

##### *Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire*

Simponi 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois, chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 3 à 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les enfants pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période.

#### Mode d'administration

Simponi est destiné à un usage sous-cutané. Après avoir été formés de manière appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter eux-mêmes Simponi si leur médecin considère que cela est approprié, avec un suivi médical si nécessaire. Les patients doivent recevoir comme instruction d'injecter la quantité totale de Simponi selon les instructions complètes d'administration fournies dans la notice. Si plusieurs injections sont nécessaires, les injections doivent être administrées à différents endroits du corps.

Pour les instructions d'administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Tuberculose (TB) active ou autres infections sévères, telles que sepsis, et infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA) (voir rubrique 4.4).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Infections

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive au regard des infections y compris la tuberculose avant, pendant et après le traitement par Simponi. L'élimination du golimumab pouvant prendre jusqu'à 5 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période. Simponi ne doit pas être ré-administré si le patient développe une infection grave ou un sepsis (voir rubrique 4.3).

Simponi ne doit pas être administré à des patients atteints d'une infection active cliniquement importante. Des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation de Simponi est envisagée chez des patients présentant une infection chronique ou des antécédents d'infection récurrente. Les patients doivent être avertis du risque infectieux et éviter l'exposition à tout facteur de risque potentiel d'infection.

Les patients traités par anti-TNF présentent un risque plus important de développer une infection grave.

Des infections bactériennes (notamment sepsis et pneumonie), mycobactériennes (notamment TB), fongiques invasives ou opportunistes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées chez des patients traités par Simponi. Certaines de ces infections graves ont été observées chez des patients sous traitement immunosuppresseur concomitant, ce qui, en plus de leur maladie sous-jacente, pourrait les prédisposer aux infections. Les patients qui développent une nouvelle infection au cours d'un traitement par Simponi doivent être étroitement surveillés et bénéficier d'une évaluation diagnostique complète. L'administration de Simponi doit être arrêtée si un patient développe une nouvelle infection grave ou un sepsis, et un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être initié jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

Pour les patients ayant séjourné ou voyagé dans des régions endémiques pour les infections fongiques invasives telles que histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose, le rapport bénéfice/risque du traitement par Simponi doit être soigneusement pris en compte avant l'initiation du traitement. Chez les patients à risque traités par Simponi, une infection fongique invasive doit être suspectée s'ils développent une maladie systémique grave. Le diagnostic et la mise en place d'un traitement antifongique empirique chez ces patients doivent être effectués en accord avec un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints d'infections fongiques invasives, si possible.

##### *Tuberculose*

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Simponi. On a pu constater que dans la majorité des cas, la tuberculose était de type extrapulmonaire, localisée ou disséminée.

Avant l'instauration du traitement par Simponi, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche de tuberculose active ou inactive (« latente »). Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé précisant les antécédents personnels de tuberculose ou d'éventuels contacts antérieurs avec un patient atteint de tuberculose et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests appropriés, tels que l'intradermo-réaction ou l'analyse de sang et une radiographie thoracique, doivent être réalisés chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de consigner les dates de ces examens sur la carte de signalement patient. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermo-réaction peut s'avérer faussement négative, surtout chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Simponi ne doit pas être initié (voir rubrique 4.3).

En cas de suspicion de tuberculose latente, il est conseillé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose. Dans tous les cas décrits ci-dessous, le rapport bénéfice/risque du traitement par Simponi doit être soigneusement pris en compte.

Si une tuberculose inactive (« latente ») est diagnostiquée, un traitement antituberculeux adapté à une tuberculose latente doit être démarré avant d'instaurer un traitement par Simponi et ce, conformément aux recommandations locales.

Chez les patients présentant des facteurs de risque multiples ou significatifs de tuberculose, et présentant un résultat négatif au test de dépistage d'une tuberculose latente, un traitement antituberculeux doit être envisagé avant d'initier un traitement par Simponi. La prise d'un traitement antituberculeux doit également être envisagée avant d'instaurer un traitement par Simponi chez des patients présentant des antécédents de tuberculose latente ou active pour qui le bon déroulement du traitement ne peut pas être confirmé.

Des cas de tuberculose active ont été rapportés chez des patients traités par Simponi pendant et après le traitement de la tuberculose latente. Les patients traités par Simponi doivent être surveillés étroitement pour déceler des signes et des symptômes de tuberculose active, y compris les patients présentant un résultat négatif au test de dépistage d'une tuberculose latente, les patients qui suivent un traitement pour une tuberculose latente, ou les patients ayant été précédemment traités pour une infection tuberculeuse.

Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes/symptômes évoquant une tuberculose (par exemple, toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par Simponi.

#### Réactivation du virus de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B est survenue chez des patients porteurs chroniques de ce virus (c'est-à-dire, positifs pour l'antigène de surface) qui ont reçu un anti-TNF, y compris Simponi. Pour certains de ces cas, l'évolution a été fatale.

La recherche d'une infection par VHB doit être effectuée avant d'initier un traitement par Simponi. Pour les patients dont le test d'infection au VHB est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B.

Il faut surveiller étroitement les patients porteurs de VHB nécessitant un traitement par Simponi pour déceler les signes ou symptômes révélateurs d'une infection active de VHB tout au long du traitement par Simponi et plusieurs mois après la fin de celui-ci. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral conjointement avec un anti-TNF n'est disponible afin de prévenir une réactivation du VHB. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, le traitement par Simponi doit être interrompu et un traitement antiviral efficace avec un traitement complémentaire approprié, doit être instauré.

#### Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Le rôle potentiel d'un traitement anti-TNF dans le développement des tumeurs malignes est inconnu. Au vu des connaissances actuelles, on ne peut exclure le risque de développer des lymphomes, une leucémie ou d'autres tumeurs malignes chez des patients traités par anti-TNF. Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement par anti-TNF chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

#### *Tumeur maligne pédiatrique*

Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par des agents anti-TNF (initiation du traitement  $\leq$  18 ans). Environ la moitié des cas étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

### *Lymphome et leucémie*

Dans les phases contrôlées des études cliniques menées avec tous les anti-TNF, y compris Simponi, le nombre de cas de lymphomes observés était plus important chez les patients recevant un traitement anti-TNF que chez les patients du groupe contrôle. Au cours des études cliniques de Simponi de phase IIb et de phase III dans la PR, le RP et la SA, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par Simponi était plus élevée que celle attendue dans la population générale. Des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par Simponi. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de longue date, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'évaluation du risque.

Depuis la commercialisation de Simponi, de rares cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par d'autres anti-TNF (voir rubrique 4.8). Ce type de lymphome T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très agressive et une issue habituellement fatale. La majorité des cas sont survenus chez des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin qui recevaient presque tous un traitement concomitant par l'azathioprine (AZA) ou par la 6-mercaptopurine (6-MP) pour une maladie inflammatoire de l'intestin. Le risque potentiel de l'association de l'AZA ou 6-MP et de Simponi doit être soigneusement évalué. Le risque de développer un lymphome T hépatosplénique chez les patients traités par des anti-TNF ne peut pas être exclu.

### *Tumeurs malignes autres que le lymphome*

Dans les phases contrôlées des études cliniques de Simponi de phase IIb et de phase III dans le traitement de la PR, du RP, de la SA et de la RCH, l'incidence des tumeurs malignes autres que le lymphome (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable dans le groupe Simponi et le groupe contrôle.

### *Dysplasie/carcinome colique*

L'influence du traitement par golimumab sur le risque de développement d'une dysplasie ou d'un cancer du côlon n'est pas connue. Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant un risque accru de développer une dysplasie ou un carcinome colique (par exemple, les patients avec une rectocolite hémorragique de longue date ou une cholangite sclérosante primitive), ou ayant des antécédents de dysplasie ou de carcinome colique doivent être dépistés régulièrement pour dysplasie avant la mise sous traitement et au cours de l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit comprendre une coloscopie et des biopsies conformément aux recommandations locales. Chez les patients traités par Simponi avec une dysplasie récemment diagnostiquée, les risques et bénéfices doivent être soigneusement évalués pour chaque patient afin d'envisager individuellement l'arrêt ou la poursuite du traitement.

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation de Simponi chez des patients atteints d'asthme sévère persistant, plus de tumeurs malignes ont été rapportées chez les patients traités par Simponi que chez les patients du groupe contrôle (voir rubrique 4.8). La signification de ce résultat est inconnue.

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation d'un autre agent anti-TNF, l'infliximab, chez des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère, plus de tumeurs malignes ont été observées, principalement dans les poumons ou la tête et le cou, chez les patients traités par infliximab que chez les patients du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important. Ainsi, des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement anti-TNF chez des patients atteints de BPCO ainsi que chez des patients présentant un risque accru de tumeur du fait d'un tabagisme important.

### *Cancers cutanés*

Des mélanomes ont été rapportés chez des patients traités par des agents anti-TNF, dont Simponi. Des carcinomes à cellules de Merkel ont été rapportés chez des patients traités par d'autres agents anti-TNF (voir rubrique 4.8). Des examens périodiques de la peau sont recommandés, en particulier chez les patients qui ont des facteurs de risque de cancer cutané.

### Insuffisance cardiaque congestive (ICC)

Des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et de nouvelle survenue d'ICC ont été rapportés avec les anti-TNF, y compris Simponi. Pour certains de ces cas, l'évolution a été fatale. Lors d'une étude clinique sur un autre anti-TNF, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité due à l'ICC ont été observées. Simponi n'a pas été étudié chez des patients atteints d'ICC. Simponi doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). Les patients doivent être étroitement surveillés et Simponi doit être interrompu chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.3).

### Atteintes neurologiques

L'utilisation d'anti-TNF, y compris Simponi, a été associée à des cas d'exacerbation ou d'apparition de nouveaux symptômes cliniques et/ou de signes radiographiques de troubles démyélinisants du système nerveux central, y compris la sclérose en plaques et les troubles démyélinisants périphériques. Chez les patients atteints de troubles démyélinisants pré-existants ou récents, le rapport bénéfice/risque d'un traitement anti-TNF doit être pris en compte avant d'initier un traitement par Simponi.

L'arrêt de Simponi devra être envisagé si ces troubles se produisent (voir rubrique 4.8).

### Chirurgie

Il n'existe que peu de données de tolérance d'un traitement par Simponi chez des patients qui ont subi une intervention chirurgicale, y compris une arthroplastie. Il faut tenir compte de la longue demi-vie de Simponi si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient dont l'état requiert une intervention chirurgicale au cours d'un traitement par Simponi doit être étroitement surveillé afin de détecter toute infection, et les mesures appropriées doivent être prises.

### Immunosuppression

Il est possible que les anti-TNF, y compris Simponi, affectent les défenses immunitaires du patient à l'encontre des infections et des tumeurs malignes d'autant que le TNF est un médiateur de l'inflammation et qu'il module la réponse immunitaire cellulaire.

### Réactions auto-immunes

La déficience relative en TNF-alpha due au traitement anti-TNF peut déclencher une réaction auto-immune. Si un patient développe des symptômes évocateurs d'un syndrome type lupus à la suite d'un traitement par Simponi et qu'il présente des anticorps anti-ADN double brin, le traitement par Simponi doit alors être interrompu (voir rubrique 4.8).

### Réactions hématologiques

Depuis leur commercialisation, des cas de pancytopenie, leucopénie, neutropénie, anémie aplasique et thrombocytopénie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Des cytopénies, y compris une pancytopenie, ont rarement été rapportées avec Simponi dans les études cliniques. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis médical s'ils présentent des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins (tels que fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur). L'arrêt de Simponi devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies hématologiques significatives seront confirmées.

### Administration concomitante d'anti-TNF et d'anakinra

Des infections graves et une neutropénie ont été observées dans des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra et d'un autre anti-TNF, l'étanercept, sans bénéfice clinique supplémentaire. En raison de la nature des effets indésirables observés avec cette combinaison thérapeutique, des effets néfastes similaires peuvent également résulter de l'association d'anakinra et d'autres anti-TNF. L'association de Simponi et d'anakinra n'est pas recommandée.

### Administration concomitante d'anti-TNF et d'abatacept

Dans des études cliniques, l'administration concomitante d'anti-TNF et d'abatacept a été associée à une augmentation du risque d'infections y compris d'infections sévères comparativement aux

anti-TNF utilisés seuls, sans augmentation du bénéfice clinique. L'association de Simponi et d'abatacept n'est pas recommandée.

#### Administration concomitante avec d'autres biothérapies

Les informations sont insuffisantes concernant l'utilisation concomitante de Simponi avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que Simponi. L'administration concomitante de Simponi avec ces biothérapies n'est pas recommandée en raison de l'augmentation possible du risque d'infections, et d'autres interactions pharmacologiques potentielles.

#### Changement de traitements de fond (DMARD) biologiques

Des précautions doivent être prises lors du changement d'un agent biologique par un autre, et les patients doivent rester sous surveillance puisque le risque d'effets indésirables dont les infections peut être augmenté.

#### Vaccination / Agents infectieux thérapeutiques

Les patients traités par Simponi pourront être vaccinés de manière concomitante, sauf en cas de vaccins vivants (voir rubriques 4.5 et 4.6). Chez les patients recevant un traitement par anti-TNF, des données limitées sont disponibles sur la réponse à la vaccination avec des vaccins vivants ou sur la transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants. L'utilisation de vaccins vivants peut entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées.

D'autres utilisations d'agents infectieux thérapeutiques tels que des bactéries vivantes atténuées (par exemple, l'instillation vésicale de BCG pour le traitement d'un cancer) pourraient entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. Il est recommandé de ne pas administrer d'agents infectieux thérapeutiques de façon concomitante avec Simponi.

#### Réactions allergiques

Depuis la commercialisation, des réactions graves d'hypersensibilité systémique (y compris réaction anaphylactique) ont été rapportées suite à l'administration de Simponi. Certaines de ces réactions sont survenues après la première administration de Simponi. Si une réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves surviennent, l'administration de Simponi doit être interrompue immédiatement et un traitement adapté doit être initié.

#### *Hypersensibilité au latex*

Le protège aiguille du stylo prérempli est fabriqué à partir de caoutchouc naturel contenant du latex, ce qui peut provoquer des réactions allergiques chez des personnes allergiques au latex.

#### Populations particulières

##### *Sujets âgés (≥ 65 ans)*

Au cours des études de phase III dans le traitement de la PR, du RP, de la SA et de la RCH, aucune différence globale n'a été observée concernant les effets indésirables (EI), les effets indésirables graves (EIG) et les infections graves chez des sujets âgés de 65 ans ou plus traités par Simponi par rapport aux patients plus jeunes. Toutefois, des précautions et une attention particulière à l'égard de la survenue d'infections doivent être prises lors du traitement des sujets âgés. Il n'y avait pas de patients âgés de 45 ans et plus dans l'étude SpA axiale NR.

##### *Insuffisance rénale et hépatique*

Aucune étude spécifique de Simponi n'a été menée sur des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Simponi doit être utilisé avec précaution chez des sujets atteints de troubles de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2).

##### *Population pédiatrique*

###### *Vaccinations*

Si possible, il est recommandé qu'avant d'initier un traitement par Simponi, les enfants aient leurs vaccinations à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur.

### Excipients

Simponi contient du sorbitol (E420). Les patients souffrant de pathologies héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre Simponi.

### Risque potentiel d'erreurs médicamenteuses

Simponi est enregistré aux dosages de 50 mg et de 100 mg pour une administration sous-cutanée. Il est important que le bon dosage soit utilisé afin d'administrer la dose correcte, comme indiqué dans la rubrique posologie (voir rubrique 4.2). Des précautions doivent être prises pour administrer le bon dosage afin de s'assurer que les patients ne sont pas sous-dosés ou surdosés.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

### Administration concomitante avec d'autres biothérapies

L'association de Simponi avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que Simponi, dont l'anakinra et l'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

### Vaccins vivants / autres agents infectieux thérapeutiques

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec Simponi (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Les agents infectieux thérapeutiques ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec Simponi (voir rubrique 4.4).

### Méthotrexate

Bien que l'administration concomitante de MTX permette d'obtenir des concentrations résiduelles stabilisées supérieures de Simponi chez les patients atteints de PR, RP ou de SA, les données ne suggèrent pas la nécessité d'ajuster ni la dose de Simponi, ni celle du MTX (voir rubrique 5.2).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par golimumab.

### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du golimumab chez la femme enceinte. En raison de l'inhibition du TNF, le golimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. Des études réalisées sur l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). L'utilisation du golimumab chez la femme enceinte n'est pas recommandée ; le golimumab doit être donné à une femme enceinte uniquement en cas de réelle nécessité.

Le golimumab traverse la barrière placentaire. Des anticorps ont été détectés jusqu'à 6 mois dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par un anticorps monoclonal anti-TNF au cours de la grossesse. Par conséquent, ces nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infections. Il n'est pas recommandé d'administrer de vaccins vivants aux nourrissons exposés *in utero* au golimumab dans les 6 mois suivant la dernière injection de golimumab à la mère au cours de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### Allaitement

On ignore si le golimumab est excrété dans le lait maternel ou absorbé systématiquement après ingestion. Il a été montré que le golimumab passe dans le lait maternel des singes et, comme de

nombreuses immunoglobulines humaines sont excrétées dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par golimumab.

### Fertilité

Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été réalisée avec le golimumab. Une étude de fertilité chez la souris, utilisant un anticorps analogue qui inhibe sélectivement l'activité fonctionnelle du TNF $\alpha$  de la souris, n'a montré aucun effet pertinent sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Simponi peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges peuvent survenir après l'administration de Simponi (voir rubrique 4.8).

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de tolérance

Au cours de la période contrôlée des études pivots dans le traitement de la PR, du RP, de la SA, de la SpA axiale NR et de la RCH, l'effet indésirable (EI) le plus fréquemment rapporté était l'infection des voies respiratoires hautes, observée chez 12,6 % des patients traités par golimumab comparé à 11,0 % des patients témoins. Les EI les plus graves, rapportés sous golimumab étaient des infections graves (y compris sepsis, pneumonie, TB, infections fongiques invasives et infections opportunistes), troubles démyélinisants, réactivation du VHB, ICC, processus auto-immuns (syndrome lupique « type lupus »), réactions hématologiques, hypersensibilité systémique grave (y compris réaction anaphylactique), vascularite, lymphome et leucémie (voir rubrique 4.4).

#### Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Les EI observés lors d'études cliniques et rapportés depuis la commercialisation dans le monde sont listés dans le tableau 1. Au sein des systèmes classe-organe, les effets indésirables sont listés par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1**  
**Liste sous forme de tableau des EI**

Infections et infestations	<p>Très fréquent : Infection des voies respiratoires hautes (nasopharyngite, pharyngite, laryngite et rhinite)</p> <p>Fréquent : Infections bactériennes (telles que cellulite), infection des voies respiratoires basses (telle que pneumonie), infections virales (telles que grippe et herpès), bronchite, sinusite, infections fongiques superficielles, abcès</p> <p>Peu fréquent : Sepsis y compris choc septique, , pyélonéphrite</p> <p>Rare : Tuberculose, infections opportunistes (telles qu'infections fongiques invasives [histoplasmoses, coccidioïdomycoses, pneumocystose], infection bactérienne, mycobactérienne atypique et protozoaire), réactivation de l'hépatite B, arthrite bactérienne, bursite infectieuse</p>
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	<p>Peu fréquent : Tumeurs (telles que cancer de la peau, carcinome à cellules squameuses et naevus malin)</p> <p>Rare : Lymphome, leucémie, mélanome</p> <p>Indéterminé : Carcinome à cellules de Merkel*, lymphome T hépatosplénique*</p>

Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent : Anémie Peu fréquent : Leucopénie, thrombocytopénie, pancytopenie Rare : Anémie aplasique
Affections du système immunitaire	Fréquent : Réactions allergiques (bronchospasme, hypersensibilité, urticaire), auto-anticorps positif Rare : Réactions graves d'hypersensibilité systémique (y compris réaction anaphylactique), vascularite (systémique), sarcoïdose
Affections endocriniennes	Peu fréquent : Trouble thyroïdien (tel que hypothyroïdie, hyperthyroïdie et goitre)
Affections du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent : Augmentation du taux de glucose dans le sang, augmentation des lipides
Affections psychiatriques	Fréquent : Dépression, insomnie
Affections du système nerveux	Fréquent : Vertiges, céphalées, paresthésies Peu fréquent : Troubles de l'équilibre Rare : Troubles démyélinisants (central et périphérique), dysgueusie
Affections oculaires	Peu fréquent : Troubles visuels (tels que vision floue et diminution de l'acuité visuelle), conjonctivite, allergie oculaire (telles que prurit et irritation)
Affections cardiaques	Peu fréquent : Arythmie, troubles ischémiques des artères coronaires Rare : Insuffisance cardiaque congestive (apparition ou aggravation)
Affections vasculaires	Fréquent : Hypertension Peu fréquent : Thrombose (telle que thrombose veineuse profonde et aortique), rougeur Rare : Phénomène de Raynaud
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : Asthme et symptômes associés (tels que sifflements et hyperactivité bronchique) Peu fréquent : Maladie pulmonaire interstitielle
Affections gastro-intestinales	Fréquent : Dyspepsie, douleur gastro-intestinale et abdominale, nausées, troubles inflammatoires gastro-intestinaux (tels que gastrite et colite), stomatite Peu fréquent : Constipation, reflux gastro-oesophagien
Affections hépatobiliaires	Fréquent : Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase Peu fréquent : Cholélithiase, troubles hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Prurit, rash, alopecie, dermatite Peu fréquent : Réactions cutanées bulleuses, psoriasis (apparition de novo ou aggravation d'un psoriasis pré-existant palmaire/plantaire et pustuleux), urticaire Rare : Exfoliation de la peau, vascularite (cutanée)

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Rare : Syndrome lupique
Affections rénales et urinaires	Rare : Troubles de la vessie, troubles rénaux
Affections des organes de reproduction et des seins	Peu fréquent : Troubles mammaires, troubles du cycle menstruel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : Pyrexie, asthénie, réaction au site d'injection (telle qu'érythème au site d'injection, urticaire, induration, douleur, hématome, prurit, irritation et paresthésie), gêne thoracique Rare : Retard de cicatrisation
Blessure, empoisonnement et opérations compliquées	Fréquent : Fractures osseuses

\* : Observés avec d'autres anti-TNF, mais pas observés dans des études cliniques avec le golimumab

### Description des effets indésirables sélectionnés

#### *Infections*

Au cours de la période contrôlée des études pivots, l'infection des voies respiratoires hautes a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté ; chez 12,6 % des patients traités par golimumab (incidence pour 100 sujets-année : 60,8 ; IC de 95 % : 55,0, 67,1) comparé à 11,0 % chez les patients du groupe contrôle (incidence pour 100 sujets-année : 54,5 ; IC de 95 % : 46,1, 64,0). Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, l'incidence pour 100 sujets-année des infections des voies respiratoires hautes était de 36,0 événements ; IC de 95 % : 34,9, 37,2 chez les patients traités par golimumab.

Au cours de la période contrôlée des études pivots, des infections ont été observées chez 23,0 % des patients traités par golimumab (incidence pour 100 sujets-année : 132,0 ; IC de 95 % : 123,3, 141,1) comparé à 20,2 % chez les patients du groupe contrôle (incidence pour 100 sujets-année : 122,3 ; IC de 95 % : 109,5, 136,2). Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, l'incidence pour 100 sujets-année des infections était de 83,5 événements ; IC de 95 % : 81,8, 85,3 chez les patients traités par golimumab.

Au cours de la période contrôlée des études dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR, des infections graves ont été observées chez 1,2 % des patients traités par golimumab et 1,2 % des patients du groupe contrôle. L'incidence des infections graves pour 100 sujets-année au cours de la période contrôlée des études dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR était de 7,3 ; IC de 95 % : 4,6, 11,1 pour le groupe golimumab 100 mg ; 2,9 ; IC de 95 % : 1,2, 6,0 pour le groupe golimumab 50 mg et 3,6 ; IC de 95 % : 1,5, 7,0 pour le groupe placebo. Dans la RCH, au cours de la période contrôlée des études sur l'induction par le golimumab, des infections graves ont été observées chez 0,8 % des patients traités par golimumab, comparé à 1,5 % des patients du groupe contrôle. Les infections graves observées chez les patients traités par golimumab comprenaient tuberculose, infections bactériennes y compris sepsis et pneumonie, infections fongiques invasives et autres infections opportunistes. Certaines de ces infections ont été mortelles. Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, il y avait une plus grande incidence d'infections graves, incluant les infections opportunistes et la TB chez les patients recevant golimumab 100 mg comparé aux patients recevant golimumab 50 mg. L'incidence pour 100 sujets-année de toutes les infections graves était de 4,3 ; IC de 95 % : 3,8, 4,8, chez les patients recevant golimumab 100 mg et de 2,6 ; IC de 95 % : 2,1, 3,2 chez les patients recevant golimumab 50 mg.

## *Tumeurs malignes*

### *Lymphome*

Au cours des études pivots, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par golimumab a été supérieure à celle attendue dans la population générale. Dans les parties contrôlées et non contrôlées de ces études avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, une plus grande incidence de lymphome a été observée chez les patients recevant golimumab 100 mg comparé aux patients recevant golimumab 50 mg. Un lymphome a été diagnostiqué chez 9 sujets (1 dans le groupe traité par golimumab 50 mg et 8 dans les groupes traités par golimumab 100 mg) avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,03 (0,00, 0,16) et 0,12 (0,05, 0,24) événement pour golimumab 50 mg et 100 mg respectivement et 0,00 (0,00, 0,59) événement pour le groupe placebo. La majorité des lymphomes est survenue au cours de l'étude GO-AFTER, qui incluait des patients exposés auparavant à des anti-TNF, atteints d'une maladie de durée plus longue et réfractaire à plus de traitements (voir rubrique 4.4).

### *Tumeurs malignes autres que le lymphome*

Au cours des périodes contrôlées des études pivots, et pendant approximativement 2 années de suivi, l'incidence des tumeurs malignes autres que le lymphome (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable dans les groupes golimumab et dans le groupe contrôle. Après approximativement 2 années de suivi, l'incidence des tumeurs non lymphomateuses (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable à celle observée dans la population générale.

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, un cancer de la peau autre que le mélanome a été diagnostiqué chez 5 sujets dans le groupe placebo, 10 dans le groupe golimumab 50 mg et 29 dans le groupe golimumab 100 mg avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,38 (0,27, 0,52) pour les groupes golimumab combinés et 0,90 (0,29, 2,10) pour le groupe placebo.

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, des tumeurs malignes en plus de mélanome, de cancer de la peau autre que le mélanome et de lymphome ont été diagnostiquées chez 5 sujets dans le groupe placebo, 19 dans le groupe golimumab 50 mg et 30 dans le groupe golimumab 100 mg avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,47 (0,35, 0,63) pour les groupes golimumab combinés et 0,90 (0,29, 2,10) pour le groupe placebo (voir rubrique 4.4).

### *Cas rapportés lors d'études cliniques dans l'asthme*

Lors d'une étude clinique exploratoire, les patients atteints d'asthme persistant sévère ont reçu une dose de charge de golimumab (150 % de la dose de traitement attribuée) par voie sous-cutanée à la semaine 0 suivie d'une dose de golimumab 200 mg, de golimumab 100 mg ou de golimumab 50 mg toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée jusqu'à la semaine 52. Huit tumeurs malignes dans le groupe de traitement golimumab combiné (n = 230) ont été rapportées et aucune dans le groupe placebo (n = 79). Un lymphome a été rapporté chez 1 patient, un cancer de la peau autre que le mélanome chez 2 patients et d'autres tumeurs malignes chez 5 patients. Aucun groupement spécifique selon un type quelconque de tumeur maligne n'a été défini.

Au cours de la phase contrôle versus placebo de l'essai clinique, l'incidence (IC de 95 %) de toutes les tumeurs malignes pour 100 sujets-année de suivi était de 3,19 (1,38, 6,28) dans le groupe golimumab. Dans cette étude, l'incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi chez les sujets traités par golimumab était de 0,40 (0,01, 2,20) pour le lymphome, 0,79 (0,10, 2,86) pour les cancers de la peau autres que le mélanome et 1,99 (0,64, 4,63) pour les autres tumeurs malignes. Pour les sujets sous placebo, l'incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de ces tumeurs malignes était de 0,00 (0,00, 2,94). La signification de ce résultat est inconnue.

### *Atteintes neurologiques*

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, une plus grande incidence des troubles démyélinisants a été observée chez

les patients recevant golimumab 100 mg comparée aux patients recevant golimumab 50 mg (voir rubrique 4.4).

#### *Augmentation du taux des enzymes hépatiques*

Au cours des périodes contrôlées des études pivots dans la PR et RP, une légère augmentation du taux d'ALAT ( $> 1$  et  $< 3$  x la limite normale supérieure (LNS)) a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et les patients du groupe contrôle lors des études dans la PR et le RP (22,1 % à 27,4 % des patients) ; dans les études sur la SA et la SpA axiale NR, une légère augmentation du taux d'ALAT a été observée chez un nombre plus important de patients traités par golimumab (26,9 %) que chez les patients du groupe contrôle (10,6 %). Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots dans la PR et le RP avec un suivi médian d'approximativement 5 années, l'incidence de la légère augmentation du taux d'ALAT était comparable chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle lors des études dans la PR et le RP. Dans la RCH, au cours de la période contrôlée des études sur l'induction par le golimumab, une légère augmentation du taux d'ALAT ( $> 1$  et  $< 3$  x LNS) a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle (respectivement 8,0 % et 6,9 %). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi moyen de 1 an, l'incidence de l'augmentation légère du taux d'ALAT a été de 19,4 % chez les patients traités par golimumab au cours de la phase d'entretien de l'étude dans la RCH.

Au cours des périodes contrôlées des études pivots dans la PR et la SA, l'augmentation du taux d'ALAT  $\geq 5$  x LNS était peu fréquente et observée chez un nombre plus important de patients traités par golimumab (0,4 % à 0,9 %) que de patients du groupe contrôle (0,0 %). Cette tendance n'a pas été observée dans la population atteinte de RP. Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots dans la PR, le RP et la SA avec un suivi médian de 5 années, l'incidence de l'augmentation du taux d'ALAT  $\geq 5$  x LNS était comparable chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle. En général, ces augmentations ont été asymptomatiques et les anomalies ont diminué ou se sont résolues soit en maintenant, soit en interrompant le traitement par golimumab, soit en modifiant la prise de médicaments concomitants. Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées des études pivots du traitement d'induction par golimumab, une augmentation du taux d'ALAT  $\geq 5$  x LNS a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe placebo (respectivement 0,3 % et 1,0 %). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi moyen de 1 an, pendant la période d'entretien, l'incidence de l'augmentation du taux d'ALAT  $\geq 5$  x LNS a été de 0,7 % chez les patients recevant du golimumab.

Au cours des études pivots dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR, un patient d'une étude dans la PR présentant des anomalies hépatiques pré-existantes et recevant des médicaments pouvant y être associés, a reçu golimumab et a développé une hépatite fatale non infectieuse accompagnée d'une jaunisse. Le rôle du golimumab comme facteur associé ou aggravant ne peut pas être exclu.

#### *Réactions au site d'injection*

Des réactions au site d'injection ont été observées lors des périodes contrôlées des études pivots chez 5,4 % des patients traités par golimumab par rapport à 2,0 % chez les patients du groupe contrôle. La présence d'anticorps anti-golimumab peut augmenter le risque de réactions au site d'injection. La majorité des réactions au site d'injection étaient légères ou modérées, et la manifestation la plus fréquente a été un érythème au site d'injection. Les réactions au site d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du traitement.

Au cours des périodes contrôlées des études de phase IIb et/ou III dans la PR, le RP, la SA, la SpA axiale NR, l'asthme persistant sévère, et au cours des études de phase II/III dans la RCH, aucun patient traité par golimumab n'a développé de réaction anaphylactique.

#### *Auto-anticorps*

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots durant 1 année de suivi, 3,5 % des patients traités par golimumab et 2,3 % des patients du groupe contrôle ont développé des

anticorps anti-nucléaires (à des titres de 1/160 ou supérieurs). La fréquence des anticorps anti-ADN double brin au bout d'un an de suivi chez les patients anti-ADN double brin négatif au début de l'étude était peu fréquente.

#### *Population pédiatrique*

##### *Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire*

La sécurité du golimumab a été étudiée dans une étude de phase III chez 173 patients âgés de 2 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Le suivi moyen était d'approximativement deux ans. Dans cette étude, le type et la fréquence des effets indésirables rapportés ont été généralement similaires à ceux observés dans les études dans la PR chez l'adulte.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Des doses uniques allant jusqu'à 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse dans le cadre d'une étude clinique sans apparition de toxicité limitant la dose. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et d'initier immédiatement un traitement symptomatique approprié.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNF- $\alpha$ ), code ATC : L04AB06

#### Mécanisme d'action

Le golimumab est un anticorps monoclonal humain qui forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes bioactives transmembranaire et soluble du TNF- $\alpha$  humain, ce qui empêche la liaison du TNF- $\alpha$  à ses récepteurs.

#### Effets pharmacodynamiques

Il a été montré que la liaison du TNF humain au golimumab neutralisait l'expression à la surface des cellules, induite par le TNF- $\alpha$ , des molécules d'adhésion sélectine E, des molécules d'adhérence des cellules vasculaires-1 (VCAM-1) et des molécules d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) par les cellules endothéliales humaines. *In vitro*, la sécrétion induite par le TNF d'interleukine (IL-6), IL-8 et du facteur de croissance GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) par les cellules endothéliales humaines était également inhibée par le golimumab.

Une amélioration des taux de protéine C-réactive (CRP) a été observée comparativement aux groupes placebo et le traitement par Simponi a permis d'obtenir des réductions significatives des taux sériques d'IL-6, d'ICAM-1, de métalloprotéinase matricielle-3 (MMP-3) et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) par rapport au traitement de référence. De plus, les taux de TNF- $\alpha$  ont été réduits chez les patients atteints de PR et de SA et les taux d'IL-8 ont été réduits chez les patients atteints de RP. Ces modifications ont été rapportées lors de la première évaluation (semaine 4) après l'administration initiale de Simponi et se sont généralement maintenues jusqu'à la semaine 24.

#### Efficacité clinique

##### *Polyarthrite rhumatoïde*

L'efficacité de Simponi a été démontrée lors de trois études multicentriques, randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo chez plus de 1 500 patients âgés de  $\geq 18$  ans et atteints de

PR active modérée à sévère selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) depuis au moins 3 mois avant la visite de sélection. Les patients présentaient au moins 4 articulations gonflées et 4 articulations douloureuses. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines.

L'étude GO-FORWARD a évalué 444 patients atteints de PR active malgré une dose stable d'au moins 15 mg/semaine de MTX et n'ayant encore jamais été traités par un anti-TNF. Les patients ont été randomisés pour recevoir l'association placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. Après la semaine 24, les patients recevant l'association placebo + MTX sont passés dans le bras Simponi 50 mg + MTX. A la semaine 52, les patients sont rentrés dans la phase d'extension en ouvert à long terme.

L'étude GO-AFTER a évalué 445 patients ayant été précédemment traités avec un ou plusieurs anti-TNF, l'adalimumab, l'étaanercept ou l'infliximab. Les patients randomisés ont reçu soit le placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg. Les patients étaient autorisés à poursuivre en association un traitement par DMARD avec le MTX, la sulfasalazine (SSZ), et/ou l'hydroxychloroquine (HCQ) au cours de l'étude. Les raisons d'arrêt des précédents traitements par anti-TNF étaient un manque d'efficacité (58 %), un problème de tolérance (13 %) et/ou des raisons autres que la tolérance ou l'efficacité (29 %, principalement pour des raisons financières).

L'étude GO-BEFORE a évalué 637 patients atteints de PR active, naïfs de MTX et n'ayant pas été traités auparavant par un anti-TNF. Les patients randomisés ont reçu soit le placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. À la semaine 52, les patients sont rentrés dans une phase d'extension en ouvert à long terme, ceux qui recevaient du placebo + MTX et qui avaient au moins une articulation douloureuse ou enflée sont passés à Simponi 50 mg + MTX.

Dans l'étude GO-FORWARD, les critères (co-)principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse à l'ACR 20 à la semaine 14 et l'amélioration du score du *Health Assessment Questionnaire* (HAQ, Questionnaire de Qualité de vie) à la semaine 24. Dans l'étude GO-AFTER, le critère principal était le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 14. Dans l'étude GO-BEFORE, les critères (co-)principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 50 à la semaine 24 et l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score de Sharp modifié par van der Heijde (vdH-S) à la semaine 52. En plus du/des critère(s) principal(aux), d'autres évaluations de l'impact du traitement par Simponi sur les signes et symptômes de l'arthrite, la réponse radiographique, la fonction physique et la qualité de vie liée à l'état de santé ont été effectuées.

En général, aucune différence significative d'un point de vue clinique dans les mesures de l'efficacité n'a été observée entre les schémas Simponi 50 mg et 100 mg associés au MTX, jusqu'à la semaine 104 dans les études GO-FORWARD ET GO-BEFORE et jusqu'à la semaine 24 dans l'étude GO-AFTER. Dans chacune des études réalisées dans la PR, suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de Simponi 50 mg à 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

#### Signes et symptômes

Les résultats clés basés sur l'ACR pour Simponi 50 mg aux semaines 14, 24 et 52 pour GO-FORWARD, GO-AFTER et GO-BEFORE sont indiqués dans le Tableau 2 et sont décrits ci-dessous. Des résultats ont été observés lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi.

Dans l'étude GO-FORWARD, parmi les 89 sujets randomisés dans le bras Simponi 50 mg + MTX, 48 étaient toujours sous ce traitement à la semaine 104. Parmi ces sujets, 40, 33 et 24 patients avaient respectivement une réponse ACR 20/50/70 à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-AFTER, le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 chez les patients traités par Simponi était supérieur à celui chez les patients sous placebo, quelle que soit la raison invoquée pour l'arrêt du traitement du ou des précédents traitements anti-TNF.

**Tableau 2**  
**Résultats clés d'efficacité obtenus des parties contrôlées des études GO-FORWARD, GO-AFTER et GO-BEFORE.**

	GO-FORWARD PR active malgré le MTX		GO-AFTER PR active, traitée précédemment par un ou plusieurs anti-TNF		GO-BEFORE PR active, naïve de MTX	
	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>Répondeurs, % de patients</b>						
<b>ACR 20</b>						
Semaine 14	<b>33 %</b>	<b>55 %*</b>	<b>18 %</b>	<b>35 %*</b>	NA	NA
Semaine 24	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
<b>ACR 50</b>						
Semaine 14	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
Semaine 24	14 %	37 %*	4 %	16 %*	<b>29 %</b>	<b>40 %</b>
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
<b>ACR 70</b>						
Semaine 14	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
Semaine 24	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

<sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment.

\* p ≤ 0,001

NA : Non Applicable

Dans l'étude GO-BEFORE, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère (combinaison des bras Simponi 50 mg et Simponi 100 mg + MTX vs MTX seul), l'évaluation principale de l'ACR 50 n'était pas statistiquement significative à la semaine 24 (p = 0,053). À la semaine 52, dans l'ensemble de la population, le pourcentage de patients du bras Simponi 50 mg + MTX ayant une réponse ACR était généralement plus élevé mais pas significativement différent par rapport au bras MTX seul (voir Tableau 2). Des analyses supplémentaires ont été effectuées dans des sous-populations représentatives de la population indiquée de patients atteints de PR active, sévère et évolutive. Généralement, un effet plus important du bras Simponi 50 mg + MTX versus MTX seul a été démontré dans la population indiquée comparé à l'ensemble de la population.

Dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER, des résultats significatifs d'un point de vue clinique et statistique du *Disease Activity Scale* (DAS) 28 ont été observés à chaque point d'évaluation prédéfini, à la semaine 14 et à la semaine 24 (p ≤ 0,001). Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, les réponses DAS 28 étaient maintenues jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les réponses DAS 28 étaient similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-BEFORE, la réponse clinique majeure, définie par le maintien d'une réponse ACR 70 pendant 6 mois consécutifs, a été mesurée. À la semaine 52, 15 % des patients du bras

Simponi 50 mg + MTX ont atteint la réponse clinique majeure versus 7 % des patients du bras placebo + MTX ( $p = 0,018$ ). Parmi les 159 sujets randomisés dans le bras Simponi 50 mg + MTX, 96 étaient toujours traités à la semaine 104. Parmi ces derniers, 85, 66 et 53 patients avaient une réponse ACR 20/50/70 respectivement, à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

#### Réponse radiographique

Dans l'étude GO-BEFORE, l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score vdH-S, score composite des lésions structurelles qui mesure à la radiographie le nombre et la taille des érosions articulaires et le degré de pincement de l'interligne articulaire des mains/poignets et des pieds, a été utilisé pour évaluer le degré des lésions structurelles. Les résultats clés de Simponi 50 mg, à la semaine 52, sont présentés dans le Tableau 3.

Le nombre de patients sans nouvelle érosion ou avec une modification par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S  $\leq 0$  était significativement plus élevé dans le bras Simponi comparé au bras témoin ( $p = 0,003$ ). Les effets radiographiques observés à la semaine 52 ont été maintenus jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les effets radiographiques ont été similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

**Tableau 3**  
**Variations moyennes (DS) radiographiques par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S à la semaine 52 dans l'ensemble de la population de l'étude GO-BEFORE**

	<b>Placebo + MTX</b>	<b>Simponi 50 mg + MTX</b>
<b>n<sup>a</sup></b>	<b>160</b>	<b>159</b>
<b>Score total</b>		
État initial	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Modification par rapport à l'état initial	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
<b>Score d'érosion</b>		
État initial	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Modification par rapport à l'état initial	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
<b>Score JSN</b>		
État initial	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Modification par rapport à l'état initial	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

<sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés

\*  $p = 0,015$

\*\*  $p = 0,044$

#### Fonction physique et qualité de vie associée à l'état de santé

La fonction physique et le handicap lié à la maladie ont été évalués par un critère principal distinct basé sur la composante handicap lié à la maladie du questionnaire de qualité de vie (HAQ -DI) dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER. Lors de ces études, Simponi a démontré une amélioration significative d'un point de vue clinique et statistique du score HAQ -DI entre l'inclusion et la semaine 24 comparé aux patients du groupe contrôle. Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, l'amélioration du score HAQ -DI était maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, l'amélioration du score HAQ DI était similaire de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-FORWARD, des améliorations significatives d'un point de vue clinique et statistique ont été démontrées à la semaine 24 concernant la qualité de vie associée à l'état de santé mesurée par la composante physique du score SF-36 chez les patients traités par Simponi versus placebo. Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, l'amélioration de la composante physique du score SF-36 était maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, l'amélioration de la composante physique du score SF-36 était similaire de la semaine 104 à la semaine 256. Dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER, il a été observé une amélioration statistiquement significative

de la fatigue mesurée par l'indice d'évaluation fonctionnelle de la fatigue (FACIT-F, *Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue*).

#### *Rhumatisme psoriasique*

La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-REVEAL) auprès de 405 adultes atteints de RP actif ( $\geq 3$  articulations gonflées et  $\geq 3$  articulations douloureuses) malgré un traitement anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) ou DMARD. Un RP avait été diagnostiqué chez les patients de cette étude depuis au moins 6 mois et ceux-ci avaient un psoriasis de degré au moins léger. Des patients de chacun des sous-types de rhumatisme psoriasique ont été inclus, y compris l'arthrite polyarticulaire sans nodule rhumatoïde (43 %), l'arthrite périphérique asymétrique (30 %), l'arthrite digitale interphalangienne distale - IPD (15 %), la spondylite avec arthrite périphérique (11 %) et l'arthrite mutilante (1 %). Un précédent traitement par anti-TNF n'était pas admis. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients ont été assignés par randomisation au placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg. A partir de la semaine 24, les patients recevant le placebo sont passés dans le bras Simponi 50 mg. A la semaine 52, les patients sont rentrés dans la phase d'extension en ouvert à long-terme. Environ quarante-huit pour cent des patients ont continué à prendre des doses stables de méthotrexate ( $\leq 25$  mg/semaine). Les critères co-principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 14 et l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S modifié dans le RP à la semaine 24.

En général, aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages de Simponi 50 mg et 100 mg jusqu'à la semaine 104. Suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de Simponi 50 mg à Simponi 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

#### Signes et symptômes

Les résultats clés pour le dosage de 50 mg aux semaines 14 et 24 sont indiqués dans le Tableau 4 et sont décrits ci-dessous.

**Tableau 4**  
**Résultats clés d'efficacité obtenus dans l'étude GO-REVEAL**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	113	146
<b>Répondeurs, % de patients</b>		
<b>ACR 20</b>		
Semaine 14	<b>9 %</b>	<b>51 %</b>
Semaine 24	12 %	52 %
<b>ACR 50</b>		
Semaine 14	2 %	30 %
Semaine 24	4 %	32 %
<b>ACR 70</b>		
Semaine 14	1 %	12 %
Semaine 24	1 %	19 %
<b>PASI<sup>b</sup> 75<sup>c</sup></b>		
Semaine 14	3 %	40 %
Semaine 24	1 %	56 %

\* p < 0,05 pour toutes les comparaisons ;

<sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment.

<sup>b</sup> Score PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)

<sup>c</sup> D'après le sous-groupe de patients avec  $\geq 3$  % de BSA, 79 patients (69,9 %) dans le groupe placebo et 109 (74,3 %) dans le groupe Simponi 50 mg.

Des réponses ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi. Des réponses ACR 20 comparables à la semaine 14 ont été observées chez des patients atteints d'arthrite polyarticulaire sans nodule rhumatoïde et d'arthrite périphérique asymétrique, sous-types de RP. Le nombre de patients atteints d'autres sous-types de RP était trop

faible pour permettre une évaluation significative. Les réponses observées dans les groupes traités par Simponi étaient comparables chez les patients recevant du MTX de manière concomitante et ceux n'en recevant pas. Parmi les 146 patients randomisés dans le bras Simponi 50 mg, 70 étaient toujours sous traitement à la semaine 104. Parmi ces 70 patients, 64, 46 et 31 patients avaient respectivement une réponse ACR 20/50/70. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

Des réponses DAS28 statistiquement significatives ont également été observées aux semaines 14 et 24 ( $p < 0,05$ ).

A la semaine 24, des améliorations des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique du rhumatisme psoriasique (telles que le nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, dactylite et enthésite) ont été observées chez les patients traités par Simponi. Le traitement par Simponi a permis d'obtenir des améliorations significatives de la fonction physique évaluée par le HAQ -DI, ainsi que des améliorations significatives de la qualité de vie mesurée par les scores globaux des composantes physiques et mentales du SF-36. Parmi les patients restants dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, les réponses DAS28 et HAQ -DI étaient maintenues jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les réponses DAS 28 et HAQ DI ont été similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

#### Réponse radiographique

La destruction articulaire à la fois des mains et des pieds a été évaluée radiographiquement par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score vdH-S modifié dans le RP par addition des articulations digitales interphalangiennes distales de la main (IPD).

A la semaine 24, le traitement par Simponi 50 mg a réduit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique mesurée par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S modifié comparé au traitement par placebo (le score moyen  $\pm$  l'écart-type était de  $0,27 \pm 1,3$  dans le groupe placebo versus  $-0,16 \pm 1,3$  dans le groupe Simponi ;  $p = 0,011$ ). Les données radiographiques des 52 semaines étaient disponibles pour 126 patients, sur les 146 randomisés dans le bras Simponi 50 mg, et 77 % indiquaient l'absence de progression par rapport aux valeurs initiales. A la semaine 104, les données radiographiques étaient disponibles pour 114 patients, et 77 % indiquaient l'absence de progression par rapport aux valeurs initiales. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de patients similaires indiquaient l'absence de progression, par rapport aux valeurs initiales, de la semaine 104 à la semaine 256.

#### Spondyloarthrite axiale

##### *Spondylarthrite ankylosante*

La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-RAISE) chez 356 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active (définie par le score BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) [BASDAI] score  $\geq 4$  et une EVA pour des douleurs dorsales totales  $\geq 4$ , sur une échelle de 0 à 10 cm). Les patients inclus dans cette étude étaient atteints d'une maladie active malgré un précédent traitement ou un traitement courant par AINS ou DMARD et n'avaient encore jamais été traités par anti-TNF. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg et étaient autorisés à poursuivre leur traitement DMARD de façon concomitante (MTX, SSZ et/ou HCQ). Le critère principal était le pourcentage de patients ayant une réponse ASAS 20 (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group*) à la semaine 14. Les données d'efficacité contrôlées contre placebo ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 24.

Les résultats clés pour le dosage de 50 mg sont indiqués dans le Tableau 5 et sont décrits ci-dessous. En général, aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages de Simponi 50 mg et 100 mg jusqu'à la semaine 24. Suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de Simponi 50 mg à 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

**Tableau 5**  
**Résultats clés d'efficacité obtenus lors de l'essai GO-RAISE**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	78	138
<b>Répondeurs, % de patients</b>		
<b>ASAS 20</b>		
Semaine 14	<b>22 %</b>	<b>59 %</b>
Semaine 24	23 %	56 %
<b>ASAS 40</b>		
Semaine 14	15 %	45 %
Semaine 24	15 %	44 %
<b>ASAS 5/6</b>		
Semaine 14	8 %	50 %
Semaine 24	13 %	49 %

\* p ≤ 0,001 pour toutes les comparaisons

<sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment

Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, la proportion de patients avec une réponse ASAS 20 et ASAS 40 a été similaire de la semaine 24 à la semaine 256.

Des réponses BASDAI 50, 70 et 90 statistiquement significatives ( $p \leq 0,017$ ) ont également été observées aux semaines 14 et 24. Des améliorations des mesures clés de l'activité de la maladie ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi et se sont maintenues jusqu'à la semaine 24. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de variation du BASDAI similaires, par rapport à la valeur initiale, ont été observés de la semaine 24 à la semaine 256. Une efficacité comparable a été observée chez les patients, indépendamment de l'utilisation de DMARD (MTX, sulfasalazine et/ou hydroxychloroquine), de l'antigène HLA-B27 ou du taux initial de CRP évalués par les réponses ASAS 20 à la semaine 14.

Il résulte du traitement par Simponi une amélioration significative de la fonction physique évaluée par les variations du BASFI entre la semaine 0 et les semaines 14 et 24. La qualité de vie mesurée selon la composante physique du score SF-36 a été également améliorée significativement aux semaines 14 et 24. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les améliorations de la fonction physique et de la qualité de vie ont été similaires de la semaine 24 à la semaine 256.

#### *Spondyloarthrite axiale non radiographique*

La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-AHEAD) chez 197 patients adultes atteints de SpA axiale NR sévère, active (définis comme les patients répondant aux critères de la classification ASAS pour la spondyloarthrite axiale mais ne répondant pas aux critères de New York modifiés pour la SA). Les patients inclus dans cette étude avaient une maladie active (définie par un BASDAI  $\geq 4$  et une Echelle Visuelle Analogique (EVA) pour des douleurs dorsales totales  $\geq 4$ , chaque score étant sur une échelle de 0 à 10 cm) malgré un précédent traitement ou un traitement courant par AINS et n'avaient encore jamais été traités par des agents biologiques, y compris un anti-TNF. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo soit Simponi 50 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. A la semaine 16, les patients sont rentrés dans une phase en ouvert dans laquelle tous les patients ont reçu Simponi 50 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48. Les analyses ont été effectuées sur la population totale de patients traités (N = 197) et sur la population de patients avec des signes objectifs d'inflammation (N = 158, défini par une CRP élevée et/ou des signes de sacroiliite à l'IRM à l'inclusion). Les données d'efficacité contrôlées contre placebo ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 16. Le critère principal était la proportion de patients ayant une réponse ASAS 20 à la semaine 16. Les résultats clés sont présentés dans le tableau 6 et décrit ci-dessous.

**Tableau 6**  
**Résultats clés d'efficacité obtenus dans l'étude GO-AHEAD à la semaine 16**

<b>Améliorations des signes et des symptômes</b>				
	Population totale de patients traités		Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>a</sup>	100	97	80	78
<b>Répondeurs, % de patients</b>				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
Rémission partielle ASAS	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C <sup>b</sup> < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
<b>Inhibition de l'inflammation dans l'articulation sacro-iliaque mesurée par IRM</b>				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>c</sup>	87	74	69	61
Changement moyen du score SPARCC <sup>d</sup> dans l'articulation sacro-iliaque mesuré par IRM	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

<sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés et traités

<sup>b</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein (Population totale de patients traités-Placebo, N = 90; Population totale de patients traités-Simponi 50 mg, N = 88; Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation-Placebo, N = 71; Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation-Simponi 50 mg, N = 71)

<sup>c</sup> n indique le nombre de patients à l'inclusion et à la semaine 16 avec des données d'IRM

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

\*\* p < 0,0001 pour les comparaisons Simponi vs placebo

\* p < 0,05 pour les comparaisons Simponi vs placebo

Des améliorations statistiquement significatives des signes et des symptômes sévère de SpA axiale NR ont été démontrées chez les patients traités par Simponi 50 mg comparé au placebo, à la semaine 16 (tableau 6). Des améliorations ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après l'administration initiale de Simponi. Le score SPARCC mesuré par IRM a montré une réduction statistiquement significative de l'inflammation des articulations sacro-iliaque à la semaine 16 chez les patients traités par Simponi 50 mg par rapport au placebo (tableau 6). La douleur évaluée par EVA pour les douleurs dorsales totales et pour les douleurs dorsales nocturnes, et l'activité de la maladie mesurée par l'ASDAS-C ont également montré une amélioration statistiquement significative de l'inclusion jusqu'à la semaine 16 chez les patients traités par Simponi 50 mg par rapport au placebo (p < 0,0001).

Des améliorations statistiquement significatives de la mobilité rachidienne évaluée par le BASMI (Bath Ankylosing Metrology Index) et de la capacité fonctionnelle évaluée par le BASFI (Bath Ankylosing Functional Index) ont été démontrées chez les patients traités par Simponi 50 mg par rapport aux patients traités par placebo (p < 0,0001). Les patients traités par Simponi ont présenté une amélioration significativement plus importante de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par ASQoL, EQ-5D, et les composantes physiques et mentales du score SF-36, et ont présenté une amélioration significativement plus importante sur la productivité évaluée par des réductions plus importantes de la détérioration du travail et de l'activité évalué par le questionnaire WPAI, par rapport aux patients recevant le placebo.

Pour tous les critères décrits ci-dessus, des résultats statistiquement significatifs ont également été démontrées dans la population de patients avec des signes objectifs d'inflammation. Des améliorations similaires des signes et des symptômes, de la mobilité rachidienne, et de la capacité fonctionnelle ont

été observés à la semaine 16 jusqu'à la semaine 24 chez les patients restant dans l'étude et traités par Simponi 50 mg.

#### *Rectocolite hémorragique*

L'efficacité de Simponi a été évaluée lors de deux études cliniques randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo, réalisées chez des patients adultes.

L'étude d'induction (PURSUIT-Induction) a évalué des patients atteints de rectocolite hémorragique active, modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 ; sous-score endoscopique  $\geq 2$ ), qui n'ont pas répondu de manière adéquate, ou ont mal toléré un traitement conventionnel ou qui sont cortico-dépendants. Dans la partie de l'étude dédiée à la confirmation de dose, 761 patients ont été randomisés pour recevoir soit 400 mg de Simponi SC à la semaine 0 et 200 mg à la semaine 2, soit 200 mg de Simponi SC à la semaine 0 et 100 mg à la semaine 2, ou un placebo SC aux semaines 0 et 2. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs par voie orale étaient autorisées. L'efficacité de Simponi a été évaluée dans cette étude jusqu'à la semaine 6.

Les résultats de l'étude d'entretien (PURSUIT-Maintenance) sont basés sur l'évaluation de 456 patients qui ont obtenu une réponse clinique après le traitement d'induction par Simponi. Les patients ont été randomisés pour recevoir Simponi 50 mg, Simponi 100 mg ou un placebo administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés oraux, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées. Les doses de corticoïdes devaient être diminuées au début de l'étude d'entretien. L'efficacité de Simponi a été évaluée dans cette étude jusqu'à la semaine 54.

**Tableau 7**

**Principaux résultats d'efficacité des études PURSUIT - Induction et PURSUIT - Maintenance**

<b>PURSUIT-Induction</b>			
	<b>Placebo</b> N = 251	<b>Simponi 200/100 mg</b> N = 253	
<b>Pourcentage de patients</b>			
Patients en réponse clinique à la semaine 6 <sup>a</sup>	30 %	51 %**	
Patients en rémission clinique à la semaine 6 <sup>b</sup>	6 %	18 %**	
Patients avec une cicatrisation des muqueuses à la semaine 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>Pourcentage de patients</b>			
Maintien de la réponse (patients en réponse clinique jusqu'à la semaine 54) <sup>e</sup>	31 %	47 %*	50 %**
Rémission maintenue (patients en rémission clinique à la semaine 30 et à la semaine 54) <sup>f</sup>	16 %	23 % <sup>g</sup>	28 %*

---

N = nombre de patients

\*\*  $p \leq 0,001$

\*  $p \leq 0,01$

<sup>a</sup> Définie comme une diminution du score Mayo  $\geq 30\%$  et  $\geq 3$  points par rapport au score initial, accompagnée d'une diminution du sous-score de saignement rectal  $\geq 1$  ou un sous-score de saignement rectal de 0 ou de 1.

<sup>b</sup> Définie comme un score Mayo  $\leq 2$  points, avec aucun sous-score individuel  $> 1$

<sup>c</sup> Définie par un sous-score endoscopique du score Mayo de 0 ou de 1.

<sup>d</sup> Induction par Simponi uniquement.

<sup>e</sup> L'activité de la RCH a été évaluée chez les patients par un score Mayo partiel toutes les 4 semaines (la perte de la réponse a été confirmée par endoscopie). Par conséquent, un patient ayant maintenu la réponse jusqu'à la semaine 54 était en réponse clinique continue lors de chaque évaluation.

<sup>f</sup> Un patient devait être en rémission aux semaines 30 et 54 (sans signe d'une diminution de la réponse à aucun moment jusqu'à la semaine 54) pour obtenir une rémission durable.

<sup>g</sup> Chez les patients pesant moins de 80 kg, la proportion de patients ayant montré une rémission clinique était plus importante avec un traitement d'entretien à 50 mg par rapport à ceux ayant reçu le placebo.

Une cicatrisation maintenue des muqueuses (patients avec une cicatrisation des muqueuses à la semaine 30 et à la semaine 54) a été montrée chez plus de patients traités par Simponi dans le groupe 50 mg (42 %, valeur nominale de  $p < 0,05$ ) et dans le groupe 100 mg (42 %,  $p < 0,005$ ) par rapport aux patients du groupe placebo (27 %).

Parmi les 54 % de patients (247/456) qui ont reçu un traitement concomitant par corticoïdes au début de l'étude PURSUIT-Maintenance, la proportion de patients qui ont maintenu une réponse clinique jusqu'à la semaine 54 et qui ne recevaient plus de traitement concomitant par corticoïdes à la semaine 54 a été plus importante dans le groupe 50 mg (38 %, 30/78) et dans le groupe 100 mg (30 %, 25/82) par rapport au groupe placebo (21 %, 18/87). La proportion de patients chez qui les corticoïdes ont été supprimés à la semaine 54 a été plus importante dans le groupe 50 mg (41 %, 32/78) et dans le groupe 100 mg (33 %, 27/82) par rapport au groupe placebo (22 %, 19/87).

A la semaine 6, Simponi avait amélioré de manière significative la qualité de vie mesurée par la variation par rapport à l'inclusion à l'aide d'un outil de mesure spécifique à la maladie, l'IBDQ (questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin). Parmi les patients ayant reçu un traitement d'entretien par Simponi, l'amélioration de la qualité de vie mesurée par l'IBDQ a été maintenue jusqu'à la semaine 54.

### Immunogénicité

Au cours des études de phase III dans la PR, le RP et la SA jusqu'à la semaine 52, des anticorps anti-golimumab ont été détectés par la méthode de dosage immunoenzymatique (EIA) chez 5 % (105/2 115) des patients traités par golimumab et, pour ceux testés, presque tous les anticorps étaient neutralisants *in vitro*. Des taux comparables ont été constatés pour les indications rhumatologiques. Il résulte de l'association du MTX au traitement une proportion moindre de patients présentant des anticorps anti-golimumab par rapport aux patients recevant du golimumab sans MTX (environ 3 % [41/1 262] versus 8 % [64/853], respectivement).

Dans la SpA axiale NR, les anticorps anti-golimumab ont été détectés chez 4 % (4/93) des patients traités par golimumab jusqu'à la semaine 16 par la méthode EIA.

Dans les études de phase II et III dans la RCH jusqu'à la semaine 54, des anticorps anti-golimumab ont été détectés par la méthode EIA chez 3 % (26/946) des patients traités par golimumab. Soixante-huit pour cent (21/31) des patients positifs aux anticorps avaient des anticorps neutralisants *in vitro*. Il résulte de l'association avec des immunomodulateurs (azathioprine, 6 mercaptopurine et MTX) une proportion moindre de patients présentant des anticorps anti-golimumab par rapport aux patients recevant du golimumab sans immunomodulateurs (1 % [4/308] contre 3 % [22/638], respectivement).

Une méthode spécifique de dosage immunoenzymatique (EIA) a été utilisée dans l'étude sur l'AJIp pour la détection des anticorps anti-golimumab. En raison d'une sensibilité élevée et d'une amélioration de la spécificité au médicament, une incidence plus importante de détection des anticorps anti-golimumab était attendue avec la méthode spécifique EIA par rapport à la méthode EIA. Dans l'étude de phase III sur l'AJIp, les anticorps anti-golimumab ont été détectés jusqu'à la semaine 48

avec la méthode spécifique EIA chez 40% (69/172) des enfants traités par golimumab dont la majorité avait un titre inférieur à 1/1000. Un effet sur les concentrations de golimumab sériques a été observé à des titres > 1/100 alors qu'un effet sur l'efficacité n'a pas été observé jusqu'à des titres > 1/1000, bien que le nombre d'enfants ayant des titres > 1/1000 étaient faibles (N = 8). Parmi les enfants qui ont été testés positifs aux anticorps anti-golimumab, 39% (25/69) ont eu des anticorps neutralisants. L'incidence plus élevée d'anticorps avec la méthode spécifique EIA, n'a pas eu d'impact apparent sur les concentrations du médicament, l'efficacité et la tolérance et ne représente donc aucun nouveau signal de sécurité, les titres d'anticorps étant principalement faibles.

La présence d'anticorps anti-golimumab peut augmenter le risque de réactions au site d'injection, cependant, le faible nombre de patients positifs aux anticorps anti-golimumab limite la capacité à tirer des conclusions définitives concernant la relation entre les anticorps anti-golimumab et l'efficacité clinique ou la tolérance (voir rubrique 4.4).

Étant donné que les analyses d'immunogénicité sont spécifiques du produit et du test utilisé, la comparaison des taux d'anticorps avec ceux issus d'autres produits est inappropriée.

### Population pédiatrique

#### *Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire*

La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées lors d'une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, (GO-KIDS) chez 173 enfants (âgés de 2 à 17 ans) atteints d'AJIp active avec au moins 5 articulations actives et présentant une réponse inadéquate au MTX. Les enfants atteints d'une AJI d'évolution polyarticulaire (polyarthrite avec facteur rhumatoïde positif ou négatif, oligoarthritis étendue, arthrite psoriasique juvénile ou AJI systémique sans symptômes systémiques en cours) ont été inclus dans l'étude. La valeur médiane du nombre d'articulations actives était de 12, et la CRP médiane était de 0,17 mg/dL à l'inclusion.

La 1<sup>ère</sup> partie de l'étude consistait en une phase ouverte de 16 semaines qui incluait 173 enfants ayant reçu Simponi à 30 mg/m<sup>2</sup> (maximum 50 mg) par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et du MTX. Les 154 enfants ayant obtenu une réponse ACR Ped 30 à la semaine 16 sont entrés dans la 2<sup>ème</sup> partie de l'étude, la phase randomisée de retrait, et ont reçu Simponi à 30 mg/m<sup>2</sup> (maximum 50 mg) + MTX ou un placebo + MTX toutes les 4 semaines. Après une poussée de la maladie, les enfants ont reçu Simponi à 30 mg/m<sup>2</sup> (maximum 50 mg) + MTX. À la semaine 48, les enfants entrent dans la phase d'extension à long terme.

Les enfants de cette étude ont démontré une réponse ACR Ped 30, 50, 70, et 90 dès la semaine 4.

À la semaine 16, 87% des enfants étaient répondeurs ACR Ped 30 et 79%, 66% et 36% des enfants respectivement étaient répondeurs ACR Ped 50, ACR Ped 70 et ACR Ped 90. À la semaine 16, 34% des enfants avaient une maladie inactive définie par la présence de tous les éléments suivants: pas d'articulations présentant une arthrite active; pas de fièvre, éruption cutanée, sérosité, splénomégalie, hépatomégalie, ou lymphadénopathie généralisée attribuable à l'AJI; uvéite non active; VS normal (< 20 mm/heure), ou CRP (< 1,0 mg/dL) ; évaluation globale de la maladie par le médecin (≤ 5 mm sur l'EVA) ; la durée de la raideur matinale < 15 minutes.

À la semaine 16, toutes les composantes ACR Ped ont démontré une amélioration cliniquement pertinente par rapport à l'inclusion (Voir le tableau 8).

**Tableau 8**  
**Amélioration clinique par rapport à l'inclusion des composantes de l'ACR Ped à la semaine 16<sup>a</sup>**

	<b>Pourcentage médian d'amélioration</b>
	<b>Simponi 30 mg/m<sup>2</sup></b> <b>n<sup>b</sup> = 173</b>
Évaluation globale de la maladie par le médecin (EVA <sup>c</sup> 0-10 cm)	88 %

Évaluation globale du bien-être par les patients/parents (EVA 0-10 cm)	67 %
Nombre d'articulations actives	92 %
Nombre d'articulations avec une limitation de la mobilité	80 %
Fonction physique évaluée par CHAQ <sup>d</sup>	50 %
VS (mm/h) <sup>e</sup>	33 %

<sup>a</sup> base de référence = semaine 0

<sup>b</sup> « n » reflète les patients inclus

<sup>c</sup> EVA: échelle visuelle analogique

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

<sup>e</sup> VS (mm/h): vitesse de sédimentation (millimètres par heure)

Le critère principal, la proportion d'enfants répondeurs ACR Ped 30 à la semaine 16 et qui n'ont pas présenté une poussée de la maladie entre la semaine 16 et la semaine 48, n'a pas été atteint. La majorité des enfants n'a pas présenté de poussée entre la semaine 16 et la semaine 48 (59% dans le groupe Simponi + MTX et 53% dans le groupe placebo + MTX, respectivement ;  $p = 0,41$ ).

Des analyses pré-spécifiées du critère principal dans les sous-groupes caractérisés par rapport aux valeurs initiales de CRP ( $\geq 1$  mg/dL vs  $< 1$  mg/dL) ont démontré un taux de poussées plus élevés parmi les patients avec une CRP  $\geq 1$  mg/dL (87% vs 40%  $p = 0.0068$ ) chez les patients traités par placebo + MTX par rapport aux patients traités par golimumab + MTX.

À la semaine 48, respectivement 53% et 55% des enfants dans le groupe Simponi + MTX et dans le groupe placebo + MTX, étaient répondeurs ACR Ped 30 et 40% et 28% d'enfants dans le groupe Simponi + MTX et dans le groupe placebo + MTX, ont développés une maladie inactive.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Simponi dans la population pédiatrique dans la rectocolite hémorragique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### *Absorption*

À la suite d'une administration unique par voie sous-cutanée de golimumab à des sujets sains ou des patients atteints de PR, le délai médian pour atteindre les concentrations sériques maximum ( $T_{max}$ ) variait de 2 à 6 jours. Une injection sous-cutanée de 50 mg de golimumab à des sujets sains a permis d'obtenir une concentration sérique maximum moyenne ( $C_{max}$ )  $\pm$  écart-type de  $3,1 \pm 1,4$   $\mu\text{g/mL}$ .

À la suite d'une injection unique sous-cutanée de 100 mg, l'absorption de golimumab était comparable dans la partie haute du bras, l'abdomen et les cuisses, avec une biodisponibilité absolue moyenne de 51 %. Étant donné que le golimumab a présenté un PK quasi-proportionnel à la dose suite à une administration par voie sous-cutanée, la biodisponibilité absolue d'une dose de golimumab 50 mg ou 200 mg devrait être comparable.

### *Distribution*

À la suite d'une administration unique intraveineuse, le volume moyen de distribution était  $115 \pm 19$  mL/kg.

### *Élimination*

La clairance systémique du golimumab était estimée à  $6,9 \pm 2,0$  mL/jour/kg. La demi-vie terminale était estimée à environ  $12 \pm 3$  jours chez des sujets sains et des valeurs comparables ont été observées chez des patients atteints de PR, de RP, de SA ou de RCH.

Lorsque 50 mg de golimumab est administré par voie sous-cutanée à des patients atteints de PR, de RP ou de SA toutes les 4 semaines, les concentrations sériques atteignent un état d'équilibre à la semaine 12. L'association du MTX à 50 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines a permis d'obtenir une moyenne des concentrations sériques résiduelles stables ( $\pm$  écart-type)

d'environ  $0,6 \pm 0,4$  µg/mL chez des patients atteints de PR active malgré un traitement par MTX, et environ  $0,5 \pm 0,4$  µg/mL chez des patients atteints de RP actif et environ  $0,8 \pm 0,4$  µg/mL chez des patients atteints de SA. Une moyenne des concentrations sériques résiduelles stables de golimumab chez les patients atteints de SpA axiale NR étaient similaires à celles observées chez les patients avec une SA après une administration sous-cutanée de 50 mg de golimumab toutes les 4 semaines.

Les patients atteints de PR, de RP ou de SA n'ayant pas reçu de MTX de manière concomitante ont obtenu des concentrations résiduelles stables de golimumab environ 30 % inférieures à celles des patients ayant reçu golimumab avec du MTX. Chez un nombre limité de patients atteints de PR traités par golimumab sous-cutané sur une période de 6 mois, l'utilisation concomitante du MTX a réduit la clairance apparente du golimumab d'approximativement 36 %. Toutefois, l'analyse pharmacocinétique de population a révélé que l'utilisation concomitante d'AINS, de corticostéroïdes oraux ou de sulfasalazine n'a pas influencé la clairance apparente du golimumab.

Après l'administration de doses d'induction de 200 mg et 100 mg de golimumab respectivement aux semaines 0 et 2 et de doses d'entretien de 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines à des patients atteints de RCH, les concentrations sériques du golimumab atteignent un état d'équilibre approximativement 14 semaines après le début du traitement. Le traitement par 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant la période d'entretien a permis d'obtenir des concentrations sériques moyennes résiduelles stables, respectivement d'environ  $0,9 \pm 0,5$  µg/mL et  $1,8 \pm 1,1$  µg/mL.

Chez les patients atteints de RCH traités par 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs n'a pas eu d'effet substantiel sur le niveau des concentrations résiduelles stables du golimumab.

Les patients ayant développé des anticorps anti-golimumab présentaient généralement de faibles concentrations sériques résiduelles stables de golimumab (voir rubrique 5.1).

#### *Linéarité*

Le golimumab a permis d'obtenir des données pharmacocinétiques quasi-proportionnelles à la dose chez les patients atteints de PR avec des dosages allant de 0,1 à 10,0 mg/kg à la suite d'une dose unique administrée par voie intraveineuse. Après une dose unique administrée par voie SC chez des sujets sains, des doses pharmacocinétiques approximativement proportionnelles ont été observées avec des dosages de 50 mg à 400 mg.

#### *Effet du poids sur la pharmacocinétique*

Il y avait une tendance à une augmentation de la clairance apparente du golimumab corrélée à l'augmentation du poids (voir rubrique 4.2).

#### *Population pédiatrique*

Les données pharmacocinétiques du golimumab ont été déterminées chez 173 enfants atteints d'une AJIp, âgés de 2 à 17 ans. Dans l'étude chez les enfants atteints d'AJIp, les enfants qui ont reçu du golimumab à 30 mg/m<sup>2</sup> (maximum 50 mg) par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, avaient une médiane des concentrations résiduelles stable du golimumab qui étaient similaires entre les différents groupes d'âge, et qui étaient également similaires ou légèrement supérieur par rapport aux adultes atteints de PR qui ont reçu 50 mg de golimumab toutes les 4 semaines.

La modélisation et la simulation pharmacocinétique/pharmacodynamique dans la population chez les enfants atteints d'AJIp ont confirmé la relation entre l'exposition à du golimumab sérique et l'efficacité clinique, cela soutient le fait que la posologie du golimumab à 50 mg toutes les 4 semaines chez les enfants d'au moins 40 kg avec une AJIp permet d'obtenir des expositions similaires à ceux révélés efficaces chez l'adulte.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude sur la mutagénicité, la fertilité chez l'animal ni sur la cancérogenèse à long-terme n'a été réalisée avec le golimumab.

Dans une étude sur la fertilité et la fonction reproductive en général chez la souris, l'utilisation d'un anticorps analogue qui inhibe de manière sélective l'activité fonctionnelle du TNF $\alpha$  de la souris, le nombre de souris gestantes avait été réduit. On ne sait pas encore si ce résultat était dû à des effets sur les mâles et/ou les femelles. Dans une étude de toxicité pour le développement menée sur des souris après l'administration du même anticorps analogue et chez des singes cynomolgus prenant du golimumab, aucun signe de toxicité maternelle, embryotoxicité ou tératogénicité n'a été décelé.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Sorbitol (E420)  
L-histidine  
Chlorhydrate d'histidine monohydraté  
Polysorbate 80  
Eau pour préparation injectable.

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

18 mois

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).  
Ne pas congeler.  
Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

0,5 mL de solution en seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille attachée (inox) et un protège aiguille (caoutchouc contenant du latex) en stylo prérempli. Simponi est disponible en boîtes contenant 1 stylo prérempli et en conditionnement multiple contenant 3 (3 boîtes de 1) stylos préremplis.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Simponi est fourni sous forme de stylo prérempli à usage unique appelé SmartJect. Chaque boîte de Simponi est fournie avec la notice d'utilisation qui décrit de façon complète le mode d'emploi du stylo. Après avoir retiré le stylo prérempli du réfrigérateur, il doit être maintenu à température ambiante pendant 30 minutes avant l'injection de Simponi. Le stylo ne doit pas être secoué.

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune et peut contenir quelques petites particules de protéine translucides ou blanches. Cet aspect n'est pas inhabituel pour les solutions contenant des protéines. Simponi ne doit pas être utilisé si la solution jaunit, est trouble ou si elle contient des particules étrangères visibles.

La notice située dans l'emballage contient toutes les instructions de préparation et d'administration de Simponi en stylo prérempli.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/546/001 1 stylo prérempli  
EU/1/09/546/002 3 stylos préremplis

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 1 octobre 2009  
Date de dernier renouvellement : 19 Juin 2014

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Simponi 50 mg, solution injectable en seringue préremplie.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie de 0,5 mL contient 50 mg de golimumab\*.

\* Anticorps monoclonal humain de type IgG1κ produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire :

Chaque seringue préremplie contient 20,5 mg de sorbitol par dose de 50 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie (injection).

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde (PR)

Simponi, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX.

Il a été démontré que Simponi, en association avec le MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.

Arthrite juvénile idiopathique

*Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)*

Simponi, en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un précédent traitement par le MTX.

Rhumatisme psoriasique (RP)

Simponi, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement par DMARD a été inadéquate. Il a été démontré que Simponi ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (voir rubrique 5.1) et améliore la fonction physique.

Spondyloarthrite axiale

*Spondylarthrite ankylosante (SA)*

Simponi est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

### *Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR)*

Simponi est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

### Rectocolite hémorragique (RCH)

Simponi est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Simponi doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique ou de la rectocolite hémorragique. Les patients traités par Simponi devront recevoir la carte de signalement Patient.

### Posologie

#### *Polyarthrite rhumatoïde*

Simponi 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.

Simponi doit être administré de manière concomitante avec le MTX.

#### *Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante ou spondyloarthrite axiale non radiographique*

Simponi 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 3 à 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période.

#### Patients dont le poids corporel est supérieur à 100 kg

Pour toutes les indications ci-dessus, chez les patients ayant une PR, un RP, une SA ou une SpA axiale NR avec un poids corporel de plus de 100 kg qui n'obtiennent pas de réponse clinique satisfaisante après 3 ou 4 doses, une augmentation de la dose de golimumab à 100 mg une fois par mois peut être envisagée, en tenant compte du risque accru de certains effets indésirables graves survenant avec une dose de 100 mg par rapport à 50 mg (voir rubrique 4.8). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré après 3 à 4 doses supplémentaires de 100 mg.

#### *Rectocolite hémorragique*

##### Patients pesant moins de 80 kg

Simponi est administré à la dose initiale de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2, puis par la suite 50 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1).

##### Patients pesant 80 kg ou plus

Simponi est administré à la dose initiale de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2, puis par la suite 100 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1).

Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période.

#### En cas d'oubli d'une prise de Simponi

Si un patient oublie une injection de Simponi le jour prévu, elle doit être effectuée dès que le patient s'en souvient. Les patients doivent recevoir comme instruction de ne pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée.

La dose suivante devra être administrée d'après le principe suivant :

- si la dose est administrée avec moins de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier initial.
- si la dose est administrée avec plus de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et un nouveau calendrier devra être établi à partir de la date de cette injection.

#### Populations particulières

##### *Sujets âgés (≥ 65 ans)*

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés.

##### *Insuffisance rénale et hépatique*

Simponi n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation de doses ne peut être faite.

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Simponi chez les patients âgés de moins de 18 ans pour tout autre indication que l'AJIp n'ont pas été établies.

##### *Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire*

Simponi 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois, chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 3 à 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les enfants pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période.

#### Mode d'administration

Simponi est destiné à un usage sous-cutané. Après avoir été formés de manière appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter eux-mêmes Simponi si leur médecin considère que cela est approprié, avec un suivi médical si nécessaire. Les patients doivent recevoir comme instruction d'injecter la quantité totale de Simponi selon les instructions complètes d'administration fournies dans la notice. Si plusieurs injections sont nécessaires, les injections doivent être administrées à différents endroits du corps.

Pour les instructions d'administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Tuberculose (TB) active ou autres infections sévères, telles que sepsis, et infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA) (voir rubrique 4.4).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Infections

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive au regard des infections y compris la tuberculose avant, pendant et après le traitement par Simponi. L'élimination du golimumab pouvant prendre jusqu'à 5 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période. Simponi ne doit pas être ré-administré si le patient développe une infection grave ou un sepsis (voir rubrique 4.3).

Simponi ne doit pas être administré à des patients atteints d'une infection active cliniquement importante. Des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation de Simponi est envisagée chez des patients présentant une infection chronique ou des antécédents d'infection récurrente. Les patients doivent être avertis du risque infectieux et éviter l'exposition à tout facteur de risque potentiel d'infection.

Les patients traités par anti-TNF présentent un risque plus important de développer une infection grave.

Des infections bactériennes (notamment sepsis et pneumonie), mycobactériennes (notamment TB), fongiques invasives ou opportunistes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées chez des patients traités par Simponi. Certaines de ces infections graves ont été observées chez des patients sous traitement immunosuppresseur concomitant, ce qui, en plus de leur maladie sous-jacente, pourrait les prédisposer aux infections. Les patients qui développent une nouvelle infection au cours d'un traitement par Simponi doivent être étroitement surveillés et bénéficier d'une évaluation diagnostique complète. L'administration de Simponi doit être arrêtée si un patient développe une nouvelle infection grave ou un sepsis, et un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être initié jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

Pour les patients ayant séjourné ou voyagé dans des régions endémiques pour les infections fongiques invasives telles que histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose, le rapport bénéfice/risque du traitement par Simponi doit être soigneusement pris en compte avant l'initiation du traitement. Chez les patients à risque traités par Simponi, une infection fongique invasive doit être suspectée s'ils développent une maladie systémique grave. Le diagnostic et la mise en place d'un traitement antifongique empirique chez ces patients doivent être effectués en accord avec un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints d'infections fongiques invasives, si possible.

##### *Tuberculose*

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Simponi. On a pu constater que dans la majorité des cas, la tuberculose était de type extrapulmonaire, localisée ou disséminée.

Avant l'instauration du traitement par Simponi, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche de tuberculose active ou inactive (« latente »). Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé précisant les antécédents personnels de tuberculose ou d'éventuels contacts antérieurs avec un patient atteint de tuberculose et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests appropriés, tels que l'intradermo-réaction ou l'analyse de sang et une radiographie thoracique, doivent être réalisés chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de consigner les dates de ces examens sur la carte de signalement patient. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermo-réaction peut s'avérer faussement négative, surtout chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Simponi ne doit pas être initié (voir rubrique 4.3).

En cas de suspicion de tuberculose latente, il est conseillé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose. Dans tous les cas décrits ci-dessous, le rapport bénéfice/risque du traitement par Simponi doit être soigneusement pris en compte.

Si une tuberculose inactive (« latente ») est diagnostiquée, un traitement antituberculeux adapté à une tuberculose latente doit être démarré avant d'instaurer un traitement par Simponi et ce, conformément aux recommandations locales.

Chez les patients présentant des facteurs de risque multiples ou significatifs de tuberculose, et présentant un résultat négatif au test de dépistage d'une tuberculose latente, un traitement antituberculeux doit être envisagé avant d'initier un traitement par Simponi. La prise d'un traitement antituberculeux doit également être envisagée avant d'instaurer un traitement par Simponi chez des patients présentant des antécédents de tuberculose latente ou active pour qui le bon déroulement du traitement ne peut pas être confirmé.

Des cas de tuberculose active ont été rapportés chez des patients traités par Simponi pendant et après le traitement de la tuberculose latente. Les patients traités par Simponi doivent être surveillés étroitement pour déceler des signes et des symptômes de tuberculose active, y compris les patients présentant un résultat négatif au test de dépistage d'une tuberculose latente, les patients qui suivent un traitement pour une tuberculose latente, ou les patients ayant été précédemment traités pour une infection tuberculeuse.

Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes/symptômes évoquant une tuberculose (par exemple, toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par Simponi.

#### Réactivation du virus de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B est survenue chez des patients porteurs chroniques de ce virus (c'est-à-dire, positifs pour l'antigène de surface) qui ont reçu un anti-TNF, y compris Simponi. Pour certains de ces cas, l'évolution a été fatale.

La recherche d'une infection par VHB doit être effectuée avant d'initier un traitement par Simponi. Pour les patients dont le test d'infection au VHB est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B.

Il faut surveiller étroitement les patients porteurs de VHB nécessitant un traitement par Simponi pour déceler les signes ou symptômes révélateurs d'une infection active de VHB tout au long du traitement par Simponi et plusieurs mois après la fin de celui-ci. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral conjointement avec un anti-TNF n'est disponible afin de prévenir une réactivation du VHB. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, le traitement par Simponi doit être interrompu et un traitement antiviral efficace avec un traitement complémentaire approprié, doit être instauré.

#### Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Le rôle potentiel d'un traitement anti-TNF dans le développement des tumeurs malignes est inconnu. Au vu des connaissances actuelles, on ne peut exclure le risque de développer des lymphomes, une leucémie ou d'autres tumeurs malignes chez des patients traités par anti-TNF. Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement par anti-TNF chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

#### *Tumeur maligne pédiatrique*

Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par des agents anti-TNF (initiation du traitement  $\leq$  18 ans). Environ la moitié des cas étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

### *Lymphome et leucémie*

Dans les phases contrôlées des études cliniques menées avec tous les anti-TNF, y compris Simponi, le nombre de cas de lymphomes observés était plus important chez les patients recevant un traitement anti-TNF que chez les patients du groupe contrôle. Au cours des études cliniques de Simponi de phase IIb et de phase III dans la PR, le RP et la SA, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par Simponi était plus élevée que celle attendue dans la population générale. Des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par Simponi. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de longue date, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'évaluation du risque.

Depuis la commercialisation de Simponi, de rares cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par d'autres anti-TNF (voir rubrique 4.8). Ce type de lymphome T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très agressive et une issue habituellement fatale. La majorité des cas sont survenus chez des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin qui recevaient presque tous un traitement concomitant par l'azathioprine (AZA) ou par la 6-mercaptopurine (6-MP) pour une maladie inflammatoire de l'intestin. Le risque potentiel de l'association de l'AZA ou 6-MP et de Simponi doit être soigneusement évalué. Le risque de développer un lymphome T hépatosplénique chez les patients traités par des anti-TNF ne peut pas être exclu.

### *Tumeurs malignes autres que le lymphome*

Dans les phases contrôlées des études cliniques de Simponi de phase IIb et de phase III dans le traitement de la PR, du RP, de la SA et de la RCH, l'incidence des tumeurs malignes autres que le lymphome (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable dans le groupe Simponi et le groupe contrôle.

### *Dysplasie/carcinome colique*

L'influence du traitement par golimumab sur le risque de développement d'une dysplasie ou d'un cancer du côlon n'est pas connue. Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant un risque accru de développer une dysplasie ou un carcinome colique (par exemple, les patients avec une rectocolite hémorragique de longue date ou une cholangite sclérosante primitive), ou ayant des antécédents de dysplasie ou de carcinome colique doivent être dépistés régulièrement pour dysplasie avant la mise sous traitement et au cours de l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit comprendre une coloscopie et des biopsies conformément aux recommandations locales. Chez les patients traités par Simponi avec une dysplasie récemment diagnostiquée, les risques et bénéfices doivent être soigneusement évalués pour chaque patient afin d'envisager individuellement l'arrêt ou la poursuite du traitement.

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation de Simponi chez des patients atteints d'asthme sévère persistant, plus de tumeurs malignes ont été rapportées chez les patients traités par Simponi que chez les patients du groupe contrôle (voir rubrique 4.8). La signification de ce résultat est inconnue.

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation d'un autre agent anti-TNF, l'infliximab, chez des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère, plus de tumeurs malignes ont été observées, principalement dans les poumons ou la tête et le cou, chez les patients traités par infliximab que chez les patients du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important. Ainsi, des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement anti-TNF chez des patients atteints de BPCO ainsi que chez des patients présentant un risque accru de tumeur du fait d'un tabagisme important.

### *Cancers cutanés*

Des mélanomes ont été rapportés chez des patients traités par des agents anti-TNF, dont Simponi. Des carcinomes à cellules de Merkel ont été rapportés chez des patients traités par d'autres agents anti-TNF (voir rubrique 4.8). Des examens périodiques de la peau sont recommandés, en particulier chez les patients qui ont des facteurs de risque de cancer cutané.

### Insuffisance cardiaque congestive (ICC)

Des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et de nouvelle survenue d'ICC ont été rapportés avec les anti-TNF, y compris Simponi. Pour certains de ces cas, l'évolution a été fatale. Lors d'une étude clinique sur un autre anti-TNF, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité due à l'ICC ont été observées. Simponi n'a pas été étudié chez des patients atteints d'ICC. Simponi doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). Les patients doivent être étroitement surveillés et Simponi doit être interrompu chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.3).

### Atteintes neurologiques

L'utilisation d'anti-TNF, y compris Simponi, a été associée à des cas d'exacerbation ou d'apparition de nouveaux symptômes cliniques et/ou de signes radiographiques de troubles démyélinisants du système nerveux central, y compris la sclérose en plaques et les troubles démyélinisants périphériques. Chez les patients atteints de troubles démyélinisants pré-existants ou récents, le rapport bénéfice/risque d'un traitement anti-TNF doit être pris en compte avant d'initier un traitement par Simponi.

L'arrêt de Simponi devra être envisagé si ces troubles se produisent (voir rubrique 4.8).

### Chirurgie

Il n'existe que peu de données de tolérance d'un traitement par Simponi chez des patients qui ont subi une intervention chirurgicale, y compris une arthroplastie. Il faut tenir compte de la longue demi-vie de Simponi si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient dont l'état requiert une intervention chirurgicale au cours d'un traitement par Simponi doit être étroitement surveillé afin de détecter toute infection, et les mesures appropriées doivent être prises.

### Immunosuppression

Il est possible que les anti-TNF, y compris Simponi, affectent les défenses immunitaires du patient à l'encontre des infections et des tumeurs malignes d'autant que le TNF est un médiateur de l'inflammation et qu'il module la réponse immunitaire cellulaire.

### Réactions auto-immunes

La déficience relative en TNF-alpha due au traitement anti-TNF peut déclencher une réaction auto-immune. Si un patient développe des symptômes évocateurs d'un syndrome type lupus à la suite d'un traitement par Simponi et qu'il présente des anticorps anti-ADN double brin, le traitement par Simponi doit alors être interrompu (voir rubrique 4.8).

### Réactions hématologiques

Depuis leur commercialisation, des cas de pancytopenie, leucopénie, neutropénie, anémie aplasique et thrombocytopénie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Des cytopénies, y compris une pancytopenie, ont rarement été rapportées avec Simponi dans les études cliniques. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis médical s'ils présentent des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins (tels que fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur). L'arrêt de Simponi devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies hématologiques significatives seront confirmées.

### Administration concomitante d'anti-TNF et d'anakinra

Des infections graves et une neutropénie ont été observées dans des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra et d'un autre anti-TNF, l'étaanercept, sans bénéfice clinique supplémentaire. En raison de la nature des effets indésirables observés avec cette combinaison thérapeutique, des effets néfastes similaires peuvent également résulter de l'association d'anakinra et d'autres anti-TNF. L'association de Simponi et d'anakinra n'est pas recommandée.

### Administration concomitante d'anti-TNF et d'abatacept

Dans des études cliniques, l'administration concomitante d'anti-TNF et d'abatacept a été associée à une augmentation du risque d'infections y compris d'infections sévères comparativement aux

anti-TNF utilisés seuls, sans augmentation du bénéfice clinique. L'association de Simponi et d'abatacept n'est pas recommandée.

#### Administration concomitante avec d'autres biothérapies

Les informations sont insuffisantes concernant l'utilisation concomitante de Simponi avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que Simponi. L'administration concomitante de Simponi avec ces biothérapies n'est pas recommandée en raison de l'augmentation possible du risque d'infections, et d'autres interactions pharmacologiques potentielles.

#### Changement de traitements de fond (DMARD) biologiques

Des précautions doivent être prises lors du changement d'un agent biologique par un autre, et les patients doivent rester sous surveillance puisque le risque d'effets indésirables dont les infections peut être augmenté.

#### Vaccination / Agents infectieux thérapeutiques

Les patients traités par Simponi pourront être vaccinés de manière concomitante, sauf en cas de vaccins vivants (voir rubriques 4.5 et 4.6). Chez les patients recevant un traitement par anti-TNF, des données limitées sont disponibles sur la réponse à la vaccination avec des vaccins vivants ou sur la transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants. L'utilisation de vaccins vivants peut entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées.

D'autres utilisations d'agents infectieux thérapeutiques tels que des bactéries vivantes atténuées (par exemple, l'instillation vésicale de BCG pour le traitement d'un cancer) pourraient entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. Il est recommandé de ne pas administrer d'agents infectieux thérapeutiques de façon concomitante avec Simponi.

#### Réactions allergiques

Depuis la commercialisation, des réactions graves d'hypersensibilité systémique (y compris réaction anaphylactique) ont été rapportées suite à l'administration de Simponi. Certaines de ces réactions sont survenues après la première administration de Simponi. Si une réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves surviennent, l'administration de Simponi doit être interrompue immédiatement et un traitement adapté doit être initié.

#### *Hypersensibilité au latex*

Le protège aiguille de la seringue préremplie est fabriqué à partir de caoutchouc naturel contenant du latex, ce qui peut provoquer des réactions allergiques chez des personnes allergiques au latex.

#### Populations particulières

##### *Sujets âgés (≥ 65 ans)*

Au cours des études de phase III dans le traitement de la PR, du RP, de la SA et de la RCH, aucune différence globale n'a été observée concernant les effets indésirables (EI), les effets indésirables graves (EIG) et les infections graves chez des sujets âgés de 65 ans ou plus traités par Simponi par rapport aux patients plus jeunes. Toutefois, des précautions et une attention particulière à l'égard de la survenue d'infections doivent être prises lors du traitement des sujets âgés. Il n'y avait pas de patients âgés de 45 ans et plus dans l'étude SpA axiale NR.

##### *Insuffisance rénale et hépatique*

Aucune étude spécifique de Simponi n'a été menée sur des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Simponi doit être utilisé avec précaution chez des sujets atteints de troubles de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2).

##### *Population pédiatrique*

###### *Vaccinations*

Si possible, il est recommandé qu'avant d'initier un traitement par Simponi, les enfants aient leurs vaccinations à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur.

### Excipients

Simponi contient du sorbitol (E420). Les patients souffrant de pathologies héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre Simponi.

### Risque potentiel d'erreurs médicamenteuses

Simponi est enregistré aux dosages de 50 mg et de 100 mg pour une administration sous-cutanée. Il est important que le bon dosage soit utilisé afin d'administrer la dose correcte, comme indiqué dans la rubrique posologie (voir rubrique 4.2). Des précautions doivent être prises pour administrer le bon dosage afin de s'assurer que les patients ne sont pas sous-dosés ou surdosés.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

### Administration concomitante avec d'autres biothérapies

L'association de Simponi avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que Simponi, dont l'anakinra et l'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

### Vaccins vivants / autres agents infectieux thérapeutiques

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec Simponi (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Les agents infectieux thérapeutiques ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec Simponi (voir rubrique 4.4).

### Méthotrexate

Bien que l'administration concomitante de MTX permette d'obtenir des concentrations résiduelles stabilisées supérieures de Simponi chez les patients atteints de PR, RP ou de SA, les données ne suggèrent pas la nécessité d'ajuster ni la dose de Simponi, ni celle du MTX (voir rubrique 5.2).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par golimumab.

### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du golimumab chez la femme enceinte. En raison de l'inhibition du TNF, le golimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. Des études réalisées sur l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). L'utilisation du golimumab chez la femme enceinte n'est pas recommandée ; le golimumab doit être donné à une femme enceinte uniquement en cas de réelle nécessité.

Le golimumab traverse la barrière placentaire. Des anticorps ont été détectés jusqu'à 6 mois dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par un anticorps monoclonal anti-TNF au cours de la grossesse. Par conséquent, ces nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infections. Il n'est pas recommandé d'administrer de vaccins vivants aux nourrissons exposés *in utero* au golimumab dans les 6 mois suivant la dernière injection de golimumab à la mère au cours de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### Allaitement

On ignore si le golimumab est excrété dans le lait maternel ou absorbé systématiquement après ingestion. Il a été montré que le golimumab passe dans le lait maternel des singes et, comme de

nombreuses immunoglobulines humaines sont excrétées dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par golimumab.

#### Fertilité

Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été réalisée avec le golimumab. Une étude de fertilité chez la souris, utilisant un anticorps analogue qui inhibe sélectivement l'activité fonctionnelle du TNF $\alpha$  de la souris, n'a montré aucun effet pertinent sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Simponi peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges peuvent survenir après l'administration de Simponi (voir rubrique 4.8).

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de tolérance

Au cours de la période contrôlée des études pivots dans le traitement de la PR, du RP, de la SA, de la SpA axiale NR et de la RCH, l'effet indésirable (EI) le plus fréquemment rapporté était l'infection des voies respiratoires hautes, observée chez 12,6 % des patients traités par golimumab comparé à 11,0 % des patients témoins. Les EI les plus graves, rapportés sous golimumab étaient des infections graves (y compris sepsis, pneumonie, TB, infections fongiques invasives et infections opportunistes), troubles démyélinisants, réactivation du VHB, ICC, processus auto-immuns (syndrome lupique « type lupus »), réactions hématologiques, hypersensibilité systémique grave (y compris réaction anaphylactique), vascularite, lymphome et leucémie (voir rubrique 4.4).

##### Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Les EI observés lors d'études cliniques et rapportés depuis la commercialisation dans le monde sont listés dans le tableau 1. Au sein des systèmes classe-organe, les effets indésirables sont listés par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1**  
**Liste sous forme de tableau des EI**

Infections et infestations	<p>Très fréquent : Infection des voies respiratoires hautes (nasopharyngite, pharyngite, laryngite et rhinite)</p> <p>Fréquent : Infections bactériennes (telles que cellulite), infection des voies respiratoires basses (telle que pneumonie), infections virales (telles que grippe et herpès), bronchite, sinusite, infections fongiques superficielles, abcès</p> <p>Peu fréquent : Sepsis y compris choc septique, pyélonéphrite</p> <p>Rare : Tuberculose, infections opportunistes (telles qu'infections fongiques invasives [histoplasmoses, coccidioïdomycoses, pneumocystose], infection bactérienne, mycobactérienne atypique et protozoaire), réactivation de l'hépatite B arthrite bactérienne, bursite infectieuse</p>
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	<p>Peu fréquent : Tumeurs (telles que cancer de la peau, carcinome à cellules squameuses et naevus malin)</p> <p>Rare : Lymphome, leucémie, mélanome</p> <p>Indéterminé : Carcinome à cellules de Merkel*, lymphome T hépatosplénique*</p>

Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent : Anémie Peu fréquent : Leucopénie, thrombocytopénie, pancytopénie Rare : Anémie aplasique
Affections du système immunitaire	Fréquent : Réactions allergiques (bronchospasme, hypersensibilité, urticaire), auto-anticorps positif Rare : Réactions graves d'hypersensibilité systémique (y compris réaction anaphylactique), vascularite (systémique), sarcoïdose
Affections endocriniennes	Peu fréquent : Trouble thyroïdien (tel que hypothyroïdie, hyperthyroïdie et goitre)
Affections du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent : Augmentation du taux de glucose dans le sang, augmentation des lipides
Affections psychiatriques	Fréquent : Dépression, insomnie
Affections du système nerveux	Fréquent : Vertiges, céphalées, paresthésies Peu fréquent : Troubles de l'équilibre Rare : Troubles démyélinisants (central et périphérique), dysgueusie
Affections oculaires	Peu fréquent : Troubles visuels (tels que vision floue et diminution de l'acuité visuelle), conjonctivite, allergie oculaire (telles que prurit et irritation)
Affections cardiaques	Peu fréquent : Arythmie, troubles ischémiques des artères coronaires Rare : Insuffisance cardiaque congestive (apparition ou aggravation)
Affections vasculaires	Fréquent : Hypertension Peu fréquent : Thrombose (telle que thrombose veineuse profonde et aortique), rougeur Rare : Phénomène de Raynaud
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : Asthme et symptômes associés (tels que sifflements et hyperactivité bronchique) Peu fréquent : Maladie pulmonaire interstitielle
Affections gastro-intestinales	Fréquent : Dyspepsie, douleur gastro-intestinale et abdominale, nausées, troubles inflammatoires gastro-intestinaux (tels que gastrite et colite), stomatite Peu fréquent : Constipation, reflux gastro-oesophagien
Affections hépatobiliaires	Fréquent : Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase Peu fréquent : Cholélithiase, troubles hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Prurit, rash, alopecie, dermatite Peu fréquent : Réactions cutanées bulleuses, psoriasis (apparition de novo ou aggravation d'un psoriasis pré-existant palmaire/plantaire et pustuleux), urticaire Rare : Exfoliation de la peau, vascularite (cutanée)

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Rare : Syndrome lupique
Affections rénales et urinaires	Rare : Troubles de la vessie, troubles rénaux
Affections des organes de reproduction et des seins	Peu fréquent : Troubles mammaires, troubles du cycle menstruel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : Pyrexie, asthénie, réaction au site d'injection (telle qu'érythème au site d'injection, urticaire, induration, douleur, hématome, prurit, irritation et paresthésie), gêne thoracique Rare : Retard de cicatrisation
Blessure, empoisonnement et opérations compliquées	Fréquent : Fractures osseuses

\* : Observés avec d'autres anti-TNF, mais pas observés dans des études cliniques avec le golimumab

### Description des effets indésirables sélectionnés

#### *Infections*

Au cours de la période contrôlée des études pivots, l'infection des voies respiratoires hautes a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté ; chez 12,6 % des patients traités par golimumab (incidence pour 100 sujets-année : 60,8 ; IC de 95 % : 55,0, 67,1) comparé à 11,0 % chez les patients du groupe contrôle (incidence pour 100 sujets-année : 54,5 ; IC de 95 % : 46,1, 64,0). Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, l'incidence pour 100 sujets-année des infections des voies respiratoires hautes était de 36,0 événements ; IC de 95 % : 34,9, 37,2 chez les patients traités par golimumab.

Au cours de la période contrôlée des études pivots, des infections ont été observées chez 23,0 % des patients traités par golimumab (incidence pour 100 sujets-année : 132,0 ; IC de 95 % : 123,3, 141,1) comparé à 20,2 % chez les patients du groupe contrôle (incidence pour 100 sujets-année : 122,3 ; IC de 95 % : 109,5, 136,2). Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, l'incidence pour 100 sujets-année des infections était de 83,5 événements ; IC de 95 % : 81,8, 85,3 chez les patients traités par golimumab.

Au cours de la période contrôlée des études dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR, des infections graves ont été observées chez 1,2 % des patients traités par golimumab et 1,2 % des patients du groupe contrôle. L'incidence des infections graves pour 100 sujets-année au cours de la période contrôlée des études dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR était de 7,3 ; IC de 95 % : 4,6, 11,1 pour le groupe golimumab 100 mg ; 2,9 ; IC de 95 % : 1,2, 6,0 pour le groupe golimumab 50 mg et 3,6 ; IC de 95 % : 1,5, 7,0 pour le groupe placebo. Dans la RCH, au cours de la période contrôlée des études sur l'induction par le golimumab, des infections graves ont été observées chez 0,8 % des patients traités par golimumab, comparé à 1,5 % des patients du groupe contrôle. Les infections graves observées chez les patients traités par golimumab comprenaient tuberculose, infections bactériennes y compris sepsis et pneumonie, infections fongiques invasives et autres infections opportunistes. Certaines de ces infections ont été mortelles. Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, il y avait une plus grande incidence d'infections graves, incluant les infections opportunistes et la TB chez les patients recevant golimumab 100 mg comparé aux patients recevant golimumab 50 mg. L'incidence pour 100 sujets-année de toutes les infections graves était de 4,3 ; IC de 95 % : 3,8, 4,8, chez les patients recevant golimumab 100 mg et de 2,6 ; IC de 95 % : 2,1, 3,2 chez les patients recevant golimumab 50 mg.

## *Tumeurs malignes*

### *Lymphome*

Au cours des études pivots, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par golimumab a été supérieure à celle attendue dans la population générale. Dans les parties contrôlées et non contrôlées de ces études avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, une plus grande incidence de lymphome a été observée chez les patients recevant golimumab 100 mg comparé aux patients recevant golimumab 50 mg. Un lymphome a été diagnostiqué chez 9 sujets (1 dans le groupe traité par golimumab 50 mg et 8 dans les groupes traités par golimumab 100 mg) avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,03 (0,00, 0,16) et 0,12 (0,05, 0,24) événement pour golimumab 50 mg et 100 mg respectivement et 0,00 (0,00, 0,59) événement pour le groupe placebo. La majorité des lymphomes est survenue au cours de l'étude GO-AFTER, qui incluait des patients exposés auparavant à des anti-TNF, atteints d'une maladie de durée plus longue et réfractaire à plus de traitements (voir rubrique 4.4).

### *Tumeurs malignes autres que le lymphome*

Au cours des périodes contrôlées des études pivots, et pendant approximativement 2 années de suivi, l'incidence des tumeurs malignes autres que le lymphome (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable dans les groupes golimumab et dans le groupe contrôle. Après approximativement 2 années de suivi, l'incidence des tumeurs non lymphomateuses (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable à celle observée dans la population générale.

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, un cancer de la peau autre que le mélanome a été diagnostiqué chez 5 sujets dans le groupe placebo, 10 dans le groupe golimumab 50 mg et 29 dans le groupe golimumab 100 mg avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,38 (0,27, 0,52) pour les groupes golimumab combinés et 0,90 (0,29, 2,10) pour le groupe placebo.

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, des tumeurs malignes en plus de mélanome, de cancer de la peau autre que le mélanome et de lymphome ont été diagnostiquées chez 5 sujets dans le groupe placebo, 19 dans le groupe golimumab 50 mg et 30 dans le groupe golimumab 100 mg avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,47 (0,35, 0,63) pour les groupes golimumab combinés et 0,90 (0,29, 2,10) pour le groupe placebo (voir rubrique 4.4).

### *Cas rapportés lors d'études cliniques dans l'asthme*

Lors d'une étude clinique exploratoire, les patients atteints d'asthme persistant sévère ont reçu une dose de charge de golimumab (150 % de la dose de traitement attribuée) par voie sous-cutanée à la semaine 0 suivie d'une dose de golimumab 200 mg, de golimumab 100 mg ou de golimumab 50 mg toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée jusqu'à la semaine 52. Huit tumeurs malignes dans le groupe de traitement golimumab combiné (n = 230) ont été rapportées et aucune dans le groupe placebo (n = 79). Un lymphome a été rapporté chez 1 patient, un cancer de la peau autre que le mélanome chez 2 patients et d'autres tumeurs malignes chez 5 patients. Aucun groupement spécifique selon un type quelconque de tumeur maligne n'a été défini.

Au cours de la phase contrôle versus placebo de l'essai clinique, l'incidence (IC de 95 %) de toutes les tumeurs malignes pour 100 sujets-année de suivi était de 3,19 (1,38, 6,28) dans le groupe golimumab. Dans cette étude, l'incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi chez les sujets traités par golimumab était de 0,40 (0,01, 2,20) pour le lymphome, 0,79 (0,10, 2,86) pour les cancers de la peau autres que le mélanome et 1,99 (0,64, 4,63) pour les autres tumeurs malignes. Pour les sujets sous placebo, l'incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de ces tumeurs malignes était de 0,00 (0,00, 2,94). La signification de ce résultat est inconnue.

### *Atteintes neurologiques*

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, une plus grande incidence des troubles démyélinisants a été observée chez

les patients recevant golimumab 100 mg comparée aux patients recevant golimumab 50 mg (voir rubrique 4.4).

#### *Augmentation du taux des enzymes hépatiques*

Au cours des périodes contrôlées des études pivots dans la PR et RP, une légère augmentation du taux d'ALAT ( $> 1$  et  $< 3$  x la limite normale supérieure (LNS)) a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et les patients du groupe contrôle lors des études dans la PR et le RP (22,1 % à 27,4 % des patients) ; dans les études sur la SA et la SpA axiale NR, une légère augmentation du taux d'ALAT a été observée chez un nombre plus important de patients traités par golimumab (26,9 %) que chez les patients du groupe contrôle (10,6 %). Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots dans la PR et le RP avec un suivi médian d'approximativement 5 années, l'incidence de la légère augmentation du taux d'ALAT était comparable chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle lors des études dans la PR et le RP. Dans la RCH, au cours de la période contrôlée des études sur l'induction par le golimumab, une légère augmentation du taux d'ALAT ( $> 1$  et  $< 3$  x LNS) a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle (respectivement 8,0 % et 6,9 %). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi moyen de 1 an, l'incidence de l'augmentation légère du taux d'ALAT a été de 19,4 % chez les patients traités par golimumab au cours de la phase d'entretien de l'étude dans la RCH.

Au cours des périodes contrôlées des études pivots dans la PR et la SA, l'augmentation du taux d'ALAT  $\geq 5$  x LNS était peu fréquente et observée chez un nombre plus important de patients traités par golimumab (0,4 % à 0,9 %) que de patients du groupe contrôle (0,0 %). Cette tendance n'a pas été observée dans la population atteinte de RP. Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots dans la PR, le RP et la SA avec un suivi médian de 5 années, l'incidence de l'augmentation du taux d'ALAT  $\geq 5$  x LNS était comparable chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle. En général, ces augmentations ont été asymptomatiques et les anomalies ont diminué ou se sont résolues soit en maintenant, soit en interrompant le traitement par golimumab, soit en modifiant la prise de médicaments concomitants. Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées des études pivots du traitement d'induction par golimumab, une augmentation du taux d'ALAT  $\geq 5$  x LNS a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe placebo (respectivement 0,3 % et 1,0 %). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi moyen de 1 an, pendant la période d'entretien, l'incidence de l'augmentation du taux d'ALAT  $\geq 5$  x LNS a été de 0,7 % chez les patients recevant du golimumab.

Au cours des études pivots dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR, un patient d'une étude dans la PR présentant des anomalies hépatiques pré-existantes et recevant des médicaments pouvant y être associés, a reçu golimumab et a développé une hépatite fatale non infectieuse accompagnée d'une jaunisse. Le rôle du golimumab comme facteur associé ou aggravant ne peut pas être exclu.

#### *Réactions au site d'injection*

Des réactions au site d'injection ont été observées lors des périodes contrôlées des études pivots chez 5,4 % des patients traités par golimumab par rapport à 2,0 % chez les patients du groupe contrôle. La présence d'anticorps anti-golimumab peut augmenter le risque de réactions au site d'injection. La majorité des réactions au site d'injection étaient légères ou modérées, et la manifestation la plus fréquente a été un érythème au site d'injection. Les réactions au site d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du traitement.

Au cours des périodes contrôlées des études de phase IIb et/ou III dans la PR, le RP, la SA, la SpA axiale NR, l'asthme persistant sévère, et au cours des études de phase II/III dans la RCH, aucun patient traité par golimumab n'a développé de réaction anaphylactique.

#### *Auto-anticorps*

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots durant 1 année de suivi, 3,5 % des patients traités par golimumab et 2,3 % des patients du groupe contrôle ont développé des

anticorps anti-nucléaires (à des titres de 1/160 ou supérieurs). La fréquence des anticorps anti-ADN double brin au bout d'un an de suivi chez les patients anti-ADN double brin négatif au début de l'étude était peu fréquente.

#### *Population pédiatrique*

##### *Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire*

La sécurité du golimumab a été étudiée dans une étude de phase III chez 173 patients âgés de 2 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Le suivi moyen était d'approximativement deux ans. Dans cette étude, le type et la fréquence des effets indésirables rapportés ont été généralement similaires à ceux observés dans les études dans la PR chez l'adulte.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Des doses uniques allant jusqu'à 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse dans le cadre d'une étude clinique sans apparition de toxicité limitant la dose. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et d'initier immédiatement un traitement symptomatique approprié.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNF- $\alpha$ ), code ATC : L04AB06

#### Mécanisme d'action

Le golimumab est un anticorps monoclonal humain qui forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes bioactives transmembranaire et soluble du TNF- $\alpha$  humain, ce qui empêche la liaison du TNF- $\alpha$  à ses récepteurs.

#### Effets pharmacodynamiques

Il a été montré que la liaison du TNF humain au golimumab neutralisait l'expression à la surface des cellules, induite par le TNF- $\alpha$ , des molécules d'adhésion sélectine E, des molécules d'adhérence des cellules vasculaires-1 (VCAM-1) et des molécules d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) par les cellules endothéliales humaines. *In vitro*, la sécrétion induite par le TNF d'interleukine (IL-6), IL-8 et du facteur de croissance GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) par les cellules endothéliales humaines était également inhibée par le golimumab.

Une amélioration des taux de protéine C-réactive (CRP) a été observée comparativement aux groupes placebo et le traitement par Simponi a permis d'obtenir des réductions significatives des taux sériques d'IL-6, d'ICAM-1, de métalloprotéinase matricielle-3 (MMP-3) et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) par rapport au traitement de référence. De plus, les taux de TNF- $\alpha$  ont été réduits chez les patients atteints de PR et de SA et les taux d'IL-8 ont été réduits chez les patients atteints de RP. Ces modifications ont été rapportées lors de la première évaluation (semaine 4) après l'administration initiale de Simponi et se sont généralement maintenues jusqu'à la semaine 24.

#### Efficacité clinique

##### *Polyarthrite rhumatoïde*

L'efficacité de Simponi a été démontrée lors de trois études multicentriques, randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo chez plus de 1 500 patients âgés de  $\geq 18$  ans et atteints de

PR active modérée à sévère selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) depuis au moins 3 mois avant la visite de sélection. Les patients présentaient au moins 4 articulations gonflées et 4 articulations douloureuses. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines.

L'étude GO-FORWARD a évalué 444 patients atteints de PR active malgré une dose stable d'au moins 15 mg/semaine de MTX et n'ayant encore jamais été traités par un anti-TNF. Les patients ont été randomisés pour recevoir l'association placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. Après la semaine 24, les patients recevant l'association placebo + MTX sont passés dans le bras Simponi 50 mg + MTX. A la semaine 52, les patients sont rentrés dans la phase d'extension en ouvert à long terme.

L'étude GO-AFTER a évalué 445 patients ayant été précédemment traités avec un ou plusieurs anti-TNF, l'adalimumab, l'étaanercept ou l'infliximab. Les patients randomisés ont reçu soit le placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg. Les patients étaient autorisés à poursuivre en association un traitement par DMARD avec le MTX, la sulfasalazine (SSZ), et/ou l'hydroxychloroquine (HCQ) au cours de l'étude. Les raisons d'arrêt des précédents traitements par anti-TNF étaient un manque d'efficacité (58 %), un problème de tolérance (13 %) et/ou des raisons autres que la tolérance ou l'efficacité (29 %, principalement pour des raisons financières).

L'étude GO-BEFORE a évalué 637 patients atteints de PR active, naïfs de MTX et n'ayant pas été traités auparavant par un anti-TNF. Les patients randomisés ont reçu soit le placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. À la semaine 52, les patients sont rentrés dans une phase d'extension en ouvert à long terme, ceux qui recevaient du placebo + MTX et qui avaient au moins une articulation douloureuse ou enflée sont passés à Simponi 50 mg + MTX.

Dans l'étude GO-FORWARD, les critères (co-)principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse à l'ACR 20 à la semaine 14 et l'amélioration du score du *Health Assessment Questionnaire* (HAQ, Questionnaire de Qualité de vie) à la semaine 24. Dans l'étude GO-AFTER, le critère principal était le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 14. Dans l'étude GO-BEFORE, les critères (co-)principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 50 à la semaine 24 et l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score de Sharp modifié par van der Heijde (vdH-S) à la semaine 52. En plus du/des critère(s) principal(aux), d'autres évaluations de l'impact du traitement par Simponi sur les signes et symptômes de l'arthrite, la réponse radiographique, la fonction physique et la qualité de vie liée à l'état de santé ont été effectuées.

En général, aucune différence significative d'un point de vue clinique dans les mesures de l'efficacité n'a été observée entre les schémas Simponi 50 mg et 100 mg associés au MTX, jusqu'à la semaine 104 dans les études GO-FORWARD ET GO-BEFORE et jusqu'à la semaine 24 dans l'étude GO-AFTER. Dans chacune des études réalisées dans la PR, suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de Simponi 50 mg à 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

#### Signes et symptômes

Les résultats clés basés sur l'ACR pour Simponi 50 mg aux semaines 14, 24 et 52 pour GO-FORWARD, GO-AFTER et GO-BEFORE sont indiqués dans le Tableau 2 et sont décrits ci-dessous. Des résultats ont été observés lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi.

Dans l'étude GO-FORWARD, parmi les 89 sujets randomisés dans le bras Simponi 50 mg + MTX, 48 étaient toujours sous ce traitement à la semaine 104. Parmi ces sujets, 40, 33 et 24 patients avaient respectivement une réponse ACR 20/50/70 à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-AFTER, le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 chez les patients traités par Simponi était supérieur à celui chez les patients sous placebo, quelle que soit la raison invoquée pour l'arrêt du traitement du ou des précédents traitements anti-TNF.

**Tableau 2**  
**Résultats clés d'efficacité obtenus des parties contrôlées des études GO-FORWARD, GO-AFTER et GO-BEFORE.**

	GO-FORWARD PR active malgré le MTX		GO-AFTER PR active, traitée précédemment par un ou plusieurs anti-TNF		GO-BEFORE PR active, naïve de MTX	
	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>Répondeurs, % de patients</b>						
<b>ACR 20</b>						
Semaine 14	<b>33 %</b>	<b>55 %*</b>	<b>18 %</b>	<b>35 %*</b>	NA	NA
Semaine 24	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
<b>ACR 50</b>						
Semaine 14	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
Semaine 24	14 %	37 %*	4 %	16 %*	<b>29 %</b>	<b>40 %</b>
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
<b>ACR 70</b>						
Semaine 14	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
Semaine 24	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

<sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment.

\* p ≤ 0,001

NA : Non Applicable

Dans l'étude GO-BEFORE, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère (combinaison des bras Simponi 50 mg et Simponi 100 mg + MTX vs MTX seul), l'évaluation principale de l'ACR 50 n'était pas statistiquement significative à la semaine 24 (p = 0,053). À la semaine 52, dans l'ensemble de la population, le pourcentage de patients du bras Simponi 50 mg + MTX ayant une réponse ACR était généralement plus élevé mais pas significativement différent par rapport au bras MTX seul (voir Tableau 2). Des analyses supplémentaires ont été effectuées dans des sous-populations représentatives de la population indiquée de patients atteints de PR active, sévère et évolutive. Généralement, un effet plus important du bras Simponi 50 mg + MTX versus MTX seul a été démontré dans la population indiquée comparé à l'ensemble de la population.

Dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER, des résultats significatifs d'un point de vue clinique et statistique du *Disease Activity Scale* (DAS) 28 ont été observés à chaque point d'évaluation prédéfini, à la semaine 14 et à la semaine 24 (p ≤ 0,001). Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, les réponses DAS 28 étaient maintenues jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les réponses DAS 28 étaient similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-BEFORE, la réponse clinique majeure, définie par le maintien d'une réponse ACR 70 pendant 6 mois consécutifs, a été mesurée. À la semaine 52, 15 % des patients du bras

Simponi 50 mg + MTX ont atteint la réponse clinique majeure versus 7 % des patients du bras placebo + MTX ( $p = 0,018$ ). Parmi les 159 sujets randomisés dans le bras Simponi 50 mg + MTX, 96 étaient toujours traités à la semaine 104. Parmi ces derniers, 85, 66 et 53 patients avaient une réponse ACR 20/50/70 respectivement, à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

#### Réponse radiographique

Dans l'étude GO-BEFORE, l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score vdH-S, score composite des lésions structurelles qui mesure à la radiographie le nombre et la taille des érosions articulaires et le degré de pincement de l'interligne articulaire des mains/poignets et des pieds, a été utilisé pour évaluer le degré des lésions structurelles. Les résultats clés de Simponi 50 mg, à la semaine 52, sont présentés dans le Tableau 3.

Le nombre de patients sans nouvelle érosion ou avec une modification par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S  $\leq 0$  était significativement plus élevé dans le bras Simponi comparé au bras témoin ( $p = 0,003$ ). Les effets radiographiques observés à la semaine 52 ont été maintenus jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les effets radiographiques ont été similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

**Tableau 3**  
**Variations moyennes (DS) radiographiques par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S à la semaine 52 dans l'ensemble de la population de l'étude GO-BEFORE**

	<b>Placebo + MTX</b>	<b>Simponi 50 mg + MTX</b>
<b>n<sup>a</sup></b>	<b>160</b>	<b>159</b>
<b>Score total</b>		
État initial	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Modification par rapport à l'état initial	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
<b>Score d'érosion</b>		
État initial	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Modification par rapport à l'état initial	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
<b>Score JSN</b>		
État initial	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Modification par rapport à l'état initial	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

<sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés

\*  $p = 0,015$

\*\*  $p = 0,044$

#### Fonction physique et qualité de vie associée à l'état de santé

La fonction physique et le handicap lié à la maladie ont été évalués par un critère principal distinct basé sur la composante handicap lié à la maladie du questionnaire de qualité de vie (HAQ-DI) dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER. Lors de ces études, Simponi a démontré une amélioration significative d'un point de vue clinique et statistique du score HAQ-DI entre l'inclusion et la semaine 24 comparé aux patients du groupe contrôle. Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, l'amélioration du score HAQ-DI était maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, l'amélioration du score HAQ DI était similaire de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-FORWARD, des améliorations significatives d'un point de vue clinique et statistique ont été démontrées à la semaine 24 concernant la qualité de vie associée à l'état de santé mesurée par la composante physique du score SF-36 chez les patients traités par Simponi versus placebo. Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, l'amélioration de la composante physique du score SF-36 était maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, l'amélioration de la composante physique du score SF-36 était similaire de la semaine 104 à la semaine 256. Dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER, il a été observé une amélioration statistiquement significative

de la fatigue mesurée par l'indice d'évaluation fonctionnelle de la fatigue (FACIT-F, *Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue*).

#### *Rhumatisme psoriasique*

La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-REVEAL) auprès de 405 adultes atteints de RP actif ( $\geq 3$  articulations gonflées et  $\geq 3$  articulations douloureuses) malgré un traitement anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) ou DMARD. Un RP avait été diagnostiqué chez les patients de cette étude depuis au moins 6 mois et ceux-ci avaient un psoriasis de degré au moins léger. Des patients de chacun des sous-types de rhumatisme psoriasique ont été inclus, y compris l'arthrite polyarticulaire sans nodule rhumatoïde (43 %), l'arthrite périphérique asymétrique (30 %), l'arthrite digitale interphalangienne distale - IPD (15 %), la spondylite avec arthrite périphérique (11 %) et l'arthrite mutilante (1 %). Un précédent traitement par anti-TNF n'était pas admis. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients ont été assignés par randomisation au placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg. A partir de la semaine 24, les patients recevant le placebo sont passés dans le bras Simponi 50 mg. A la semaine 52, les patients sont rentrés dans la phase d'extension en ouvert à long-terme. Environ quarante-huit pour cent des patients ont continué à prendre des doses stables de méthotrexate ( $\leq 25$  mg/semaine). Les critères co-principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 14 et l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S modifié dans le RP à la semaine 24.

En général, aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages de Simponi 50 mg et 100 mg jusqu'à la semaine 104. Suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de Simponi 50 mg à Simponi 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

#### Signes et symptômes

Les résultats clés pour le dosage de 50 mg aux semaines 14 et 24 sont indiqués dans le Tableau 4 et sont décrits ci-dessous.

**Tableau 4**  
**Résultats clés d'efficacité obtenus dans l'étude GO-REVEAL**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	113	146
<b>Répondeurs, % de patients</b>		
<b>ACR 20</b>		
Semaine 14	<b>9 %</b>	<b>51 %</b>
Semaine 24	12 %	52 %
<b>ACR 50</b>		
Semaine 14	2 %	30 %
Semaine 24	4 %	32 %
<b>ACR 70</b>		
Semaine 14	1 %	12 %
Semaine 24	1 %	19 %
<b>PASI<sup>b</sup> 75<sup>c</sup></b>		
Semaine 14	3 %	40 %
Semaine 24	1 %	56 %

\* p < 0,05 pour toutes les comparaisons ;

<sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment.

<sup>b</sup> Score PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)

<sup>c</sup> D'après le sous-groupe de patients avec  $\geq 3$  % de BSA, 79 patients (69,9 %) dans le groupe placebo et 109 (74,3 %) dans le groupe Simponi 50 mg.

Des réponses ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi. Des réponses ACR 20 comparables à la semaine 14 ont été observées chez des patients atteints d'arthrite polyarticulaire sans nodule rhumatoïde et d'arthrite périphérique asymétrique, sous-types de RP. Le nombre de patients atteints d'autres sous-types de RP était trop

faible pour permettre une évaluation significative. Les réponses observées dans les groupes traités par Simponi étaient comparables chez les patients recevant du MTX de manière concomitante et ceux n'en recevant pas. Parmi les 146 patients randomisés dans le bras Simponi 50 mg, 70 étaient toujours sous traitement à la semaine 104. Parmi ces 70 patients, 64, 46 et 31 patients avaient respectivement une réponse ACR 20/50/70. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

Des réponses DAS28 statistiquement significatives ont également été observées aux semaines 14 et 24 ( $p < 0,05$ ).

A la semaine 24, des améliorations des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique du rhumatisme psoriasique (telles que le nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, dactylite et enthésite) ont été observées chez les patients traités par Simponi. Le traitement par Simponi a permis d'obtenir des améliorations significatives de la fonction physique évaluée par le HAQ-DI, ainsi que des améliorations significatives de la qualité de vie mesurée par les scores globaux des composantes physiques et mentales du SF-36. Parmi les patients restants dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, les réponses DAS28 et HAQ-DI étaient maintenues jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les réponses DAS 28 et HAQ DI ont été similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

#### Réponse radiographique

La destruction articulaire à la fois des mains et des pieds a été évaluée radiographiquement par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score vdH-S modifié dans le RP par addition des articulations digitales interphalangiennes distales de la main (IPD).

A la semaine 24, le traitement par Simponi 50 mg a réduit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique mesurée par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S modifié comparé au traitement par placebo (le score moyen  $\pm$  l'écart-type était de  $0,27 \pm 1,3$  dans le groupe placebo versus  $-0,16 \pm 1,3$  dans le groupe Simponi ;  $p = 0,011$ ). Les données radiographiques des 52 semaines étaient disponibles pour 126 patients, sur les 146 randomisés dans le bras Simponi 50 mg, et 77 % indiquaient l'absence de progression par rapport aux valeurs initiales. A la semaine 104, les données radiographiques étaient disponibles pour 114 patients, et 77 % indiquaient l'absence de progression par rapport aux valeurs initiales. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de patients similaires indiquaient l'absence de progression, par rapport aux valeurs initiales, de la semaine 104 à la semaine 256.

#### Spondyloarthrite axiale

##### *Spondylarthrite ankylosante*

La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-RAISE) chez 356 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active (définie par le score BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) [BASDAI] score  $\geq 4$  et une EVA pour des douleurs dorsales totales  $\geq 4$ , sur une échelle de 0 à 10 cm). Les patients inclus dans cette étude étaient atteints d'une maladie active malgré un précédent traitement ou un traitement courant par AINS ou DMARD et n'avaient encore jamais été traités par anti-TNF. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg et étaient autorisés à poursuivre leur traitement DMARD de façon concomitante (MTX, SSZ et/ou HCQ). Le critère principal était le pourcentage de patients ayant une réponse ASAS 20 (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group*) à la semaine 14. Les données d'efficacité contrôlées contre placebo ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 24.

Les résultats clés pour le dosage de 50 mg sont indiqués dans le Tableau 5 et sont décrits ci-dessous. En général, aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages de Simponi 50 mg et 100 mg, jusqu'à la semaine 24. Suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de Simponi 50 mg à 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

**Tableau 5**  
**Résultats clés d'efficacité obtenus lors de l'essai GO-RAISE**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	78	138
<b>Répondeurs, % de patients</b>		
<b>ASAS 20</b>		
Semaine 14	<b>22 %</b>	<b>59 %</b>
Semaine 24	23 %	56 %
<b>ASAS 40</b>		
Semaine 14	15 %	45 %
Semaine 24	15 %	44 %
<b>ASAS 5/6</b>		
Semaine 14	8 %	50 %
Semaine 24	13 %	49 %

\* p ≤ 0,001 pour toutes les comparaisons

<sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment

Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, la proportion de patients avec une réponse ASAS 20 et ASAS 40 a été similaire de la semaine 24 à la semaine 256.

Des réponses BASDAI 50, 70 et 90 statistiquement significatives ( $p \leq 0,017$ ) ont également été observées aux semaines 14 et 24. Des améliorations des mesures clés de l'activité de la maladie ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi et se sont maintenues jusqu'à la semaine 24. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de variation du BASDAI similaires, par rapport à la valeur initiale, ont été observés de la semaine 24 à la semaine 256. Une efficacité comparable a été observée chez les patients, indépendamment de l'utilisation de DMARD (MTX, sulfasalazine et/ou hydroxychloroquine), de l'antigène HLA-B27 ou du taux initial de CRP évalués par les réponses ASAS 20 à la semaine 14.

Il résulte du traitement par Simponi une amélioration significative de la fonction physique évaluée par les variations du BASFI entre la semaine 0 et les semaines 14 et 24. La qualité de vie mesurée selon la composante physique du score SF-36 a été également améliorée significativement aux semaines 14 et 24. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les améliorations de la fonction physique et de la qualité de vie ont été similaires de la semaine 24 à la semaine 256.

#### *Spondyloarthrite axiale non radiographique*

La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-AHEAD) chez 197 patients adultes atteints de SpA axiale NR sévère, active (définis comme les patients répondant aux critères de la classification ASAS pour la spondyloarthrite axiale mais ne répondant pas aux critères de New York modifiés pour la SA). Les patients inclus dans cette étude avaient une maladie active (définie par un BASDAI  $\geq 4$  et une Echelle Visuelle Analogique (EVA) pour des douleurs dorsales totales  $\geq 4$ , chaque score étant sur une échelle de 0 à 10 cm) malgré un précédent traitement ou un traitement courant par AINS et n'avaient encore jamais été traités par des agents biologiques, y compris un anti-TNF. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo soit Simponi 50 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. A la semaine 16, les patients sont rentrés dans une phase en ouvert dans laquelle tous les patients ont reçu Simponi 50 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48. Les analyses ont été effectuées sur la population totale de patients traités (N = 197) et sur la population de patients avec des signes objectifs d'inflammation (N = 158, défini par une CRP élevée et/ou des signes de sacroiliite à l'IRM à l'inclusion). Les données d'efficacité contrôlées contre placebo ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 16. Le critère principal était la proportion de patients ayant une réponse ASAS 20 à la semaine 16. Les résultats clés sont présentés dans le tableau 6 et décrit ci-dessous.

**Tableau 6**  
**Résultats clés d'efficacité obtenus dans l'étude GO-AHEAD à la semaine 16**

<b>Améliorations des signes et des symptômes</b>				
	Population totale de patients traités		Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>a</sup>	100	97	80	78
<b>Répondeurs, % de patients</b>				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
Rémission partielle ASAS	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C <sup>b</sup> < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
<b>Inhibition de l'inflammation dans l'articulation sacro-iliaque mesurée par IRM</b>				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>c</sup>	87	74	69	61
Changement moyen du score SPARCC <sup>d</sup> dans l'articulation sacro-iliaque mesuré par IRM	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

<sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés et traités

<sup>b</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein (Population totale de patients traités-Placebo, N = 90; Population totale de patients traités-Simponi 50 mg, N = 88; Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation-Placebo, N = 71; Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation-Simponi 50 mg, N = 71)

<sup>c</sup> n indique le nombre de patients à l'inclusion et à la semaine 16 avec des données d'IRM

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

\*\* p < 0,0001 pour les comparaisons Simponi vs placebo

\* p < 0,05 pour les comparaisons Simponi vs placebo

Des améliorations statistiquement significatives des signes et des symptômes sévère de SpA axiale NR ont été démontrées chez les patients traités par Simponi 50 mg comparé au placebo, à la semaine 16 (tableau 6). Des améliorations ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après l'administration initiale de Simponi. Le score SPARCC mesuré par IRM a montré une réduction statistiquement significative de l'inflammation des articulations sacro-iliaque à la semaine 16 chez les patients traités par Simponi 50 mg par rapport au placebo (tableau 6). La douleur évaluée par EVA pour les douleurs dorsales totales et pour les douleurs dorsales nocturnes, et l'activité de la maladie mesurée par l'ASDAS-C ont également montré une amélioration statistiquement significative de l'inclusion jusqu'à la semaine 16 chez les patients traités par Simponi 50 mg par rapport au placebo (p < 0,0001).

Des améliorations statistiquement significatives de la mobilité rachidienne évaluée par le BASMI (Bath Ankylosing Metrology Index) et de la capacité fonctionnelle évaluée par le BASFI (Bath Ankylosing Functional Index) ont été démontrées chez les patients traités par Simponi 50 mg par rapport aux patients traités par placebo (p < 0,0001). Les patients traités par Simponi ont présenté une amélioration significativement plus importante de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par ASQoL, EQ-5D, et les composantes physiques et mentales du score SF-36, et ont présenté une amélioration significativement plus importante sur la productivité évaluée par des réductions plus importantes de la détérioration du travail et de l'activité évalué par le questionnaire WPAI, par rapport aux patients recevant le placebo.

Pour tous les critères décrits ci-dessus, des résultats statistiquement significatifs ont également été démontrées dans la population de patients avec des signes objectifs d'inflammation. Des améliorations similaires des signes et des symptômes, de la mobilité rachidienne, et de la capacité fonctionnelle ont

été observés à la semaine 16 jusqu'à la semaine 24 chez les patients restant dans l'étude et traités par Simponi 50 mg.

#### *Rectocolite hémorragique*

L'efficacité de Simponi a été évaluée lors de deux études cliniques randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo, réalisées chez des patients adultes.

L'étude d'induction (PURSUIT-Induction) a évalué des patients atteints de rectocolite hémorragique active, modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 ; sous-score endoscopique  $\geq 2$ ), qui n'ont pas répondu de manière adéquate, ou ont mal toléré un traitement conventionnel ou qui sont cortico-dépendants. Dans la partie de l'étude dédiée à la confirmation de dose, 761 patients ont été randomisés pour recevoir soit 400 mg de Simponi SC à la semaine 0 et 200 mg à la semaine 2, soit 200 mg de Simponi SC à la semaine 0 et 100 mg à la semaine 2, ou un placebo SC aux semaines 0 et 2. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs par voie orale étaient autorisées. L'efficacité de Simponi a été évaluée dans cette étude jusqu'à la semaine 6.

Les résultats de l'étude d'entretien (PURSUIT-Maintenance) sont basés sur l'évaluation de 456 patients qui ont obtenu une réponse clinique après le traitement d'induction par Simponi. Les patients ont été randomisés pour recevoir Simponi 50 mg, Simponi 100 mg ou un placebo administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés oraux, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées. Les doses de corticoïdes devaient être diminuées au début de l'étude d'entretien. L'efficacité de Simponi a été évaluée dans cette étude jusqu'à la semaine 54.

**Tableau 7**

**Principaux résultats d'efficacité des études PURSUIT - Induction et PURSUIT - Maintenance**

<b>PURSUIT-Induction</b>			
	<b>Placebo</b> N = 251	<b>Simponi 200/100 mg</b> N = 253	
<b>Pourcentage de patients</b>			
Patients en réponse clinique à la semaine 6 <sup>a</sup>	30 %	51 %**	
Patients en rémission clinique à la semaine 6 <sup>b</sup>	6 %	18 %**	
Patients avec une cicatrisation des muqueuses à la semaine 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>Pourcentage de patients</b>			
Maintien de la réponse (patients en réponse clinique jusqu'à la semaine 54) <sup>e</sup>	31 %	47 %*	50 %**
Rémission maintenue (patients en rémission clinique à la semaine 30 et à la semaine 54) <sup>f</sup>	16 %	23 % <sup>g</sup>	28 %*

---

N = nombre de patients

\*\*  $p \leq 0,001$

\*  $p \leq 0,01$

<sup>a</sup> Définie comme une diminution du score Mayo  $\geq 30$  % et  $\geq 3$  points par rapport au score initial, accompagnée d'une diminution du sous-score de saignement rectal  $\geq 1$  ou un sous-score de saignement rectal de 0 ou de 1.

<sup>b</sup> Définie comme un score Mayo  $\leq 2$  points, avec aucun sous-score individuel  $> 1$

<sup>c</sup> Définie par un sous-score endoscopique du score Mayo de 0 ou de 1.

<sup>d</sup> Induction par Simponi uniquement.

<sup>e</sup> L'activité de la RCH a été évaluée chez les patients par un score Mayo partiel toutes les 4 semaines (la perte de la réponse a été confirmée par endoscopie). Par conséquent, un patient ayant maintenu la réponse jusqu'à la semaine 54 était en réponse clinique continue lors de chaque évaluation.

<sup>f</sup> Un patient devait être en rémission aux semaines 30 et 54 (sans signe d'une diminution de la réponse à aucun moment jusqu'à la semaine 54) pour obtenir une rémission durable.

<sup>g</sup> Chez les patients pesant moins de 80 kg, la proportion de patients ayant montré une rémission clinique était plus importante avec un traitement d'entretien à 50 mg par rapport à ceux ayant reçu le placebo.

Une cicatrisation maintenue des muqueuses (patients avec une cicatrisation des muqueuses à la semaine 30 et à la semaine 54) a été montrée chez plus de patients traités par Simponi dans le groupe 50 mg (42 %, valeur nominale de  $p < 0,05$ ) et dans le groupe 100 mg (42 %,  $p < 0,005$ ) par rapport aux patients du groupe placebo (27 %).

Parmi les 54 % de patients (247/456) qui ont reçu un traitement concomitant par corticoïdes au début de l'étude PURSUIT-Maintenance, la proportion de patients qui ont maintenu une réponse clinique jusqu'à la semaine 54 et qui ne recevaient plus de traitement concomitant par corticoïdes à la semaine 54 a été plus importante dans le groupe 50 mg (38 %, 30/78) et dans le groupe 100 mg (30 %, 25/82) par rapport au groupe placebo (21 %, 18/87). La proportion de patients chez qui les corticoïdes ont été supprimés à la semaine 54 a été plus importante dans le groupe 50 mg (41 %, 32/78) et dans le groupe 100 mg (33 %, 27/82) par rapport au groupe placebo (22 %, 19/87).

A la semaine 6, Simponi avait amélioré de manière significative la qualité de vie mesurée par la variation par rapport à l'inclusion à l'aide d'un outil de mesure spécifique à la maladie, l'IBDQ (questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin). Parmi les patients ayant reçu un traitement d'entretien par Simponi, l'amélioration de la qualité de vie mesurée par l'IBDQ a été maintenue jusqu'à la semaine 54.

### Immunogénicité

Au cours des études de phase III dans la PR, le RP et la SA jusqu'à la semaine 52, des anticorps anti-golimumab ont été détectés par la méthode de dosage immunoenzymatique (EIA) chez 5 % (105/2 115) des patients traités par golimumab et, pour ceux testés, presque tous les anticorps étaient neutralisants *in vitro*. Des taux comparables ont été constatés pour les indications rhumatologiques. Il résulte de l'association du MTX au traitement une proportion moindre de patients présentant des anticorps anti-golimumab par rapport aux patients recevant du golimumab sans MTX (environ 3 % [41/1 262] versus 8 % [64/853], respectivement).

Dans la SpA axiale NR, les anticorps anti-golimumab ont été détectés chez 4 % (4/93) des patients traités par golimumab jusqu'à la semaine 16 par la méthode EIA.

Dans les études de phase II et III dans la RCH jusqu'à la semaine 54, des anticorps anti-golimumab ont été détectés par la méthode EIA chez 3 % (26/946) des patients traités par golimumab. Soixante-huit pour cent (21/31) des patients positifs aux anticorps avaient des anticorps neutralisants *in vitro*. Il résulte de l'association avec des immunomodulateurs (azathioprine, 6 mercaptopurine et MTX) une proportion moindre de patients présentant des anticorps anti-golimumab par rapport aux patients recevant du golimumab sans immunomodulateurs (1 % [4/308] contre 3 % [22/638], respectivement).

Une méthode spécifique de dosage immunoenzymatique (EIA) a été utilisée dans l'étude sur l'AJIp pour la détection des anticorps anti-golimumab. En raison d'une sensibilité élevée et d'une amélioration de la spécificité au médicament, une incidence plus importante de détection des anticorps anti-golimumab était attendue avec la méthode spécifique EIA par rapport à la méthode EIA. Dans l'étude de phase III sur l'AJIp, les anticorps anti-golimumab ont été détectés jusqu'à la semaine 48

avec la méthode spécifique EIA chez 40% (69/172) des enfants traités par golimumab dont la majorité avait un titre inférieur à 1/1000. Un effet sur les concentrations de golimumab sériques a été observé à des titres > 1/100 alors qu'un effet sur l'efficacité n'a pas été observé jusqu'à des titres > 1/1000, bien que le nombre d'enfants ayant des titres > 1/1000 étaient faibles (N = 8). Parmi les enfants qui ont été testés positifs aux anticorps anti-golimumab, 39% (25/69) ont eu des anticorps neutralisants. L'incidence plus élevée d'anticorps avec la méthode spécifique EIA, n'a pas eu d'impact apparent sur les concentrations du médicament, l'efficacité et la tolérance et ne représente donc aucun nouveau signal de sécurité, les titres d'anticorps étant principalement faibles.

La présence d'anticorps anti-golimumab peut augmenter le risque de réactions au site d'injection, cependant, le faible nombre de patients positifs aux anticorps anti-golimumab limite la capacité à tirer des conclusions définitives concernant la relation entre les anticorps anti-golimumab et l'efficacité clinique ou la tolérance (voir rubrique 4.4).

Étant donné que les analyses d'immunogénicité sont spécifiques du produit et du test utilisé, la comparaison des taux d'anticorps avec ceux issus d'autres produits est inappropriée.

### Population pédiatrique

#### *Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire*

La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées lors d'une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, (GO-KIDS) chez 173 enfants (âgés de 2 à 17 ans) atteints d'AJIp active avec au moins 5 articulations actives et présentant une réponse inadéquate au MTX. Les enfants atteints d'une AJI d'évolution polyarticulaire (polyarthrite avec facteur rhumatoïde positif ou négatif, oligoarthritis étendue, arthrite psoriasique juvénile ou AJI systémique sans symptômes systémiques en cours) ont été inclus dans l'étude. La valeur médiane du nombre d'articulations actives était de 12, et la CRP médiane était de 0,17 mg/dL à l'inclusion.

La 1<sup>ère</sup> partie de l'étude consistait en une phase ouverte de 16 semaines qui incluait 173 enfants ayant reçu Simponi à 30 mg/m<sup>2</sup> (maximum 50 mg) par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et du MTX. Les 154 enfants ayant obtenu une réponse ACR Ped 30 à la semaine 16 sont entrés dans la 2<sup>ème</sup> partie de l'étude, la phase randomisée de retrait, et ont reçu Simponi à 30 mg/m<sup>2</sup> (maximum 50 mg) + MTX ou un placebo + MTX toutes les 4 semaines. Après une poussée de la maladie, les enfants ont reçu Simponi à 30 mg/m<sup>2</sup> (maximum 50 mg) + MTX. À la semaine 48, les enfants entrent dans la phase d'extension à long terme.

Les enfants de cette étude ont démontré une réponse ACR Ped 30, 50, 70, et 90 dès la semaine 4.

À la semaine 16, 87% des enfants étaient répondeurs ACR Ped 30 et 79%, 66% et 36% des enfants respectivement étaient répondeurs ACR Ped 50, ACR Ped 70 et ACR Ped 90. À la semaine 16, 34% des enfants avaient une maladie inactive définie par la présence de tous les éléments suivants: pas d'articulations présentant une arthrite active; pas de fièvre, éruption cutanée, sérosité, splénomégalie, hépatomégalie, ou lymphadénopathie généralisée attribuable à l'AJI; uvéite non active; VS normal (< 20 mm/heure), ou CRP (< 1,0 mg/dL) ; évaluation globale de la maladie par le médecin (≤ 5 mm sur l'EVA) ; la durée de la raideur matinale < 15 minutes.

À la semaine 16, toutes les composantes de l'ACR Ped ont démontré une amélioration cliniquement pertinente par rapport à l'inclusion (Voir le tableau 8).

**Tableau 8**  
**Amélioration clinique par rapport à l'inclusion des composantes de l'ACR Ped à la semaine 16<sup>a</sup>**

	<b>Pourcentage médian d'amélioration</b>
	<b>Simponi 30 mg/m<sup>2</sup></b> <b>n<sup>b</sup> = 173</b>
Évaluation globale de la maladie par le médecin (EVA <sup>c</sup> 0-10 cm)	88 %

Évaluation globale du bien-être par les patients/parents (EVA 0-10 cm)	67 %
Nombre d'articulations actives	92 %
Nombre d'articulations avec une limitation de la mobilité	80 %
Fonction physique évaluée par CHAQ <sup>d</sup>	50 %
VS (mm/h) <sup>e</sup>	33 %

<sup>a</sup> base de référence = semaine 0

<sup>b</sup> « n » reflète les patients inclus

<sup>c</sup> EVA: échelle visuelle analogique

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

<sup>e</sup> VS (mm/h): vitesse de sédimentation (millimètres par heure)

Le critère principal, la proportion d'enfants répondeurs à ACR Ped 30 à la semaine 16 et qui n'ont pas présenté une poussée de la maladie entre la semaine 16 et la semaine 48, n'a pas été atteint. La majorité des enfants n'a pas présenté de poussée entre la semaine 16 et la semaine 48 (59% dans le groupe Simponi + MTX et 53% dans le groupe placebo + MTX, respectivement ;  $p = 0,41$ ).

Des analyses pré-spécifiées du critère principal dans les sous-groupes caractérisés par rapport aux valeurs initiales de CRP ( $\geq 1$  mg/dL vs  $< 1$  mg/dL) ont démontré un taux de poussées plus élevés parmi les patients avec une CRP  $\geq 1$  mg/dL (87% vs 40%  $p = 0.0068$ ) chez les patients traités par placebo + MTX par rapport aux patients traités par golimumab + MTX.

À la semaine 48, respectivement 53% et 55% des enfants dans le groupe Simponi + MTX et dans le groupe placebo + MTX, étaient répondeurs ACR Ped 30 et 40% et 28% d'enfants dans le groupe Simponi + MTX et dans le groupe placebo + MTX, ont développés une maladie inactive.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Simponi dans la population pédiatrique dans la rectocolite hémorragique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### *Absorption*

À la suite d'une administration unique par voie sous-cutanée de golimumab à des sujets sains ou des patients atteints de PR, le délai médian pour atteindre les concentrations sériques maximum ( $T_{max}$ ) variait de 2 à 6 jours. Une injection sous-cutanée de 50 mg de golimumab à des sujets sains a permis d'obtenir une concentration sérique maximum moyenne ( $C_{max}$ )  $\pm$  écart-type de  $3,1 \pm 1,4$   $\mu\text{g/mL}$ .

À la suite d'une injection unique sous-cutanée de 100 mg, l'absorption de golimumab était comparable dans la partie haute du bras, l'abdomen et les cuisses, avec une biodisponibilité absolue moyenne de 51 %. Étant donné que le golimumab a présenté un PK quasi-proportionnel à la dose suite à une administration par voie sous-cutanée, la biodisponibilité absolue d'une dose de golimumab 50 mg ou 200 mg devrait être comparable.

### *Distribution*

À la suite d'une administration unique intraveineuse, le volume moyen de distribution était  $115 \pm 19$  mL/kg.

### *Élimination*

La clairance systémique du golimumab était estimée à  $6,9 \pm 2,0$  mL/jour/kg. La demi-vie terminale était estimée à environ  $12 \pm 3$  jours chez des sujets sains et des valeurs comparables ont été observées chez des patients atteints de PR, de RP, de SA ou de RCH.

Lorsque 50 mg de golimumab est administré par voie sous-cutanée à des patients atteints de PR, de RP ou de SA toutes les 4 semaines, les concentrations sériques atteignent un état d'équilibre à la semaine 12. L'association du MTX à 50 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines

a permis d'obtenir une moyenne des concentrations sériques résiduelles stables ( $\pm$  écart-type) d'environ  $0,6 \pm 0,4$   $\mu\text{g/mL}$  chez des patients atteints de PR active malgré un traitement par MTX, et environ  $0,5 \pm 0,4$   $\mu\text{g/mL}$  chez des patients atteints de RP actif et environ  $0,8 \pm 0,4$   $\mu\text{g/mL}$  chez des patients atteints de SA. Une moyenne des concentrations sériques résiduelles stables de golimumab chez les patients atteints de SpA axiale NR étaient similaires à celles observées chez les patients avec une SA après une administration sous-cutanée de 50 mg de golimumab toutes les 4 semaines.

Les patients atteints de PR, de RP ou de SA n'ayant pas reçu de MTX de manière concomitante ont obtenu des concentrations résiduelles stables de golimumab environ 30 % inférieures à celles des patients ayant reçu golimumab avec du MTX. Chez un nombre limité de patients atteints de PR traités par golimumab sous-cutané sur une période de 6 mois, l'utilisation concomitante du MTX a réduit la clairance apparente du golimumab d'approximativement 36 %. Toutefois, l'analyse pharmacocinétique de population a révélé que l'utilisation concomitante d'AINS, de corticostéroïdes oraux ou de sulfasalazine n'a pas influencé la clairance apparente du golimumab.

Après l'administration de doses d'induction de 200 mg et 100 mg de golimumab respectivement aux semaines 0 et 2 et de doses d'entretien de 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines à des patients atteints de RCH, les concentrations sériques du golimumab atteignent un état d'équilibre approximativement 14 semaines après le début du traitement. Le traitement par 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant la période d'entretien a permis d'obtenir des concentrations sériques moyennes résiduelles stables, respectivement d'environ  $0,9 \pm 0,5$   $\mu\text{g/mL}$  et  $1,8 \pm 1,1$   $\mu\text{g/mL}$ .

Chez les patients atteints de RCH traités par 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs n'a pas eu d'effet substantiel sur le niveau des concentrations résiduelles stables du golimumab.

Les patients ayant développé des anticorps anti-golimumab présentaient généralement de faibles concentrations sériques résiduelles stables de golimumab (voir rubrique 5.1).

#### *Linéarité*

Le golimumab a permis d'obtenir des données pharmacocinétiques quasi-proportionnelles à la dose chez les patients atteints de PR avec des dosages allant de 0,1 à 10,0 mg/kg à la suite d'une dose unique administrée par voie intraveineuse. Après une dose unique administrée par voie SC chez des sujets sains, des doses pharmacocinétiques approximativement proportionnelles ont été observées avec des dosages de 50 mg à 400 mg.

#### *Effet du poids sur la pharmacocinétique*

Il y avait une tendance à une augmentation de la clairance apparente du golimumab corrélée à l'augmentation du poids (voir rubrique 4.2).

#### *Population pédiatrique*

Les données pharmacocinétiques du golimumab ont été déterminées chez 173 enfants atteints d'une AJIp, âgés de 2 à 17 ans. Dans l'étude chez les enfants atteints d'AJIp, les enfants qui ont reçu du golimumab à 30 mg/m<sup>2</sup> (maximum 50 mg) par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, avaient une médiane des concentrations résiduelles stable du golimumab qui étaient similaires entre les différents groupes d'âge, et qui étaient également similaires ou légèrement supérieur par rapport aux adultes atteints de PR qui ont reçu 50 mg de golimumab toutes les 4 semaines.

La modélisation et la simulation pharmacocinétique/pharmacodynamique dans la population chez les enfants atteints d'AJIp ont confirmé la relation entre l'exposition à du golimumab sérique et l'efficacité clinique, cela soutient le fait que la posologie du golimumab à 50 mg toutes les 4 semaines chez les enfants d'au moins 40 kg avec une AJIp permet d'obtenir des expositions similaires à ceux révélés efficaces chez l'adulte.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude sur la mutagénicité, la fertilité chez l'animal ni sur la cancérogenèse à long-terme n'a été réalisée avec le golimumab.

Dans une étude sur la fertilité et la fonction reproductive en général chez la souris, l'utilisation d'un anticorps analogue qui inhibe de manière sélective l'activité fonctionnelle du TNF $\alpha$  de la souris, le nombre de souris gestantes avait été réduit. On ne sait pas encore si ce résultat était dû à des effets sur les mâles et/ou les femelles. Dans une étude de toxicité pour le développement menée sur des souris après l'administration du même anticorps analogue et chez des singes cynomolgus prenant du golimumab, aucun signe de toxicité maternelle, embryotoxicité ou tératogénicité n'a été décelé.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Sorbitol (E420)  
L-histidine  
Chlorhydrate d'histidine monohydraté  
Polysorbate 80  
Eau pour préparation injectable.

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

18 mois

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).  
Ne pas congeler.  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

0,5 mL de solution en seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille attachée (inox) et un protège aiguille (caoutchouc contenant du latex) en seringue préremplie. Simponi est disponible en boîtes contenant 1 seringue préremplie et en conditionnement multiple contenant 3 (3 boîtes de 1) seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Simponi est fourni sous forme de seringue préremplie à usage unique. Chaque boîte de Simponi est fournie avec la notice d'utilisation qui décrit de façon complète le mode d'emploi de la seringue. Après avoir retiré la seringue préremplie du réfrigérateur, elle doit être maintenue à température ambiante pendant 30 minutes avant l'injection de Simponi. La seringue ne doit pas être secouée.

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune et peut contenir quelques petites particules de protéine translucides ou blanches. Cet aspect n'est pas inhabituel pour les solutions contenant des protéines. Simponi ne doit pas être utilisé si la solution jaunit, est trouble ou si elle contient des particules étrangères visibles.

La notice située dans l'emballage contient toutes les instructions de préparation et d'administration de Simponi en seringue préremplie.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/546/003 1 seringue préremplie  
EU/1/09/546/004 3 seringues préremplies

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 1 octobre 2009  
Date de dernier renouvellement : 19 Juin 2014

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Simponi 100 mg, solution injectable en stylo prérempli.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli de 1 mL contient 100 mg de golimumab\*.

\* Anticorps monoclonal humain de type IgG1 $\kappa$  produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire :

Chaque stylo prérempli contient 41 mg de sorbitol par dose de 100 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli (injection), SmartJect.

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde (PR)

Simponi, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX.

Il a été démontré que Simponi, en association avec le MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.

Pour toute information concernant l'indication dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, veuillez voir le RCP de Simponi 50 mg.

Rhumatisme psoriasique (RP)

Simponi, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement par DMARD a été inadéquate. Il a été démontré que Simponi ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (voir rubrique 5.1) et améliore la fonction physique.

Spondyloarthrite axiale

*Spondylarthrite ankylosante (SA)*

Simponi est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

### *Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR)*

Simponi est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

### Rectocolite hémorragique (RCH)

Simponi est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Simponi doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique ou de la rectocolite hémorragique. Les patients traités par Simponi devront recevoir la carte de signalement Patient.

### Posologie

#### *Polyarthrite rhumatoïde*

Simponi 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.

Simponi doit être administré de manière concomitante avec le MTX.

#### *Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante ou spondyloarthrite axiale non radiographique*

Simponi 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 3 à 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré dans ce délai.

#### *Patients dont le poids corporel est supérieur à 100 kg*

Pour toutes les indications ci-dessus, chez les patients ayant une PR, un RP, une SA ou une SpA axiale NR avec un poids corporel de plus de 100 kg qui n'obtiennent pas de réponse clinique satisfaisante après 3 ou 4 doses, une augmentation de la dose de golimumab à 100 mg une fois par mois peut être envisagée, en tenant compte du risque accru de certains effets indésirables graves survenant avec une dose de 100 mg par rapport à 50 mg (voir rubrique 4.8). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré après 3 à 4 doses supplémentaires de 100 mg.

#### *Rectocolite hémorragique*

##### *Patients pesant moins de 80 kg*

Simponi est administré à la dose initiale de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2, puis par la suite 50 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1).

##### *Patients pesant 80 kg ou plus*

Simponi est administré à la dose initiale de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2, puis par la suite 100 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1).

Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période.

### En cas d'oubli d'une prise de Simponi

Si un patient oublie une injection de Simponi le jour prévu, elle doit être effectuée dès que le patient s'en souvient. Les patients doivent recevoir comme instruction de ne pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée.

La dose suivante devra être administrée d'après le principe suivant :

- si la dose est administrée avec moins de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier initial.
- si la dose est administrée avec plus de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et un nouveau calendrier devra être établi à partir de la date de cette injection.

### Populations particulières

#### *Sujets âgés (≥ 65 ans)*

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés.

#### *Insuffisance rénale et hépatique*

Simponi n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation de doses ne peut être faite.

#### *Population pédiatrique*

Simponi 100 mg n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

### Mode d'administration

Simponi est destiné à un usage sous-cutané. Après avoir été formés de manière appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter eux-mêmes Simponi si leur médecin considère que cela est approprié, avec un suivi médical si nécessaire. Les patients doivent recevoir comme instruction d'injecter la quantité totale de Simponi selon les instructions complètes d'administration fournies dans la notice. Si plusieurs injections sont nécessaires, les injections doivent être administrées à différents endroits du corps.

Pour les instructions d'administration, voir la rubrique 6.6.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Tuberculose (TB) active ou autres infections sévères, telles que sepsis, et infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA) (voir rubrique 4.4).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Infections

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive au regard des infections y compris la tuberculose avant, pendant et après le traitement par Simponi. L'élimination du golimumab pouvant prendre jusqu'à 5 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période. Simponi ne doit pas être ré-administré si le patient développe une infection grave ou un sepsis (voir rubrique 4.3).

Simponi ne doit pas être administré à des patients atteints d'une infection active cliniquement importante. Des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation de Simponi est envisagée chez des patients présentant une infection chronique ou des antécédents d'infection récurrente. Les patients doivent être avertis du risque infectieux et éviter l'exposition à tout facteur de risque potentiel d'infection.

Les patients traités par anti-TNF présentent un risque plus important de développer une infection grave.

Des infections bactériennes (notamment sepsis et pneumonie), mycobactériennes (notamment TB), fongiques invasives ou opportunistes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées chez des patients traités par Simponi. Certaines de ces infections graves ont été observées chez des patients sous traitement immunosuppresseur concomitant, ce qui, en plus de leur maladie sous-jacente, pourrait les prédisposer aux infections. Les patients qui développent une nouvelle infection au cours d'un traitement par Simponi doivent être étroitement surveillés et bénéficier d'une évaluation diagnostique complète. L'administration de Simponi doit être arrêtée si un patient développe une nouvelle infection grave ou un sepsis, et un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être initié jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

Pour les patients ayant séjourné ou voyagé dans des régions endémiques pour les infections fongiques invasives telles que histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose, le rapport bénéfice/risque du traitement par Simponi doit être soigneusement pris en compte avant l'initiation du traitement. Chez les patients à risque traités par Simponi, une infection fongique invasive doit être suspectée s'ils développent une maladie systémique grave. Le diagnostic et la mise en place d'un traitement antifongique empirique chez ces patients doivent être effectués en accord avec un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints d'infections fongiques invasives, si possible.

### *Tuberculose*

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Simponi. On a pu constater que dans la majorité des cas, la tuberculose était de type extrapulmonaire, localisée ou disséminée.

Avant l'instauration du traitement par Simponi, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche de tuberculose active ou inactive (« latente »). Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé précisant les antécédents personnels de tuberculose ou d'éventuels contacts antérieurs avec un patient atteint de tuberculose et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests appropriés, tels que l'intradermo-réaction ou l'analyse de sang et une radiographie thoracique, doivent être réalisés chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de consigner les dates de ces examens sur la carte de signalement patient. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermo-réaction peut s'avérer faussement négative, surtout chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Simponi ne doit pas être initié (voir rubrique 4.3).

En cas de suspicion de tuberculose latente, il est conseillé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose. Dans tous les cas décrits ci-dessous, le rapport bénéfice/risque du traitement par Simponi doit être soigneusement pris en compte.

Si une tuberculose inactive (« latente ») est diagnostiquée, un traitement antituberculeux adapté à une tuberculose latente doit être démarré avant d'instaurer un traitement par Simponi et ce, conformément aux recommandations locales.

Chez les patients présentant des facteurs de risque multiples ou significatifs de tuberculose, et présentant un résultat négatif au test de dépistage d'une tuberculose latente, un traitement antituberculeux doit être envisagé avant d'initier un traitement par Simponi. La prise d'un traitement antituberculeux doit également être envisagée avant d'instaurer un traitement par Simponi chez des patients présentant des antécédents de tuberculose latente ou active pour qui le bon déroulement du traitement ne peut pas être confirmé.

Des cas de tuberculose active ont été rapportés chez des patients traités par Simponi pendant et après le traitement de la tuberculose latente. Les patients traités par Simponi doivent être surveillés étroitement pour déceler des signes et des symptômes de tuberculose active, y compris les patients présentant un résultat négatif au test de dépistage d'une tuberculose latente, les patients qui suivent un

traitement pour une tuberculose latente, ou les patients ayant été précédemment traités pour une infection tuberculeuse.

Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes/symptômes évoquant une tuberculose (par exemple, toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par Simponi.

#### Réactivation du virus de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B est survenue chez des patients porteurs chroniques de ce virus (c'est-à-dire, positifs pour l'antigène de surface) qui ont reçu un anti-TNF, y compris Simponi. Pour certains de ces cas, l'évolution a été fatale.

La recherche d'une infection par VHB doit être effectuée avant d'initier un traitement par Simponi. Pour les patients dont le test d'infection au VHB est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B.

Il faut surveiller étroitement les patients porteurs de VHB nécessitant un traitement par Simponi pour déceler les signes ou symptômes révélateurs d'une infection active de VHB tout au long du traitement par Simponi et plusieurs mois après la fin de celui-ci. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral conjointement avec un anti-TNF n'est disponible afin de prévenir une réactivation du VHB. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, le traitement par Simponi doit être interrompu et un traitement antiviral efficace avec un traitement complémentaire approprié, doit être instauré.

#### Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Le rôle potentiel d'un traitement anti-TNF dans le développement des tumeurs malignes est inconnu. Au vu des connaissances actuelles, on ne peut exclure le risque de développer des lymphomes, une leucémie ou d'autres tumeurs malignes chez des patients traités par anti-TNF. Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement par anti-TNF chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

#### *Tumeur maligne pédiatrique*

Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par des agents anti-TNF (initiation du traitement  $\leq$  18 ans). Environ la moitié des cas étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

#### *Lymphome et leucémie*

Dans les phases contrôlées des études cliniques menées avec tous les anti-TNF, y compris Simponi, le nombre de cas de lymphomes observés était plus important chez les patients recevant un traitement anti-TNF que chez les patients du groupe contrôle. Au cours des études cliniques de Simponi de phase IIb et de phase III dans la PR, le RP et la SA, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par Simponi était plus élevée que celle attendue dans la population générale. Des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par Simponi. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de longue date, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'évaluation du risque.

Depuis la commercialisation de Simponi, de rares cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par d'autres anti-TNF (voir rubrique 4.8). Ce type de lymphome T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très agressive et une issue habituellement fatale. La majorité des cas sont survenus chez des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin qui recevaient presque tous un traitement concomitant par l'azathioprine (AZA) ou par la 6-mercaptopurine (6-MP) pour une maladie inflammatoire de l'intestin. Le risque potentiel de l'association de l'AZA ou 6-MP et de Simponi doit être soigneusement évalué. Le risque de

développer un lymphome T hépatosplénique chez les patients traités par des anti-TNF ne peut pas être exclu.

#### *Tumeurs malignes autres que le lymphome*

Dans les phases contrôlées des études cliniques de Simponi de phase IIb et de phase III dans le traitement de la PR, du RP, de la SA et de la RCH, l'incidence des tumeurs malignes autres que le lymphome (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable dans le groupe Simponi et le groupe contrôle.

#### *Dysplasie/carcinome colique*

L'influence du traitement par golimumab sur le risque de développement d'une dysplasie ou d'un cancer du côlon n'est pas connue. Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant un risque accru de développer une dysplasie ou un carcinome colique (par exemple, les patients avec une rectocolite hémorragique de longue date ou une cholangite sclérosante primitive), ou ayant des antécédents de dysplasie ou de carcinome colique doivent être dépistés régulièrement pour dysplasie avant la mise sous traitement et au cours de l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit comprendre une coloscopie et des biopsies conformément aux recommandations locales. Chez les patients traités par Simponi avec une dysplasie récemment diagnostiquée, les risques et bénéfices doivent être soigneusement évalués pour chaque patient afin d'envisager individuellement l'arrêt ou la poursuite du traitement.

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation de Simponi chez des patients atteints d'asthme sévère persistant, plus de tumeurs malignes ont été rapportées chez les patients traités par Simponi que chez les patients du groupe contrôle (voir rubrique 4.8). La signification de ce résultat est inconnue.

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation d'un autre agent anti-TNF, l'infliximab, chez des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère, plus de tumeurs malignes ont été observées, principalement dans les poumons ou la tête et le cou, chez les patients traités par infliximab que chez les patients du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important. Ainsi, des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement anti-TNF chez des patients atteints de BPCO ainsi que chez des patients présentant un risque accru de tumeur du fait d'un tabagisme important.

#### *Cancers cutanés*

Des mélanomes ont été rapportés chez des patients traités par des agents anti-TNF, dont Simponi. Des carcinomes à cellules de Merkel ont été rapportés chez des patients traités par d'autres agents anti-TNF (voir rubrique 4.8). Des examens périodiques de la peau sont recommandés, en particulier chez les patients qui ont des facteurs de risque de cancer cutané.

#### Insuffisance cardiaque congestive (ICC)

Des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et de nouvelle survenue d'ICC ont été rapportés avec les anti-TNF, y compris Simponi. Pour certains de ces cas, l'évolution a été fatale. Lors d'une étude clinique sur un autre anti-TNF, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité due à l'ICC ont été observées. Simponi n'a pas été étudié chez des patients atteints d'ICC. Simponi doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). Les patients doivent être étroitement surveillés et Simponi doit être interrompu chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.3).

#### Atteintes neurologiques

L'utilisation d'anti-TNF, y compris Simponi, a été associée à des cas d'exacerbation ou d'apparition de nouveaux symptômes cliniques et/ou de signes radiographiques de troubles démyélinisants du système nerveux central, y compris la sclérose en plaques et les troubles démyélinisants périphériques. Chez les patients atteints de troubles démyélinisants pré-existants ou récents, le rapport bénéfice/risque d'un traitement anti-TNF doit être pris en compte avant d'initier un traitement par Simponi.

L'arrêt de Simponi devra être envisagé si ces troubles se produisent (voir rubrique 4.8).

#### Chirurgie

Il n'existe que peu de données de tolérance d'un traitement par Simponi chez des patients qui ont subi une intervention chirurgicale, y compris une arthroplastie. Il faut tenir compte de la longue demi-vie de Simponi si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient dont l'état requiert une intervention chirurgicale au cours d'un traitement par Simponi doit être étroitement surveillé afin de détecter toute infection, et les mesures appropriées doivent être prises.

#### Immunosuppression

Il est possible que les anti-TNF, y compris Simponi, affectent les défenses immunitaires du patient à l'encontre des infections et des tumeurs malignes d'autant que le TNF est un médiateur de l'inflammation et qu'il module la réponse immunitaire cellulaire.

#### Réactions auto-immunes

La déficience relative en TNF-alpha due au traitement anti-TNF peut déclencher une réaction auto-immune. Si un patient développe des symptômes évocateurs d'un syndrome type lupus à la suite d'un traitement par Simponi et qu'il présente des anticorps anti-ADN double brin, le traitement par Simponi doit alors être interrompu (voir rubrique 4.8).

#### Réactions hématologiques

Depuis leur commercialisation, des cas de pancytopenie, leucopénie, neutropénie, anémie aplasique et thrombocytopénie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Des cytopénies, y compris une pancytopenie, ont rarement été rapportées avec Simponi dans les études cliniques. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis médical s'ils présentent des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins (tels que fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur). L'arrêt de Simponi devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies hématologiques significatives seront confirmées.

#### Administration concomitante d'anti-TNF et d'anakinra

Des infections graves et une neutropénie ont été observées dans des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra et d'un autre anti-TNF, l'éta nercept, sans bénéfice clinique supplémentaire. En raison de la nature des effets indésirables observés avec cette combinaison thérapeutique, des effets néfastes similaires peuvent également résulter de l'association d'anakinra et d'autres anti-TNF. L'association de Simponi et d'anakinra n'est pas recommandée.

#### Administration concomitante d'anti-TNF et d'abatacept

Dans des études cliniques, l'administration concomitante d'anti-TNF et d'abatacept a été associée à une augmentation du risque d'infections y compris d'infections sévères comparativement aux anti-TNF utilisés seuls, sans augmentation du bénéfice clinique. L'association de Simponi et d'abatacept n'est pas recommandée.

#### Administration concomitante avec d'autres biothérapies

Les informations sont insuffisantes concernant l'utilisation concomitante de Simponi avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que Simponi. L'administration concomitante de Simponi avec ces biothérapies n'est pas recommandée en raison de l'augmentation possible du risque d'infections, et d'autres interactions pharmacologiques potentielles.

#### Changement de traitements de fond (DMARD) biologiques

Des précautions doivent être prises lors du changement d'un agent biologique par un autre, et les patients doivent rester sous surveillance puisque le risque d'effets indésirables dont les infections peut être augmenté.

#### Vaccination / Agents infectieux thérapeutiques

Les patients traités par Simponi pourront être vaccinés de manière concomitante, sauf en cas de vaccins vivants (voir rubriques 4.5 et 4.6). Chez les patients recevant un traitement par anti-TNF, des données limitées sont disponibles sur la réponse à la vaccination avec des vaccins vivants ou sur la

transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants. L'utilisation de vaccins vivants peut entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées.

D'autres utilisations d'agents infectieux thérapeutiques tels que des bactéries vivantes atténuées (par exemple, l'instillation vésicale de BCG pour le traitement d'un cancer) pourraient entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. Il est recommandé de ne pas administrer d'agents infectieux thérapeutiques de façon concomitante avec Simponi.

#### Réactions allergiques

Depuis la commercialisation, des réactions graves d'hypersensibilité systémique (y compris réaction anaphylactique) ont été rapportées suite à l'administration de Simponi. Certaines de ces réactions sont survenues après la première administration de Simponi. Si une réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves surviennent, l'administration de Simponi doit être interrompue immédiatement et un traitement adapté doit être initié.

#### *Hypersensibilité au latex*

Le protège aiguille du stylo prérempli est fabriqué à partir de caoutchouc naturel contenant du latex, ce qui peut provoquer des réactions allergiques chez des personnes allergiques au latex.

#### Populations particulières

##### *Sujets âgés (≥ 65 ans)*

Au cours des études de phase III dans le traitement de la PR, du RP, de la SA et de la RCH, aucune différence globale n'a été observée concernant les effets indésirables (EI), les effets indésirables graves (EIG) et les infections graves chez des sujets âgés de 65 ans ou plus traités par Simponi par rapport aux patients plus jeunes. Toutefois, des précautions et une attention particulière à l'égard de la survenue d'infections doivent être prises lors du traitement des sujets âgés. Il n'y avait pas de patients âgés de 45 ans et plus dans l'étude SpA axiale NR.

##### *Insuffisance rénale et hépatique*

Aucune étude spécifique de Simponi n'a été menée sur des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Simponi doit être utilisé avec précaution chez des sujets atteints de troubles de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2).

#### Excipients

Simponi contient du sorbitol (E420). Les patients souffrant de pathologies héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre Simponi.

#### Risque potentiel d'erreurs médicamenteuses

Simponi est enregistré aux dosages de 50 mg et de 100 mg pour une administration sous-cutanée. Il est important que le bon dosage soit utilisé afin d'administrer la dose correcte, comme indiqué dans la rubrique posologie (voir rubrique 4.2). Des précautions doivent être prises pour administrer le bon dosage afin de s'assurer que les patients ne sont pas sous-dosés ou surdosés.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

#### Administration concomitante avec d'autres biothérapies

L'association de Simponi avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que Simponi, dont l'anakinra et l'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

#### Vaccins vivants / autres agents infectieux thérapeutiques

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec Simponi (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Les agents infectieux thérapeutiques ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec Simponi (voir rubrique 4.4).

#### Méthotrexate

Bien que l'administration concomitante de MTX permette d'obtenir des concentrations résiduelles stabilisées supérieures de Simponi chez les patients atteints de PR, RP ou de SA, les données ne suggèrent pas la nécessité d'ajuster ni la dose de Simponi, ni celle du MTX (voir rubrique 5.2).

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par golimumab.

#### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du golimumab chez la femme enceinte. En raison de l'inhibition du TNF, le golimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. Des études réalisées sur l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). L'utilisation du golimumab chez la femme enceinte n'est pas recommandée ; le golimumab doit être donné à une femme enceinte uniquement en cas de réelle nécessité.

Le golimumab traverse la barrière placentaire. Des anticorps ont été détectés jusqu'à 6 mois dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par un anticorps monoclonal anti-TNF au cours de la grossesse. Par conséquent, ces nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infections. Il n'est pas recommandé d'administrer de vaccins vivants aux nourrissons exposés *in utero* au golimumab dans les 6 mois suivant la dernière injection de golimumab à la mère au cours de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### Allaitement

On ignore si le golimumab est excrété dans le lait maternel ou absorbé systématiquement après ingestion. Il a été montré que le golimumab passe dans le lait maternel des singes et, comme de nombreuses immunoglobulines humaines sont excrétées dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par golimumab.

#### Fertilité

Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été réalisée avec le golimumab. Une étude de fertilité chez la souris, utilisant un anticorps analogue qui inhibe sélectivement l'activité fonctionnelle du TNF $\alpha$  de la souris, n'a montré aucun effet pertinent sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Simponi peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges peuvent survenir après l'administration de Simponi (voir rubrique 4.8).

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de tolérance

Au cours de la période contrôlée des études pivots dans le traitement de la PR, du RP, de la SA, de la SpA axiale NR et de la RCH, l'effet indésirable (EI) le plus fréquemment rapporté était l'infection des voies respiratoires hautes, observée chez 12,6 % des patients traités par golimumab comparé à 11,0 % des patients témoins. Les EI les plus graves, rapportés sous golimumab étaient des infections graves (y compris sepsis, pneumonie, TB, infections fongiques invasives et infections opportunistes), troubles démyélinisants, réactivation du VHB, ICC, processus auto-immuns (syndrome lupique « type lupus »),

réactions hématologiques, hypersensibilité systémique grave (y compris réaction anaphylactique), vascularite, lymphome et leucémie (voir rubrique 4.4).

#### Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Les EI observés lors d'études cliniques et rapportés depuis la commercialisation dans le monde sont listés dans le tableau 1. Au sein des systèmes classe-organe, les effets indésirables sont listés par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1**  
**Liste sous forme de tableau des EI**

<p>Infections et infestations</p> <p>Très fréquent : Infection des voies respiratoires hautes (nasopharyngite, pharyngite, laryngite et rhinite)</p> <p>Fréquent : Infections bactériennes (telles que cellulite), infection des voies respiratoires basses (telle que pneumonie), infections virales (telles que grippe et herpès), bronchite, sinusite, infections fongiques superficielles, abcès</p> <p>Peu fréquent : Sepsis y compris choc septique, pyélonéphrite</p> <p>Rare : Tuberculose, infections opportunistes (telles qu'infections fongiques invasives [histoplasmoses, coccidioïdomycoses, pneumocystose], infection bactérienne, mycobactérienne atypique et protozoaire), réactivation de l'hépatite B, arthrite bactérienne, bursite infectieuse</p>
<p>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées</p> <p>Peu fréquent : Tumeurs (telles que cancer de la peau, carcinome à cellules squameuses et naevus malin)</p> <p>Rare : Lymphome, leucémie, mélanome</p> <p>Indéterminé : Carcinome à cellules de Merkel*, lymphome T hépatosplénique*</p>
<p>Affections hématologiques et du système lymphatique</p> <p>Fréquent : Anémie</p> <p>Peu fréquent : Leucopénie, thrombocytopénie, pancytopénie</p> <p>Rare : Anémie aplasique</p>
<p>Affections du système immunitaire</p> <p>Fréquent : Réactions allergiques (bronchospasme, hypersensibilité, urticaire), auto-anticorps positif</p> <p>Rare : Réactions graves d'hypersensibilité systémique (y compris réaction anaphylactique), vascularite (systémique), sarcoïdose</p>
<p>Affections endocriniennes</p> <p>Peu fréquent : Trouble thyroïdien (tel que hypothyroïdie, hyperthyroïdie et goitre)</p>
<p>Affections du métabolisme et de la nutrition</p> <p>Peu fréquent : Augmentation du taux de glucose dans le sang, augmentation des lipides</p>
<p>Affections psychiatriques</p> <p>Fréquent : Dépression, insomnie</p>
<p>Affections du système nerveux</p> <p>Fréquent : Vertiges, céphalées, paresthésies</p> <p>Peu fréquent : Troubles de l'équilibre</p> <p>Rare : Troubles démyélinisants (central et périphérique), dysgueusie</p>

Affections oculaires	Peu fréquent : Troubles visuels (tels que vision floue et diminution de l'acuité visuelle), conjonctivite, allergie oculaire (telles que prurit et irritation)
Affections cardiaques	Peu fréquent : Arythmie, troubles ischémiques des artères coronaires Rare : Insuffisance cardiaque congestive (apparition ou aggravation)
Affections vasculaires	Fréquent : Hypertension Peu fréquent : Thrombose (telle que thrombose veineuse profonde et aortique), rougeur Rare : Phénomène de Raynaud
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : Asthme et symptômes associés (tels que sifflements et hyperactivité bronchique) Peu fréquent : Maladie pulmonaire interstitielle
Affections gastro-intestinales	Fréquent : Dyspepsie, douleur gastro-intestinale et abdominale, nausées, troubles inflammatoires gastro-intestinaux (tels que gastrite et colite), stomatite Peu fréquent : Constipation, reflux gastro-oesophagien
Affections hépatobiliaires	Fréquent : Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase Peu fréquent : Cholélithiase, troubles hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Prurit, rash, alopecie, dermatite Peu fréquent : Réactions cutanées bulleuses, psoriasis (apparition de novo ou aggravation d'un psoriasis pré-existant palmaire/plantaire et pustuleux), urticaire Rare : Exfoliation de la peau, vascularite (cutanée)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Rare : Syndrome lupique
Affections rénales et urinaires	Rare : Troubles de la vessie, troubles rénaux
Affections des organes de reproduction et des seins	Peu fréquent : Troubles mammaires, troubles du cycle menstruel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : Pyrexie, asthénie, réaction au site d'injection (telle qu'érythème au site d'injection, urticaire, induration, douleur, hématome, prurit, irritation et paresthésie), gêne thoracique Rare : Retard de cicatrisation
Blessure, empoisonnement et opérations compliquées	Fréquent : Fractures osseuses

\* : Observés avec d'autres anti-TNF, mais pas observés dans des études cliniques avec le golimumab

### Description des effets indésirables sélectionnés

#### *Infections*

Au cours de la période contrôlée des études pivots, l'infection des voies respiratoires hautes a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté ; chez 12,6 % des patients traités par golimumab

(incidence pour 100 sujets-année : 60,8 ; IC de 95 % : 55,0, 67,1) comparé à 11,0 % chez les patients du groupe contrôle (incidence pour 100 sujets-année : 54,5 ; IC de 95 % : 46,1, 64,0). Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, l'incidence pour 100 sujets-année des infections des voies respiratoires hautes était de 36,0 événements ; IC de 95 % : 34,9, 37,2 chez les patients traités par golimumab.

Au cours de la période contrôlée des études pivots, des infections ont été observées chez 23,0 % des patients traités par golimumab (incidence pour 100 sujets-année : 132,0 ; IC de 95 % : 123,3, 141,1) comparé à 20,2 % chez les patients du groupe contrôle (incidence pour 100 sujets-année : 122,3 ; IC de 95 % : 109,5, 136,2). Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, l'incidence pour 100 sujets-année des infections était de 83,5 événements ; IC de 95 % : 81,8, 85,3 chez les patients traités par golimumab.

Au cours de la période contrôlée des études dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR, des infections graves ont été observées chez 1,2 % des patients traités par golimumab et 1,2 % des patients du groupe contrôle. L'incidence des infections graves pour 100 sujets-année au cours de la période contrôlée des études dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR était de 7,3 ; IC de 95 % : 4,6, 11,1 pour le groupe golimumab 100 mg ; 2,9 ; IC de 95 % : 1,2, 6,0 pour le groupe golimumab 50 mg et 3,6 ; IC de 95 % : 1,5, 7,0 pour le groupe placebo. Dans la RCH, au cours de la période contrôlée des études sur l'induction par le golimumab, des infections graves ont été observées chez 0,8 % des patients traités par golimumab, comparé à 1,5 % des patients du groupe contrôle. Les infections graves observées chez les patients traités par golimumab comprenaient tuberculose, infections bactériennes y compris sepsis et pneumonie, infections fongiques invasives et autres infections opportunistes. Certaines de ces infections ont été mortelles. Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, il y avait une plus grande incidence d'infections graves, incluant les infections opportunistes et la TB chez les patients recevant golimumab 100 mg comparé aux patients recevant golimumab 50 mg. L'incidence pour 100 sujets-année de toutes les infections graves était de 4,3 ; IC de 95 % : 3,8, 4,8, chez les patients recevant golimumab 100 mg et de 2,6 ; IC de 95 % : 2,1, 3,2 chez les patients recevant golimumab 50 mg.

### *Tumeurs malignes*

#### Lymphome

Au cours des études pivots, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par golimumab a été supérieure à celle attendue dans la population générale. Dans les parties contrôlées et non contrôlées de ces études avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, une plus grande incidence de lymphome a été observée chez les patients recevant golimumab 100 mg comparé aux patients recevant golimumab 50 mg. Un lymphome a été diagnostiqué chez 9 sujets (1 dans le groupe traité par golimumab 50 mg et 8 dans les groupes traités par golimumab 100 mg) avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,03 (0,00, 0,16) et 0,12 (0,05, 0,24) événement pour golimumab 50 mg et 100 mg respectivement et 0,00 (0,00, 0,59) événement pour le groupe placebo. La majorité des lymphomes est survenue au cours de l'étude GO-AFTER, qui incluait des patients exposés auparavant à des anti-TNF, atteints d'une maladie de durée plus longue et réfractaire à plus de traitements (voir rubrique 4.4).

#### Tumeurs malignes autres que le lymphome

Au cours des périodes contrôlées des études pivots, et pendant approximativement 2 années de suivi, l'incidence des tumeurs malignes autres que le lymphome (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable dans les groupes golimumab et dans le groupe contrôle. Après approximativement 2 années de suivi, l'incidence des tumeurs non lymphomateuses (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable à celle observée dans la population générale.

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, un cancer de la peau autre que le mélanome a été diagnostiqué chez 5 sujets dans le groupe placebo, 10 dans le groupe golimumab 50 mg et 29 dans le groupe

golimumab 100 mg avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,38 (0,27, 0,52) pour les groupes golimumab combinés et 0,90 (0,29, 2,10) pour le groupe placebo.

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, des tumeurs malignes en plus de mélanome, de cancer de la peau autre que le mélanome et de lymphome ont été diagnostiquées chez 5 sujets dans le groupe placebo, 19 dans le groupe golimumab 50 mg et 30 dans le groupe golimumab 100 mg avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,47 (0,35, 0,63) pour les groupes golimumab combinés et 0,90 (0,29, 2,10) pour le groupe placebo (voir rubrique 4.4).

#### Cas rapportés lors d'études cliniques dans l'asthme

Lors d'une étude clinique exploratoire, les patients atteints d'asthme persistant sévère ont reçu une dose de charge de golimumab (150 % de la dose de traitement attribuée) par voie sous-cutanée à la semaine 0 suivie d'une dose de golimumab 200 mg, de golimumab 100 mg ou de golimumab 50 mg toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée jusqu'à la semaine 52. Huit tumeurs malignes dans le groupe de traitement golimumab combiné (n = 230) ont été rapportées et aucune dans le groupe placebo (n = 79). Un lymphome a été rapporté chez 1 patient, un cancer de la peau autre que le mélanome chez 2 patients et d'autres tumeurs malignes chez 5 patients. Aucun groupement spécifique selon un type quelconque de tumeur maligne n'a été défini.

Au cours de la phase contrôle versus placebo de l'essai clinique, l'incidence (IC de 95 %) de toutes les tumeurs malignes pour 100 sujets-année de suivi était de 3,19 (1,38, 6,28) dans le groupe golimumab. Dans cette étude, l'incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi chez les sujets traités par golimumab était de 0,40 (0,01, 2,20) pour le lymphome, 0,79 (0,10, 2,86) pour les cancers de la peau autres que le mélanome et 1,99 (0,64, 4,63) pour les autres tumeurs malignes. Pour les sujets sous placebo, l'incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de ces tumeurs malignes était de 0,00 (0,00, 2,94). La signification de ce résultat est inconnue.

#### *Atteintes neurologiques*

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, une plus grande incidence des troubles démyélinisants a été observée chez les patients recevant golimumab 100 mg comparée aux patients recevant golimumab 50 mg (voir rubrique 4.4).

#### *Augmentation du taux des enzymes hépatiques*

Au cours des périodes contrôlées des études pivots dans la PR et RP, une légère augmentation du taux d'ALAT (> 1 et < 3 x la limite normale supérieure (LNS)) a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et les patients du groupe contrôle lors des études dans la PR et le RP (22,1 % à 27,4 % des patients) ; dans les études sur la SA et la SpA axiale NR, une légère augmentation du taux d'ALAT a été observée chez un nombre plus important de patients traités par golimumab (26,9 %) que chez les patients du groupe contrôle (10,6 %). Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots dans la PR et le RP avec un suivi médian d'approximativement 5 années, l'incidence de la légère augmentation du taux d'ALAT était comparable chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle lors des études dans la PR et le RP. Dans la RCH, au cours de la période contrôlée des études sur l'induction par le golimumab, une légère augmentation du taux d'ALAT (> 1 et < 3 x LNS) a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle (respectivement 8,0 % et 6,9 %). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi moyen de 1 an, l'incidence de l'augmentation légère du taux d'ALAT a été de 19,4 % chez les patients traités par golimumab au cours de la phase d'entretien de l'étude dans la RCH.

Au cours des périodes contrôlées des études pivots dans la PR et la SA, l'augmentation du taux d'ALAT  $\geq 5$  x LNS était peu fréquente et observée chez un nombre plus important de patients traités par golimumab (0,4 % à 0,9 %) que de patients du groupe contrôle (0,0 %). Cette tendance n'a pas été observée dans la population atteinte de RP. Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots dans la PR, le RP et la SA avec un suivi médian de 5 années, l'incidence de

l'augmentation du taux d'ALAT  $\geq 5$  x LNS était comparable chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle. En général, ces augmentations ont été asymptomatiques et les anomalies ont diminué ou se sont résolues soit en maintenant, soit en interrompant le traitement par golimumab, soit en modifiant la prise de médicaments concomitants. Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées des études pivots du traitement d'induction par golimumab, une augmentation du taux d'ALAT  $\geq 5$  x LNS a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe placebo (respectivement 0,3 % et 1,0 %). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi moyen de 1 an, pendant la période d'entretien, l'incidence de l'augmentation du taux d'ALAT  $\geq 5$  x LNS a été de 0,7 % chez les patients recevant du golimumab.

Au cours des études pivots dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR, un patient d'une étude dans la PR présentant des anomalies hépatiques pré-existantes et recevant des médicaments pouvant y être associés, a reçu golimumab et a développé une hépatite fatale non infectieuse accompagnée d'une jaunisse. Le rôle du golimumab comme facteur associé ou aggravant ne peut pas être exclu.

#### *Réactions au site d'injection*

Des réactions au site d'injection ont été observées lors des périodes contrôlées des études pivots chez 5,4 % des patients traités par golimumab par rapport à 2,0 % chez les patients du groupe contrôle. La présence d'anticorps anti-golimumab peut augmenter le risque de réactions au site d'injection. La majorité des réactions au site d'injection étaient légères ou modérées, et la manifestation la plus fréquente a été un érythème au site d'injection. Les réactions au site d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du traitement.

Au cours des périodes contrôlées des études de phase IIb et/ou III dans la PR, le RP, la SA, la SpA axiale NR, l'asthme persistant sévère, et au cours des études de phase II/III dans la RCH, aucun patient traité par golimumab n'a développé de réaction anaphylactique.

#### *Auto-anticorps*

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots durant 1 année de suivi, 3,5 % des patients traités par golimumab et 2,3 % des patients du groupe contrôle ont développé des anticorps anti-nucléaires (à des titres de 1/160 ou supérieurs). La fréquence des anticorps anti-ADN double brin au bout d'un an de suivi chez les patients anti-ADN double brin négatif au début de l'étude était peu fréquente.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Des doses uniques allant jusqu'à 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse dans le cadre d'une étude clinique sans apparition de toxicité limitant la dose. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et d'initier immédiatement un traitement symptomatique approprié.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNF- $\alpha$ ), code ATC : L04AB06

### Mécanisme d'action

Le golimumab est un anticorps monoclonal humain qui forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes bioactives transmembranaire et soluble du TNF- $\alpha$  humain, ce qui empêche la liaison du TNF- $\alpha$  à ses récepteurs.

### Effets pharmacodynamiques

Il a été montré que la liaison du TNF humain au golimumab neutralisait l'expression à la surface des cellules, induite par le TNF- $\alpha$ , des molécules d'adhésion sélectine E, des molécules d'adhérence des cellules vasculaires-1 (VCAM-1) et des molécules d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) par les cellules endothéliales humaines. *In vitro*, la sécrétion induite par le TNF d'interleukine (IL-6), IL-8 et du facteur de croissance GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) par les cellules endothéliales humaines était également inhibée par le golimumab.

Une amélioration des taux de protéine C-réactive (CRP) a été observée comparativement aux groupes placebo et le traitement par Simponi a permis d'obtenir des réductions significatives des taux sériques d'IL-6, d'ICAM-1, de métalloprotéinase matricielle-3 (MMP-3) et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) par rapport au traitement de référence. De plus, les taux de TNF- $\alpha$  ont été réduits chez les patients atteints de PR et de SA et les taux d'IL-8 ont été réduits chez les patients atteints de RP. Ces modifications ont été rapportées lors de la première évaluation (semaine 4) après l'administration initiale de Simponi et se sont généralement maintenues jusqu'à la semaine 24.

### Efficacité clinique

#### *Polyarthrite rhumatoïde*

L'efficacité de Simponi a été démontrée lors de trois études multicentriques, randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo chez plus de 1 500 patients âgés de  $\geq 18$  ans et atteints de PR active modérée à sévère selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) depuis au moins 3 mois avant la visite de sélection. Les patients présentaient au moins 4 articulations gonflées et 4 articulations douloureuses. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines.

L'étude GO-FORWARD a évalué 444 patients atteints de PR active malgré une dose stable d'au moins 15 mg/semaine de MTX et n'ayant encore jamais été traités par un anti-TNF. Les patients ont été randomisés pour recevoir l'association placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. Après la semaine 24, les patients recevant l'association placebo + MTX sont passés dans le bras Simponi 50 mg + MTX. A la semaine 52, les patients sont rentrés dans la phase d'extension en ouvert à long terme.

L'étude GO-AFTER a évalué 445 patients ayant été précédemment traités avec un ou plusieurs anti-TNF, l'adalimumab, l'éta nercept ou l'infliximab. Les patients randomisés ont reçu soit le placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg. Les patients étaient autorisés à poursuivre en association un traitement par DMARD avec le MTX, la sulfasalazine (SSZ), et/ou l'hydroxychloroquine (HCQ) au cours de l'étude. Les raisons d'arrêt des précédents traitements par anti-TNF étaient un manque d'efficacité (58 %), un problème de tolérance (13 %) et/ou des raisons autres que la tolérance ou l'efficacité (29 %, principalement pour des raisons financières).

L'étude GO-BEFORE a évalué 637 patients atteints de PR active, naïfs de MTX et n'ayant pas été traités auparavant par un anti-TNF. Les patients randomisés ont reçu soit le placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. À la semaine 52, les patients sont rentrés dans une phase d'extension en ouvert à long terme, ceux qui recevaient du placebo + MTX et qui avaient au moins une articulation douloureuse ou enflée sont passés à Simponi 50 mg + MTX.

Dans l'étude GO-FORWARD, les critères (co-)principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse à l'ACR 20 à la semaine 14 et l'amélioration du score du *Health Assessment Questionnaire* (HAQ, Questionnaire de Qualité de vie) à la semaine 24. Dans l'étude GO-AFTER, le critère principal était le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 14. Dans l'étude

GO-BEFORE, les critères (co-)principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 50 à la semaine 24 et l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score de Sharp modifié par van der Heijde (vdH-S) à la semaine 52. En plus du/des critère(s) principal(aux), d'autres évaluations de l'impact du traitement par Simponi sur les signes et symptômes de l'arthrite, la réponse radiographique, la fonction physique et la qualité de vie liée à l'état de santé ont été effectuées.

En général, aucune différence significative d'un point de vue clinique dans les mesures de l'efficacité n'a été observée entre les schémas Simponi 50 mg et 100 mg associés au MTX, jusqu'à la semaine 104 dans les études GO-FORWARD ET GO-BEFORE et jusqu'à la semaine 24 dans l'étude GO-AFTER. Dans chacune des études réalisées dans la PR, suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de Simponi 50 mg à 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

#### Signes et symptômes

Les résultats clés basés sur l'ACR pour Simponi 50 mg aux semaines 14, 24 et 52 pour GO-FORWARD, GO-AFTER et GO-BEFORE sont indiqués dans le Tableau 2 et sont décrits ci-dessous. Des résultats ont été observés lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi.

Dans l'étude GO-FORWARD, parmi les 89 sujets randomisés dans le bras Simponi 50 mg + MTX, 48 étaient toujours sous ce traitement à la semaine 104. Parmi ces sujets, 40, 33 et 24 patients avaient respectivement une réponse ACR 20/50/70 à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-AFTER, le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 chez les patients traités par Simponi était supérieur à celui chez les patients sous placebo, quelle que soit la raison invoquée pour l'arrêt du traitement du ou des précédents traitements anti-TNF.

**Tableau 2**  
**Résultats clés d'efficacité obtenus des parties contrôlées des études GO-FORWARD, GO-AFTER et GO-BEFORE.**

	GO-FORWARD PR active malgré le MTX		GO-AFTER PR active, traitée précédemment par un ou plusieurs anti-TNF		GO-BEFORE PR active, naïve de MTX	
	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>Répondeurs, % de patients</b>						
<b>ACR 20</b>						
Semaine 14	<b>33 %</b>	<b>55 %*</b>	<b>18 %</b>	<b>35 %*</b>	NA	NA
Semaine 24	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
<b>ACR 50</b>						
Semaine 14	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
Semaine 24	14 %	37 %*	4 %	16 %*	<b>29 %</b>	<b>40 %</b>
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
<b>ACR 70</b>						
Semaine 14	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA

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

<sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment.

\*  $p \leq 0,001$

NA : Non Applicable

Dans l'étude GO-BEFORE, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère (combinaison des bras Simponi 50 mg et Simponi 100 mg + MTX vs MTX seul), l'évaluation principale de l'ACR 50 n'était pas statistiquement significative à la semaine 24 ( $p = 0,053$ ). À la semaine 52, dans l'ensemble de la population, le pourcentage de patients du bras Simponi 50 mg + MTX ayant une réponse ACR était généralement plus élevé mais pas significativement différent par rapport au bras MTX seul (voir Tableau 2). Des analyses supplémentaires ont été effectuées dans des sous-populations représentatives de la population indiquée de patients atteints de PR active, sévère et évolutive. Généralement, un effet plus important du bras Simponi 50 mg + MTX versus MTX seul a été démontré dans la population indiquée comparé à l'ensemble de la population.

Dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER, des résultats significatifs d'un point de vue clinique et statistique du *Disease Activity Scale* (DAS) 28 ont été observés à chaque point d'évaluation prédéfini, à la semaine 14 et à la semaine 24 ( $p \leq 0,001$ ). Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, les réponses DAS 28 étaient maintenues jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les réponses DAS 28 étaient similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-BEFORE, la réponse clinique majeure, définie par le maintien d'une réponse ACR 70 pendant 6 mois consécutifs, a été mesurée. À la semaine 52, 15 % des patients du bras Simponi 50 mg + MTX ont atteint la réponse clinique majeure versus 7 % des patients du bras placebo + MTX ( $p = 0,018$ ). Parmi les 159 sujets randomisés dans le bras Simponi 50 mg + MTX, 96 étaient toujours traités à la semaine 104. Parmi ces derniers, 85, 66 et 53 patients avaient une réponse ACR 20/50/70 respectivement, à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

#### Réponse radiographique

Dans l'étude GO-BEFORE, l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score vdH-S, score composite des lésions structurelles qui mesure à la radiographie le nombre et la taille des érosions articulaires et le degré de pincement de l'interligne articulaire des mains/poignets et des pieds, a été utilisé pour évaluer le degré des lésions structurelles. Les résultats clés de Simponi 50 mg, à la semaine 52, sont présentés dans le Tableau 3.

Le nombre de patients sans nouvelle érosion ou avec une modification par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S  $\leq 0$  était significativement plus élevé dans le bras Simponi comparé au bras témoin ( $p = 0,003$ ). Les effets radiographiques observés à la semaine 52 ont été maintenus jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les effets radiographiques ont été similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

**Tableau 3**  
**Variations moyennes (DS) radiographiques par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S à la semaine 52 dans l'ensemble de la population de l'étude GO-BEFORE**

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n <sup>a</sup>	<b>160</b>	<b>159</b>
<b>Score total</b>		
État initial	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Modification par rapport à l'état initial	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*

<b>Score d'érosion</b>		
État initial	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Modification par rapport à l'état initial	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
<b>Score JSN</b>		
État initial	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Modification par rapport à l'état initial	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

<sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés

\* p = 0,015

\*\* p = 0,044

### Fonction physique et qualité de vie associée à l'état de santé

La fonction physique et le handicap lié à la maladie ont été évalués par un critère principal distinct basé sur la composante handicap lié à la maladie du questionnaire de qualité de vie (HAQ-DI) dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER. Lors de ces études, Simponi a démontré une amélioration significative d'un point de vue clinique et statistique du score HAQ-DI entre l'inclusion et la semaine 24 comparé aux patients du groupe contrôle. Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, l'amélioration du score HAQ-DI était maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, l'amélioration du score HAQ DI était similaire de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-FORWARD, des améliorations significatives d'un point de vue clinique et statistique ont été démontrées à la semaine 24 concernant la qualité de vie associée à l'état de santé mesurée par la composante physique du score SF-36 chez les patients traités par Simponi versus placebo. Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, l'amélioration de la composante physique du score SF-36 était maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, l'amélioration de la composante physique du score SF-36 était similaire de la semaine 104 à la semaine 256. Dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER, il a été observé une amélioration statistiquement significative de la fatigue mesurée par l'indice d'évaluation fonctionnelle de la fatigue (FACIT-F, *Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue*).

### Rhumatisme psoriasique

La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-REVEAL) auprès de 405 adultes atteints de RP actif ( $\geq 3$  articulations gonflées et  $\geq 3$  articulations douloureuses) malgré un traitement anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) ou DMARD. Un RP avait été diagnostiqué chez les patients de cette étude depuis au moins 6 mois et ceux-ci avaient un psoriasis de degré au moins léger. Des patients de chacun des sous-types de rhumatisme psoriasique ont été inclus, y compris l'arthrite polyarticulaire sans nodule rhumatoïde (43 %), l'arthrite périphérique asymétrique (30 %), l'arthrite digitale interphalangienne distale - IPD (15 %), la spondylite avec arthrite périphérique (11 %) et l'arthrite mutilante (1 %). Un précédent traitement par anti-TNF n'était pas admis. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients ont été assignés par randomisation au placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg. A partir de la semaine 24, les patients recevant le placebo sont passés dans le bras Simponi 50 mg. A la semaine 52, les patients sont rentrés dans la phase d'extension en ouvert à long-terme. Environ quarante-huit pour cent des patients ont continué à prendre des doses stables de méthotrexate ( $\leq 25$  mg/semaine). Les critères co-principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 14 et l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S modifié dans le RP à la semaine 24.

En général, aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages de Simponi 50 mg et 100 mg jusqu'à la semaine 104. Suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de Simponi 50 mg à Simponi 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

### Signes et symptômes

Les résultats clés pour le dosage de 50 mg aux semaines 14 et 24 sont indiqués dans le Tableau 4 et sont décrits ci-dessous.

**Tableau 4**  
**Résultats clés d'efficacité obtenus dans l'étude GO-REVEAL**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	113	146
<b>Répondeurs, % de patients</b>		
<b>ACR 20</b>		
Semaine 14	9 %	51 %
Semaine 24	12 %	52 %
<b>ACR 50</b>		
Semaine 14	2 %	30 %
Semaine 24	4 %	32 %
<b>ACR 70</b>		
Semaine 14	1 %	12 %
Semaine 24	1 %	19 %
<b>PASI<sup>b</sup> 75<sup>c</sup></b>		
Semaine 14	3 %	40 %
Semaine 24	1 %	56 %

\* p < 0,05 pour toutes les comparaisons ;

<sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment.

<sup>b</sup> Score PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)

<sup>c</sup> D'après le sous-groupe de patients avec ≥ 3 % de BSA, 79 patients (69,9 %) dans le groupe placebo et 109 (74,3 %) dans le groupe Simponi 50 mg.

Des réponses ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi. Des réponses ACR 20 comparables à la semaine 14 ont été observées chez des patients atteints d'arthrite polyarticulaire sans nodule rhumatoïde et d'arthrite périphérique asymétrique, sous-types de RP. Le nombre de patients atteints d'autres sous-types de RP était trop faible pour permettre une évaluation significative. Les réponses observées dans les groupes traités par Simponi étaient comparables chez les patients recevant du MTX de manière concomitante et ceux n'en recevant pas. Parmi les 146 patients randomisés dans le bras Simponi 50 mg, 70 étaient toujours sous traitement à la semaine 104. Parmi ces 70 patients, 64, 46 et 31 patients avaient respectivement une réponse ACR 20/50/70. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

Des réponses DAS28 statistiquement significatives ont également été observées aux semaines 14 et 24 (p < 0,05).

A la semaine 24, des améliorations des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique du rhumatisme psoriasique (telles que le nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, dactylite et enthésite) ont été observées chez les patients traités par Simponi. Le traitement par Simponi a permis d'obtenir des améliorations significatives de la fonction physique évaluée par le HAQ-DI, ainsi que des améliorations significatives de la qualité de vie mesurée par les scores globaux des composantes physiques et mentales du SF-36. Parmi les patients restants dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, les réponses DAS28 et HAQ-DI étaient maintenues jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les réponses DAS 28 et HAQ DI ont été similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

### Réponse radiographique

La destruction articulaire à la fois des mains et des pieds a été évaluée radiographiquement par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score vdH-S modifié dans le RP par addition des articulations digitales interphalangiennes distales de la main (IPD).

A la semaine 24, le traitement par Simponi 50 mg a réduit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique mesurée par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S modifié comparé au traitement par placebo (le score moyen  $\pm$  l'écart-type était de  $0,27 \pm 1,3$  dans le groupe placebo versus  $-0,16 \pm 1,3$  dans le groupe Simponi ;  $p = 0,011$ ). Les données radiographiques des 52 semaines étaient disponibles pour 126 patients, sur les 146 randomisés dans le bras Simponi 50 mg, et 77 % indiquaient l'absence de progression par rapport aux valeurs initiales. A la semaine 104, les données radiographiques étaient disponibles pour 114 patients, et 77 % indiquaient l'absence de progression par rapport aux valeurs initiales. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de patients similaires indiquaient l'absence de progression, par rapport aux valeurs initiales, de la semaine 104 à la semaine 256.

### Spondyloarthrite axiale

#### *Spondylarthrite ankylosante*

La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-RAISE) chez 356 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active (définie par le score BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) [BASDAI] score  $\geq 4$  et une EVA pour des douleurs dorsales totales  $\geq 4$ , sur une échelle de 0 à 10 cm). Les patients inclus dans cette étude étaient atteints d'une maladie active malgré un précédent traitement ou un traitement courant par AINS ou DMARD et n'avaient encore jamais été traités par anti-TNF. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg et étaient autorisés à poursuivre leur traitement DMARD de façon concomitante (MTX, SSZ et/ou HCQ). Le critère principal était le pourcentage de patients ayant une réponse ASAS 20 (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group*) à la semaine 14. Les données d'efficacité contrôlées contre placebo ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 24.

Les résultats clés pour le dosage de 50 mg sont indiqués dans le Tableau 5 et sont décrits ci-dessous. En général, aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages de Simponi 50 mg et 100 mg, jusqu'à la semaine 24. Suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de Simponi 50 mg à 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

**Tableau 5**  
**Résultats clés d'efficacité obtenus lors de l'essai GO-RAISE**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	78	138
<b>Répondeurs, % de patients</b>		
<b>ASAS 20</b>		
Semaine 14	<b>22 %</b>	<b>59 %</b>
Semaine 24	23 %	56 %
<b>ASAS 40</b>		
Semaine 14	15 %	45 %
Semaine 24	15 %	44 %
<b>ASAS 5/6</b>		
Semaine 14	8 %	50 %
Semaine 24	13 %	49 %

\*  $p \leq 0,001$  pour toutes les comparaisons

<sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment

Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, la proportion de patients avec une réponse ASAS 20 et ASAS 40 a été similaire de la semaine 24 à la semaine 256.

Des réponses BASDAI 50, 70 et 90 statistiquement significatives ( $p \leq 0,017$ ) ont également été observées aux semaines 14 et 24. Des améliorations des mesures clés de l'activité de la maladie ont été

observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi et se sont maintenues jusqu'à la semaine 24. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de variation du BASDAI similaires, par rapport à la valeur initiale, ont été observés de la semaine 24 à la semaine 256. Une efficacité comparable a été observée chez les patients, indépendamment de l'utilisation de DMARD (MTX, sulfasalazine et/ou hydroxychloroquine), de l'antigène HLA-B27 ou du taux initial de CRP évalués par les réponses ASAS 20 à la semaine 14.

Il résulte du traitement par Simponi une amélioration significative de la fonction physique évaluée par les variations du BASFI entre la semaine 0 et les semaines 14 et 24. La qualité de vie mesurée selon la composante physique du score SF-36 a été également améliorée significativement aux semaines 14 et 24. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les améliorations de la fonction physique et de la qualité de vie ont été similaires de la semaine 24 à la semaine 256.

#### *Spondyloarthrite axiale non radiographique*

La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-AHEAD) chez 197 patients adultes atteints de SpA axiale NR sévère, active (définis comme les patients répondant aux critères de la classification ASAS pour la spondyloarthrite axiale mais ne répondant pas aux critères de New York modifiés pour la SA). Les patients inclus dans cette étude avaient une maladie active (définie par un BASDAI  $\geq 4$  et une Echelle Visuelle Analogique (EVA) pour des douleurs dorsales totales  $\geq 4$ , chaque score étant sur une échelle de 0 à 10 cm) malgré un précédent traitement ou un traitement courant par AINS et n'avaient encore jamais été traités par des agents biologiques, y compris un anti-TNF. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo soit Simponi 50 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. A la semaine 16, les patients sont rentrés dans une phase en ouvert dans laquelle tous les patients ont reçu Simponi 50 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48. Les analyses ont été effectuées sur la population totale de patients traités (N = 197) et sur la population de patients avec des signes objectifs d'inflammation (N = 158, défini par une CRP élevée et/ou des signes de sacroiliite à l'IRM à l'inclusion). Les données d'efficacité contrôlées contre placebo ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 16. Le critère principal était la proportion de patients ayant une réponse ASAS 20 à la semaine 16. Les résultats clés sont présentés dans le tableau 6 et décrit ci-dessous.

**Tableau 6**  
**Résultats clés d'efficacité obtenus dans l'étude GO-AHEAD à la semaine 16**

<b>Améliorations des signes et des symptômes</b>				
	Population totale de patients traités		Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>a</sup>	100	97	80	78
<b>Répondeurs, % de patients</b>				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
Rémission partielle ASAS	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C <sup>b</sup> < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
<b>Inhibition de l'inflammation dans l'articulation sacro-iliaque mesurée par IRM</b>				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>c</sup>	87	74	69	61
Changement moyen du score SPARCC <sup>d</sup> dans l'articulation sacro-iliaque mesuré par IRM	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

- 
- <sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés et traités
- <sup>b</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein (Population totale de patients traités-Placebo, N = 90; Population totale de patients traités-Simponi 50 mg, N = 88; Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation-Placebo, N = 71; Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation-Simponi 50 mg, N = 71)
- <sup>c</sup> n indique le nombre de patients à l'inclusion et à la semaine 16 avec des données d'IRM
- <sup>d</sup> Score SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)
- \*\* p < 0,0001 pour les comparaisons Simponi vs placebo
- \* p < 0,05 pour les comparaisons Simponi vs placebo

Des améliorations statistiquement significatives des signes et des symptômes sévère de SpA axiale NR ont été démontrées chez les patients traités par Simponi 50 mg comparé au placebo, à la semaine 16 (tableau 6). Des améliorations ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après l'administration initiale de Simponi. Le score SPARCC mesuré par IRM a montré une réduction statistiquement significative de l'inflammation des articulations sacro-iliaque à la semaine 16 chez les patients traités par Simponi 50 mg par rapport au placebo (tableau 6). La douleur évaluée par EVA pour les douleurs dorsales totales et pour les douleurs dorsales nocturnes, et l'activité de la maladie mesurée par l'ASDAS-C ont également montré une amélioration statistiquement significative de l'inclusion jusqu'à la semaine 16 chez les patients traités par Simponi 50 mg par rapport au placebo ( $p < 0,0001$ ).

Des améliorations statistiquement significatives de la mobilité rachidienne évaluée par le BASMI (Bath Ankylosing Metrology Index) et de la capacité fonctionnelle évaluée par le BASFI (Bath Ankylosing Functional Index) ont été démontrées chez les patients traités par Simponi 50 mg par rapport aux patients traités par placebo ( $p < 0,0001$ ). Les patients traités par Simponi ont présenté une amélioration significativement plus importante de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par ASQoL, EQ-5D, et les composantes physiques et mentales du score SF-36, et ont présenté une amélioration significativement plus importante sur la productivité évaluée par des réductions plus importantes de la détérioration du travail et de l'activité évalué par le questionnaire WPAI, par rapport aux patients recevant le placebo.

Pour tous les critères décrits ci-dessus, des résultats statistiquement significatifs ont également été démontrées dans la population de patients avec des signes objectifs d'inflammation. Des améliorations similaires des signes et des symptômes, de la mobilité rachidienne, et de la capacité fonctionnelle ont été observés à la semaine 16 jusqu'à la semaine 24 chez les patients restant dans l'étude et traités par Simponi 50 mg.

#### *Rectocolite hémorragique*

L'efficacité de Simponi a été évaluée lors de deux études cliniques randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo, réalisées chez des patients adultes.

L'étude d'induction (PURSUIT-Induction) a évalué des patients atteints de rectocolite hémorragique active, modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 ; sous-score endoscopique  $\geq 2$ ), qui n'ont pas répondu de manière adéquate, ou ont mal toléré un traitement conventionnel ou qui sont cortico-dépendants. Dans la partie de l'étude dédiée à la confirmation de dose, 761 patients ont été randomisés pour recevoir soit 400 mg de Simponi SC à la semaine 0 et 200 mg à la semaine 2, soit 200 mg de Simponi SC à la semaine 0 et 100 mg à la semaine 2, ou un placebo SC aux semaines 0 et 2. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs par voie orale étaient autorisées. L'efficacité de Simponi a été évaluée dans cette étude jusqu'à la semaine 6.

Les résultats de l'étude d'entretien (PURSUIT-Maintenance) sont basés sur l'évaluation de 456 patients qui ont obtenu une réponse clinique après le traitement d'induction par Simponi. Les patients ont été randomisés pour recevoir Simponi 50 mg, Simponi 100 mg ou un placebo administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés oraux, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées. Les doses de corticoïdes devaient être diminuées au début de l'étude d'entretien. L'efficacité de Simponi a été évaluée dans cette étude jusqu'à la semaine 54.

**Tableau 7**  
**Principaux résultats d'efficacité des études PURSUIT - Induction et PURSUIT - Maintenance**

<b>PURSUIT-Induction</b>			
	<b>Placebo</b> N = 251	<b>Simponi 200/100 mg</b> N = 253	
<b>Pourcentage de patients</b>			
Patients en réponse clinique à la semaine 6 <sup>a</sup>	30 %	51 %**	
Patients en rémission clinique à la semaine 6 <sup>b</sup>	6 %	18 %**	
Patients avec une cicatrisation des muqueuses à la semaine 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>Pourcentage de patients</b>			
Maintien de la réponse (patients en réponse clinique jusqu'à la semaine 54) <sup>e</sup>	31 %	47 %*	50 %**
Rémission maintenue (patients en rémission clinique à la semaine 30 et à la semaine 54) <sup>f</sup>	16 %	23 % <sup>g</sup>	28 %*

N = nombre de patients

\*\* p ≤ 0,001

\* p ≤ 0,01

<sup>a</sup> Définie comme une diminution du score Mayo ≥ 30 % et ≥ 3 points par rapport au score initial, accompagnée d'une diminution du sous-score de saignement rectal ≥ 1 ou un sous-score de saignement rectal de 0 ou de 1.

<sup>b</sup> Définie comme un score Mayo ≤ 2 points, avec aucun sous-score individuel > 1

<sup>c</sup> Définie par un sous-score endoscopique du score Mayo de 0 ou de 1.

<sup>d</sup> Induction par Simponi uniquement.

<sup>e</sup> L'activité de la RCH a été évaluée chez les patients par un score Mayo partiel toutes les 4 semaines (la perte de la réponse a été confirmée par endoscopie). Par conséquent, un patient ayant maintenu la réponse jusqu'à la semaine 54 était en réponse clinique continue lors de chaque évaluation.

<sup>f</sup> Un patient devait être en rémission aux semaines 30 et 54 (sans signe d'une diminution de la réponse à aucun moment jusqu'à la semaine 54) pour obtenir une rémission durable.

<sup>g</sup> Chez les patients pesant moins de 80 kg, la proportion de patients ayant montré une rémission clinique était plus importante avec un traitement d'entretien à 50 mg par rapport à ceux ayant reçu le placebo.

Une cicatrisation maintenue des muqueuses (patients avec une cicatrisation des muqueuses à la semaine 30 et à la semaine 54) a été montrée chez plus de patients traités par Simponi dans le groupe 50 mg (42 %, valeur nominale de p < 0,05) et dans le groupe 100 mg (42 %, p < 0,005) par rapport aux patients du groupe placebo (27 %).

Parmi les 54 % de patients (247/456) qui ont reçu un traitement concomitant par corticoïdes au début de l'étude PURSUIT-Maintenance, la proportion de patients qui ont maintenu une réponse clinique jusqu'à la semaine 54 et qui ne recevaient plus de traitement concomitant par corticoïdes à la semaine 54 a été plus importante dans le groupe 50 mg (38 %, 30/78) et dans le groupe 100 mg (30 %, 25/82) par rapport au groupe placebo (21 %, 18/87). La proportion de patients chez qui les corticoïdes ont été supprimés à la semaine 54 a été plus importante dans le groupe 50 mg (41 %, 32/78) et dans le groupe 100 mg (33 %, 27/82) par rapport au groupe placebo (22 %, 19/87).

A la semaine 6, Simponi avait amélioré de manière significative la qualité de vie mesurée par la variation par rapport à l'inclusion à l'aide d'un outil de mesure spécifique à la maladie, l'IBDQ (questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin). Parmi les patients ayant reçu un traitement d'entretien par Simponi, l'amélioration de la qualité de vie mesurée par l'IBDQ a été maintenue jusqu'à la semaine 54.

#### Immunogénicité

Au cours des études de phase III dans la PR, le RP et la SA jusqu'à la semaine 52, des anticorps anti-golimumab ont été détectés chez 5 % (105/2 115) des patients traités par golimumab et, pour ceux

testés, presque tous les anticorps étaient neutralisants *in vitro*. Des taux comparables ont été constatés pour les indications rhumatologiques. Il résulte de l'association du MTX au traitement une proportion moindre de patients présentant des anticorps anti-golimumab par rapport aux patients recevant du golimumab sans MTX (environ 3 % [41/1 262] versus 8 % [64/853], respectivement).

Dans la SpA axiale NR, les anticorps anti-golimumab ont été détectés chez 4 % (4/93) des patients traités par golimumab jusqu'à la semaine 16.

Dans les études de phase II et III dans la RCH jusqu'à la semaine 54, des anticorps anti-golimumab ont été détectés chez 3 % (26/946) des patients traités par golimumab. Soixante-huit pour cent (21/31) des patients positifs aux anticorps avaient des anticorps neutralisants *in vitro*. Il résulte de l'association avec des immunomodulateurs (azathioprine, 6 mercaptopurine et MTX) une proportion moindre de patients présentant des anticorps anti-golimumab par rapport aux patients recevant du golimumab sans immunomodulateurs (1 % [4/308] contre 3 % [22/638], respectivement).

La présence d'anticorps anti-golimumab peut augmenter le risque de réactions au site d'injection, cependant, le faible nombre de patients positifs aux anticorps anti-golimumab limite la capacité à tirer des conclusions définitives concernant la relation entre les anticorps anti-golimumab et l'efficacité clinique ou la tolérance (voir rubrique 4.4).

Étant donné que les analyses d'immunogénicité sont spécifiques du produit et du test utilisé, la comparaison des taux d'anticorps avec ceux issus d'autres produits est inappropriée.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Simponi dans la population pédiatrique dans la rectocolite hémorragique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### *Absorption*

À la suite d'une administration unique par voie sous-cutanée de golimumab à des sujets sains ou des patients atteints de PR, le délai médian pour atteindre les concentrations sériques maximum ( $T_{max}$ ) variait de 2 à 6 jours. Une injection sous-cutanée de 50 mg de golimumab à des sujets sains a permis d'obtenir une concentration sérique maximum moyenne ( $C_{max}$ )  $\pm$  écart-type de  $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/mL}$ .

À la suite d'une injection unique sous-cutanée de 100 mg, l'absorption de golimumab était comparable dans la partie haute du bras, l'abdomen et les cuisses, avec une biodisponibilité absolue moyenne de 51 %. Étant donné que le golimumab a présenté un PK quasi-proportionnel à la dose suite à une administration par voie sous-cutanée, la biodisponibilité absolue d'une dose de golimumab 50 mg ou 200 mg devrait être comparable.

### *Distribution*

A la suite d'une administration unique intraveineuse, le volume moyen de distribution était  $115 \pm 19 \text{ mL/kg}$ .

### *Élimination*

La clairance systémique du golimumab était estimée à  $6,9 \pm 2,0 \text{ mL/jour/kg}$ . La demi-vie terminale était estimée à environ  $12 \pm 3$  jours chez des sujets sains et des valeurs comparables ont été observées chez des patients atteints de PR, de RP, de SA ou de RCH.

Lorsque 50 mg de golimumab est administré par voie sous-cutanée à des patients atteints de PR, de RP ou de SA toutes les 4 semaines, les concentrations sériques atteignent un état d'équilibre à la semaine 12. L'association du MTX à 50 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines a permis d'obtenir une moyenne des concentrations sériques résiduelles stables ( $\pm$  écart-type) d'environ  $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$  chez des patients atteints de PR active malgré un traitement par MTX, et environ  $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$  chez des patients atteints de RP actif et environ  $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$  chez des

patients atteints de SA. Une moyenne des concentrations sériques résiduelles stables de golimumab chez les patients atteints de SpA axiale NR étaient similaires à celles observées chez les patients avec une SA après une administration sous-cutanée de 50 mg de golimumab toutes les 4 semaines.

Les patients atteints de PR, de RP ou de SA n'ayant pas reçu de MTX de manière concomitante ont obtenu des concentrations résiduelles stables de golimumab environ 30 % inférieures à celles des patients ayant reçu golimumab avec du MTX. Chez un nombre limité de patients atteints de PR traités par golimumab sous-cutané sur une période de 6 mois, l'utilisation concomitante du MTX a réduit la clairance apparente du golimumab d'approximativement 36 %. Toutefois, l'analyse pharmacocinétique de population a révélé que l'utilisation concomitante d'AINS, de corticostéroïdes oraux ou de sulfasalazine n'a pas influencé la clairance apparente du golimumab.

Après l'administration de doses d'induction de 200 mg et 100 mg de golimumab respectivement aux semaines 0 et 2 et de doses d'entretien de 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines à des patients atteints de RCH, les concentrations sériques du golimumab atteignent un état d'équilibre approximativement 14 semaines après le début du traitement. Le traitement par 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant la période d'entretien a permis d'obtenir des concentrations sériques moyennes résiduelles stables, respectivement d'environ  $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/mL}$  et  $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/mL}$ .

Chez les patients atteints de RCH traités par 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs n'a pas eu d'effet substantiel sur le niveau des concentrations résiduelles stables du golimumab.

Les patients ayant développé des anticorps anti-golimumab présentaient généralement de faibles concentrations sériques résiduelles stables de golimumab (voir rubrique 5.1).

#### *Linéarité*

Le golimumab a permis d'obtenir des données pharmacocinétiques quasi-proportionnelles à la dose chez les patients atteints de PR avec des dosages allant de 0,1 à 10,0 mg/kg à la suite d'une dose unique administrée par voie intraveineuse. Après une dose unique administrée par voie SC chez des sujets sains, des doses pharmacocinétiques approximativement proportionnelles ont été observées avec des dosages de 50 mg à 400 mg.

#### *Effet du poids sur la pharmacocinétique*

Il y avait une tendance à une augmentation de la clairance apparente du golimumab corrélée à l'augmentation du poids (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude sur la mutagénicité, la fertilité chez l'animal ni sur la cancérogenèse à long-terme n'a été réalisée avec le golimumab.

Dans une étude sur la fertilité et la fonction reproductive en général chez la souris, l'utilisation d'un anticorps analogue qui inhibe de manière sélective l'activité fonctionnelle du TNF $\alpha$  de la souris, le nombre de souris gestantes avait été réduit. On ne sait pas encore si ce résultat était dû à des effets sur les mâles et/ou les femelles. Dans une étude de toxicité pour le développement menée sur des souris après l'administration du même anticorps analogue et chez des singes cynomolgus prenant du golimumab, aucun signe de toxicité maternelle, embryotoxicité ou tératogénicité n'a été décelé.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Sorbitol (E420)  
L-histidine  
Chlorhydrate d'histidine monohydraté  
Polysorbate 80  
Eau pour préparation injectable.

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

18 mois

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).  
Ne pas congeler.  
Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

1 mL de solution en seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille attachée (inox) et un protège aiguille (caoutchouc contenant du latex) en stylo prérempli. Simponi est disponible en boîtes contenant 1 stylo prérempli et en conditionnement multiple contenant 3 (3 boîtes de 1) stylos préremplis.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Simponi est fourni sous forme de stylo prérempli à usage unique appelé SmartJect. Chaque boîte de Simponi est fournie avec la notice d'utilisation qui décrit de façon complète le mode d'emploi du stylo. Après avoir retiré le stylo prérempli du réfrigérateur, il doit être maintenu à température ambiante pendant 30 minutes avant l'injection de Simponi. Le stylo ne doit pas être secoué.

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune et peut contenir quelques petites particules de protéine translucides ou blanches. Cet aspect n'est pas inhabituel pour les solutions contenant des protéines. Simponi ne doit pas être utilisé si la solution jaunit, est trouble ou si elle contient des particules étrangères visibles.

La notice située dans l'emballage contient toutes les instructions de préparation et d'administration de Simponi en stylo prérempli.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/546/005 1 stylo prérempli  
EU/1/09/546/006 3 stylos préremplis

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 1 octobre 2009  
Date de dernier renouvellement : 19 Juin 2014

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Simponi 100 mg, solution injectable en seringue préremplie.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie de 1 mL contient 100 mg de golimumab\*.

\* Anticorps monoclonal humain de type IgG1κ produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire :

Chaque seringue préremplie contient 41 mg de sorbitol par dose de 100 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie (injection).

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde (PR)

Simponi, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX.

Il a été démontré que Simponi, en association avec le MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.

Pour toute information concernant l'indication dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, veuillez voir le RCP de Simponi 50 mg.

Rhumatisme psoriasique (RP)

Simponi, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement par DMARD a été inadéquate. Il a été démontré que Simponi ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (voir rubrique 5.1) et améliore la fonction physique.

Spondyloarthrite axiale

*Spondylarthrite ankylosante (SA)*

Simponi est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

### *Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR)*

Simponi est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

### Rectocolite hémorragique (RCH)

Simponi est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Simponi doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique ou de la rectocolite hémorragique. Les patients traités par Simponi devront recevoir la carte de signalement Patient.

### Posologie

#### *Polyarthrite rhumatoïde*

Simponi 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.

Simponi doit être administré de manière concomitante avec le MTX.

#### *Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante ou spondyloarthrite axiale non radiographique*

Simponi 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 3 à 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré dans ce délai.

#### Patients dont le poids corporel est supérieur à 100 kg

Pour toutes les indications ci-dessus, chez les patients ayant une PR, un RP, une SA ou une SpA axiale NR avec un poids corporel de plus de 100 kg qui n'obtiennent pas de réponse clinique satisfaisante après 3 ou 4 doses, une augmentation de la dose de golimumab à 100 mg une fois par mois peut être envisagée, en tenant compte du risque accru de certains effets indésirables graves survenant avec une dose de 100 mg par rapport à 50 mg (voir rubrique 4.8). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré après 3 à 4 doses supplémentaires de 100 mg.

#### *Rectocolite hémorragique*

##### Patients pesant moins de 80 kg

Simponi est administré à la dose initiale de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2, puis par la suite 50 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1).

##### Patients pesant 80 kg ou plus

Simponi est administré à la dose initiale de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2, puis par la suite 100 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1).

Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période.

### En cas d'oubli d'une prise de Simponi

Si un patient oublie une injection de Simponi le jour prévu, elle doit être effectuée dès que le patient s'en souvient. Les patients doivent recevoir comme instruction de ne pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée.

La dose suivante devra être administrée d'après le principe suivant :

- si la dose est administrée avec moins de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier initial.
- si la dose est administrée avec plus de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et un nouveau calendrier devra être établi à partir de la date de cette injection.

### Populations particulières

#### *Sujets âgés (≥ 65 ans)*

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés.

#### *Insuffisance rénale et hépatique*

Simponi n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation de doses ne peut être faite.

#### *Population pédiatrique*

Simponi 100 mg n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

### Mode d'administration

Simponi est destiné à un usage sous-cutané. Après avoir été formés de manière appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter eux-mêmes Simponi si leur médecin considère que cela est approprié, avec un suivi médical si nécessaire. Les patients doivent recevoir comme instruction d'injecter la quantité totale de Simponi selon les instructions complètes d'administration fournies dans la notice. Si plusieurs injections sont nécessaires, les injections doivent être administrées à différents endroits du corps.

Pour les instructions d'administration, voir la rubrique 6.6.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Tuberculose (TB) active ou autres infections sévères, telles que sepsis, et infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA) (voir rubrique 4.4).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Infections

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive au regard des infections y compris la tuberculose avant, pendant et après le traitement par Simponi. L'élimination du golimumab pouvant prendre jusqu'à 5 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période. Simponi ne doit pas être ré-administré si le patient développe une infection grave ou un sepsis (voir rubrique 4.3).

Simponi ne doit pas être administré à des patients atteints d'une infection active cliniquement importante. Des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation de Simponi est envisagée chez des patients présentant une infection chronique ou des antécédents d'infection récurrente. Les patients doivent être avertis du risque infectieux et éviter l'exposition à tout facteur de risque potentiel d'infection.

Les patients traités par anti-TNF présentent un risque plus important de développer une infection grave.

Des infections bactériennes (notamment sepsis et pneumonie), mycobactériennes (notamment TB), fongiques invasives ou opportunistes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées chez des patients traités par Simponi. Certaines de ces infections graves ont été observées chez des patients sous traitement immunosuppresseur concomitant, ce qui, en plus de leur maladie sous-jacente, pourrait les prédisposer aux infections. Les patients qui développent une nouvelle infection au cours d'un traitement par Simponi doivent être étroitement surveillés et bénéficier d'une évaluation diagnostique complète. L'administration de Simponi doit être arrêtée si un patient développe une nouvelle infection grave ou un sepsis, et un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être initié jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

Pour les patients ayant séjourné ou voyagé dans des régions endémiques pour les infections fongiques invasives telles que histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose, le rapport bénéfice/risque du traitement par Simponi doit être soigneusement pris en compte avant l'initiation du traitement. Chez les patients à risque traités par Simponi, une infection fongique invasive doit être suspectée s'ils développent une maladie systémique grave. Le diagnostic et la mise en place d'un traitement antifongique empirique chez ces patients doivent être effectués en accord avec un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints d'infections fongiques invasives, si possible.

### *Tuberculose*

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Simponi. On a pu constater que dans la majorité des cas, la tuberculose était de type extrapulmonaire, localisée ou disséminée.

Avant l'instauration du traitement par Simponi, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche de tuberculose active ou inactive (« latente »). Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé précisant les antécédents personnels de tuberculose ou d'éventuels contacts antérieurs avec un patient atteint de tuberculose et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests appropriés, tels que l'intradermo-réaction ou l'analyse de sang et une radiographie thoracique, doivent être réalisés chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de consigner les dates de ces examens sur la carte de signalement patient. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermo-réaction peut s'avérer faussement négative, surtout chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Simponi ne doit pas être initié (voir rubrique 4.3).

En cas de suspicion de tuberculose latente, il est conseillé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose. Dans tous les cas décrits ci-dessous, le rapport bénéfice/risque du traitement par Simponi doit être soigneusement pris en compte.

Si une tuberculose inactive (« latente ») est diagnostiquée, un traitement antituberculeux adapté à une tuberculose latente doit être démarré avant d'instaurer un traitement par Simponi et ce, conformément aux recommandations locales.

Chez les patients présentant des facteurs de risque multiples ou significatifs de tuberculose, et présentant un résultat négatif au test de dépistage d'une tuberculose latente, un traitement antituberculeux doit être envisagé avant d'initier un traitement par Simponi. La prise d'un traitement antituberculeux doit également être envisagée avant d'instaurer un traitement par Simponi chez des patients présentant des antécédents de tuberculose latente ou active pour qui le bon déroulement du traitement ne peut pas être confirmé.

Des cas de tuberculose active ont été rapportés chez des patients traités par Simponi pendant et après le traitement de la tuberculose latente. Les patients traités par Simponi doivent être surveillés étroitement pour déceler des signes et des symptômes de tuberculose active, y compris les patients présentant un résultat négatif au test de dépistage d'une tuberculose latente, les patients qui suivent un

traitement pour une tuberculose latente, ou les patients ayant été précédemment traités pour une infection tuberculeuse.

Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes/symptômes évoquant une tuberculose (par exemple, toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par Simponi.

#### Réactivation du virus de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B est survenue chez des patients porteurs chroniques de ce virus (c'est-à-dire, positifs pour l'antigène de surface) qui ont reçu un anti-TNF, y compris Simponi. Pour certains de ces cas, l'évolution a été fatale.

La recherche d'une infection par VHB doit être effectuée avant d'initier un traitement par Simponi. Pour les patients dont le test d'infection au VHB est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B.

Il faut surveiller étroitement les patients porteurs de VHB nécessitant un traitement par Simponi pour déceler les signes ou symptômes révélateurs d'une infection active de VHB tout au long du traitement par Simponi et plusieurs mois après la fin de celui-ci. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral conjointement avec un anti-TNF n'est disponible afin de prévenir une réactivation du VHB. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, le traitement par Simponi doit être interrompu et un traitement antiviral efficace avec un traitement complémentaire approprié, doit être instauré.

#### Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Le rôle potentiel d'un traitement anti-TNF dans le développement des tumeurs malignes est inconnu. Au vu des connaissances actuelles, on ne peut exclure le risque de développer des lymphomes, une leucémie ou d'autres tumeurs malignes chez des patients traités par anti-TNF. Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement par anti-TNF chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

#### *Tumeur maligne pédiatrique*

Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par des agents anti-TNF (initiation du traitement  $\leq$  18 ans). Environ la moitié des cas étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

#### *Lymphome et leucémie*

Dans les phases contrôlées des études cliniques menées avec tous les anti-TNF, y compris Simponi, le nombre de cas de lymphomes observés était plus important chez les patients recevant un traitement anti-TNF que chez les patients du groupe contrôle. Au cours des études cliniques de Simponi de phase IIb et de phase III dans la PR, le RP et la SA, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par Simponi était plus élevée que celle attendue dans la population générale. Des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par Simponi. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de longue date, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'évaluation du risque.

Depuis la commercialisation de Simponi, de rares cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par d'autres anti-TNF (voir rubrique 4.8). Ce type de lymphome T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très agressive et une issue habituellement fatale. La majorité des cas sont survenus chez des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin qui recevaient presque tous un traitement concomitant par l'azathioprine (AZA) ou par la 6-mercaptopurine (6-MP) pour une maladie inflammatoire de l'intestin. Le risque potentiel de l'association de l'AZA ou 6-MP et de Simponi doit être soigneusement évalué. Le risque de

développer un lymphome T hépatosplénique chez les patients traités par des anti-TNF ne peut pas être exclu.

#### *Tumeurs malignes autres que le lymphome*

Dans les phases contrôlées des études cliniques de Simponi de phase IIb et de phase III dans le traitement de la PR, du RP, de la SA et de la RCH, l'incidence des tumeurs malignes autres que le lymphome (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable dans le groupe Simponi et le groupe contrôle.

#### *Dysplasie/carcinome colique*

L'influence du traitement par golimumab sur le risque de développement d'une dysplasie ou d'un cancer du côlon n'est pas connue. Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant un risque accru de développer une dysplasie ou un carcinome colique (par exemple, les patients avec une rectocolite hémorragique de longue date ou une cholangite sclérosante primitive), ou ayant des antécédents de dysplasie ou de carcinome colique doivent être dépistés régulièrement pour dysplasie avant la mise sous traitement et au cours de l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit comprendre une coloscopie et des biopsies conformément aux recommandations locales. Chez les patients traités par Simponi avec une dysplasie récemment diagnostiquée, les risques et bénéfices doivent être soigneusement évalués pour chaque patient afin d'envisager individuellement l'arrêt ou la poursuite du traitement.

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation de Simponi chez des patients atteints d'asthme sévère persistant, plus de tumeurs malignes ont été rapportées chez les patients traités par Simponi que chez les patients du groupe contrôle (voir rubrique 4.8). La signification de ce résultat est inconnue.

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation d'un autre agent anti-TNF, l'infliximab, chez des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère, plus de tumeurs malignes ont été observées, principalement dans les poumons ou la tête et le cou, chez les patients traités par infliximab que chez les patients du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important. Ainsi, des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement anti-TNF chez des patients atteints de BPCO ainsi que chez des patients présentant un risque accru de tumeur du fait d'un tabagisme important.

#### *Cancers cutanés*

Des mélanomes ont été rapportés chez des patients traités par des agents anti-TNF, dont Simponi. Des carcinomes à cellules de Merkel ont été rapportés chez des patients traités par d'autres agents anti-TNF (voir rubrique 4.8). Des examens périodiques de la peau sont recommandés, en particulier chez les patients qui ont des facteurs de risque de cancer cutané.

#### Insuffisance cardiaque congestive (ICC)

Des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et de nouvelle survenue d'ICC ont été rapportés avec les anti-TNF, y compris Simponi. Pour certains de ces cas, l'évolution a été fatale. Lors d'une étude clinique sur un autre anti-TNF, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité due à l'ICC ont été observées. Simponi n'a pas été étudié chez des patients atteints d'ICC. Simponi doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). Les patients doivent être étroitement surveillés et Simponi doit être interrompu chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.3).

#### Atteintes neurologiques

L'utilisation d'anti-TNF, y compris Simponi, a été associée à des cas d'exacerbation ou d'apparition de nouveaux symptômes cliniques et/ou de signes radiographiques de troubles démyélinisants du système nerveux central, y compris la sclérose en plaques et les troubles démyélinisants périphériques. Chez les patients atteints de troubles démyélinisants pré-existants ou récents, le rapport bénéfice/risque d'un traitement anti-TNF doit être pris en compte avant d'initier un traitement par Simponi.

L'arrêt de Simponi devra être envisagé si ces troubles se produisent (voir rubrique 4.8).

#### Chirurgie

Il n'existe que peu de données de tolérance d'un traitement par Simponi chez des patients qui ont subi une intervention chirurgicale, y compris une arthroplastie. Il faut tenir compte de la longue demi-vie de Simponi si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient dont l'état requiert une intervention chirurgicale au cours d'un traitement par Simponi doit être étroitement surveillé afin de détecter toute infection, et les mesures appropriées doivent être prises.

#### Immunosuppression

Il est possible que les anti-TNF, y compris Simponi, affectent les défenses immunitaires du patient à l'encontre des infections et des tumeurs malignes d'autant que le TNF est un médiateur de l'inflammation et qu'il module la réponse immunitaire cellulaire.

#### Réactions auto-immunes

La déficience relative en TNF-alpha due au traitement anti-TNF peut déclencher une réaction auto-immune. Si un patient développe des symptômes évocateurs d'un syndrome type lupus à la suite d'un traitement par Simponi et qu'il présente des anticorps anti-ADN double brin, le traitement par Simponi doit alors être interrompu (voir rubrique 4.8).

#### Réactions hématologiques

Depuis leur commercialisation, des cas de pancytopenie, leucopénie, neutropénie, anémie aplasique et thrombocytopénie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Des cytopénies, y compris une pancytopenie, ont rarement été rapportées avec Simponi dans les études cliniques. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis médical s'ils présentent des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins (tels que fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur). L'arrêt de Simponi devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies hématologiques significatives seront confirmées.

#### Administration concomitante d'anti-TNF et d'anakinra

Des infections graves et une neutropénie ont été observées dans des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra et d'un autre anti-TNF, l'éta nercept, sans bénéfice clinique supplémentaire. En raison de la nature des effets indésirables observés avec cette combinaison thérapeutique, des effets néfastes similaires peuvent également résulter de l'association d'anakinra et d'autres anti-TNF. L'association de Simponi et d'anakinra n'est pas recommandée.

#### Administration concomitante d'anti-TNF et d'abatacept

Dans des études cliniques, l'administration concomitante d'anti-TNF et d'abatacept a été associée à une augmentation du risque d'infections y compris d'infections sévères comparativement aux anti-TNF utilisés seuls, sans augmentation du bénéfice clinique. L'association de Simponi et d'abatacept n'est pas recommandée.

#### Administration concomitante avec d'autres biothérapies

Les informations sont insuffisantes concernant l'utilisation concomitante de Simponi avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que Simponi. L'administration concomitante de Simponi avec ces biothérapies n'est pas recommandée en raison de l'augmentation possible du risque d'infections, et d'autres interactions pharmacologiques potentielles.

#### Changement de traitements de fond (DMARD) biologiques

Des précautions doivent être prises lors du changement d'un agent biologique par un autre, et les patients doivent rester sous surveillance puisque le risque d'effets indésirables dont les infections peut être augmenté.

#### Vaccination / Agents infectieux thérapeutiques

Les patients traités par Simponi pourront être vaccinés de manière concomitante, sauf en cas de vaccins vivants (voir rubriques 4.5 et 4.6). Chez les patients recevant un traitement par anti-TNF, des données limitées sont disponibles sur la réponse à la vaccination avec des vaccins vivants ou sur la

transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants. L'utilisation de vaccins vivants peut entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées.

D'autres utilisations d'agents infectieux thérapeutiques tels que des bactéries vivantes atténuées (par exemple, l'instillation vésicale de BCG pour le traitement d'un cancer) pourraient entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. Il est recommandé de ne pas administrer d'agents infectieux thérapeutiques de façon concomitante avec Simponi

#### Réactions allergiques

Depuis la commercialisation, des réactions graves d'hypersensibilité systémique (y compris réaction anaphylactique) ont été rapportées suite à l'administration de Simponi. Certaines de ces réactions sont survenues après la première administration de Simponi. Si une réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves surviennent, l'administration de Simponi doit être interrompue immédiatement et un traitement adapté doit être initié.

#### *Hypersensibilité au latex*

Le protège aiguille de la seringue préremplie est fabriqué à partir de caoutchouc naturel contenant du latex, ce qui peut provoquer des réactions allergiques chez des personnes allergiques au latex.

#### Populations particulières

##### *Sujets âgés (≥ 65 ans)*

Au cours des études de phase III dans le traitement de la PR, du RP, de la SA et de la RCH, aucune différence globale n'a été observée concernant les effets indésirables (EI), les effets indésirables graves (EIG) et les infections graves chez des sujets âgés de 65 ans ou plus traités par Simponi par rapport aux patients plus jeunes. Toutefois, des précautions et une attention particulière à l'égard de la survenue d'infections doivent être prises lors du traitement des sujets âgés. Il n'y avait pas de patients âgés de 45 ans et plus dans l'étude SpA axiale NR.

##### *Insuffisance rénale et hépatique*

Aucune étude spécifique de Simponi n'a été menée sur des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Simponi doit être utilisé avec précaution chez des sujets atteints de troubles de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2).

#### Excipients

Simponi contient du sorbitol (E420). Les patients souffrant de pathologies héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre Simponi.

#### Risque potentiel d'erreurs médicamenteuses

Simponi est enregistré aux dosages de 50 mg et de 100 mg pour une administration sous-cutanée. Il est important que le bon dosage soit utilisé afin d'administrer la dose correcte, comme indiqué dans la rubrique posologie (voir rubrique 4.2). Des précautions doivent être prises pour administrer le bon dosage afin de s'assurer que les patients ne sont pas sous-dosés ou surdosés.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

#### Administration concomitante avec d'autres biothérapies

L'association de Simponi avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que Simponi, dont l'anakinra et l'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

#### Vaccins vivants/ autres agents infectieux thérapeutiques

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec Simponi (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Les agents infectieux thérapeutiques ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec Simponi (voir rubrique 4.4).

#### Méthotrexate

Bien que l'administration concomitante de MTX permette d'obtenir des concentrations résiduelles stabilisées supérieures de Simponi chez les patients atteints de PR, RP ou de SA, les données ne suggèrent pas la nécessité d'ajuster ni la dose de Simponi, ni celle du MTX (voir rubrique 5.2).

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par golimumab.

#### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du golimumab chez la femme enceinte. En raison de l'inhibition du TNF, le golimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. Des études réalisées sur l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). L'utilisation du golimumab chez la femme enceinte n'est pas recommandée ; le golimumab doit être donné à une femme enceinte uniquement en cas de réelle nécessité.

Le golimumab traverse la barrière placentaire. Des anticorps ont été détectés jusqu'à 6 mois dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par un anticorps monoclonal anti-TNF au cours de la grossesse. Par conséquent, ces nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infections. Il n'est pas recommandé d'administrer de vaccins vivants aux nourrissons exposés *in utero* au golimumab dans les 6 mois suivant la dernière injection de golimumab à la mère au cours de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### Allaitement

On ignore si le golimumab est excrété dans le lait maternel ou absorbé systématiquement après ingestion. Il a été montré que le golimumab passe dans le lait maternel des singes et, comme de nombreuses immunoglobulines humaines sont excrétées dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par golimumab.

#### Fertilité

Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été réalisée avec le golimumab. Une étude de fertilité chez la souris, utilisant un anticorps analogue qui inhibe sélectivement l'activité fonctionnelle du TNF $\alpha$  de la souris, n'a montré aucun effet pertinent sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Simponi peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges peuvent survenir après l'administration de Simponi (voir rubrique 4.8).

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de tolérance

Au cours de la période contrôlée des études pivots dans le traitement de la PR, du RP, de la SA, de la SpA axiale NR et de la RCH, l'effet indésirable (EI) le plus fréquemment rapporté était l'infection des voies respiratoires hautes, observée chez 12,6 % des patients traités par golimumab comparé à 11,0 % des patients témoins. Les EI les plus graves, rapportés sous golimumab étaient des infections graves (y compris sepsis, pneumonie, TB, infections fongiques invasives et infections opportunistes), troubles démyélinisants, réactivation du VHB, ICC, processus auto-immuns (syndrome lupique « type lupus »),

réactions hématologiques, hypersensibilité systémique grave (y compris réaction anaphylactique), vascularite, lymphome et leucémie (voir rubrique 4.4).

#### Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Les EI observés lors d'études cliniques et rapportés depuis la commercialisation dans le monde sont listés dans le tableau 1. Au sein des systèmes classe-organe, les effets indésirables sont listés par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1**  
**Liste sous forme de tableau des EI**

<p>Infections et infestations</p> <p>Très fréquent : Infection des voies respiratoires hautes (nasopharyngite, pharyngite, laryngite et rhinite)</p> <p>Fréquent : Infections bactériennes (telles que cellulite), infection des voies respiratoires basses (telle que pneumonie), infections virales (telles que grippe et herpès), bronchite, sinusite, infections fongiques superficielles, abcès</p> <p>Peu fréquent : Sepsis y compris choc septique, pyélonéphrite</p> <p>Rare : Tuberculose, infections opportunistes (telles qu'infections fongiques invasives [histoplasmoses, coccidioïdomycoses, pneumocystose], infection bactérienne, mycobactérienne atypique et protozoaire), réactivation de l'hépatite B, arthrite bactérienne, bursite infectieuse</p>
<p>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées</p> <p>Peu fréquent : Tumeurs (telles que cancer de la peau, carcinome à cellules squameuses et naevus malin)</p> <p>Rare : Lymphome, leucémie, mélanome</p> <p>Indéterminé : Carcinome à cellules de Merkel*, lymphome T hépatosplénique*</p>
<p>Affections hématologiques et du système lymphatique</p> <p>Fréquent : Anémie</p> <p>Peu fréquent : Leucopénie, thrombocytopénie, pancytopénie</p> <p>Rare : Anémie aplasique</p>
<p>Affections du système immunitaire</p> <p>Fréquent : Réactions allergiques (bronchospasme, hypersensibilité, urticaire), auto-anticorps positif</p> <p>Rare : Réactions graves d'hypersensibilité systémique (y compris réaction anaphylactique), vascularite (systémique), sarcoïdose</p>
<p>Affections endocriniennes</p> <p>Peu fréquent : Trouble thyroïdien (tel que hypothyroïdie, hyperthyroïdie et goitre)</p>
<p>Affections du métabolisme et de la nutrition</p> <p>Peu fréquent : Augmentation du taux de glucose dans le sang, augmentation des lipides</p>
<p>Affections psychiatriques</p> <p>Fréquent : Dépression, insomnie</p>
<p>Affections du système nerveux</p> <p>Fréquent : Vertiges, céphalées, paresthésies</p> <p>Peu fréquent : Troubles de l'équilibre</p> <p>Rare : Troubles démyélinisants (central et périphérique), dysgueusie</p>

Affections oculaires	Peu fréquent : Troubles visuels (tels que vision floue et diminution de l'acuité visuelle), conjonctivite, allergie oculaire (telles que prurit et irritation)
Affections cardiaques	Peu fréquent : Arythmie, troubles ischémiques des artères coronaires Rare : Insuffisance cardiaque congestive (apparition ou aggravation)
Affections vasculaires	Fréquent : Hypertension Peu fréquent : Thrombose (telle que thrombose veineuse profonde et aortique), rougeur Rare : Phénomène de Raynaud
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : Asthme et symptômes associés (tels que sifflements et hyperactivité bronchique) Peu fréquent : Maladie pulmonaire interstitielle
Affections gastro-intestinales	Fréquent : Dyspepsie, douleur gastro-intestinale et abdominale, nausées, troubles inflammatoires gastro-intestinaux (tels que gastrite et colite), stomatite Peu fréquent : Constipation, reflux gastro-oesophagien
Affections hépatobiliaires	Fréquent : Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase Peu fréquent : Cholélithiase, troubles hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Prurit, rash, alopecie, dermatite Peu fréquent : Réactions cutanées bulleuses, psoriasis (apparition de novo ou aggravation d'un psoriasis pré-existant palmaire/plantaire et pustuleux), urticaire Rare : Exfoliation de la peau, vascularite (cutanée)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Rare : Syndrome lupique
Affections rénales et urinaires	Rare : Troubles de la vessie, troubles rénaux
Affections des organes de reproduction et des seins	Peu fréquent : Troubles mammaires, troubles du cycle menstruel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : Pyrexie, asthénie, réaction au site d'injection (telle qu'érythème au site d'injection, urticaire, induration, douleur, hématome, prurit, irritation et paresthésie), gêne thoracique Rare : Retard de cicatrisation
Blessure, empoisonnement et opérations compliquées	Fréquent : Fractures osseuses

\* : Observés avec d'autres anti-TNF, mais pas observés dans des études cliniques avec le golimumab

### Description des effets indésirables sélectionnés

#### *Infections*

Au cours de la période contrôlée des études pivots, l'infection des voies respiratoires hautes a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté ; chez 12,6 % des patients traités par golimumab

(incidence pour 100 sujets-année : 60,8 ; IC de 95 % : 55,0, 67,1) comparé à 11,0 % chez les patients du groupe contrôle (incidence pour 100 sujets-année : 54,5 ; IC de 95 % : 46,1, 64,0). Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, l'incidence pour 100 sujets-année des infections des voies respiratoires hautes était de 36,0 événements ; IC de 95 % : 34,9, 37,2 chez les patients traités par golimumab.

Au cours de la période contrôlée des études pivots, des infections ont été observées chez 23,0 % des patients traités par golimumab (incidence pour 100 sujets-année : 132,0 ; IC de 95 % : 123,3, 141,1) comparé à 20,2 % chez les patients du groupe contrôle (incidence pour 100 sujets-année : 122,3 ; IC de 95 % : 109,5, 136,2). Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, l'incidence pour 100 sujets-année des infections était de 83,5 événements ; IC de 95 % : 81,8, 85,3 chez les patients traités par golimumab.

Au cours de la période contrôlée des études dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR, des infections graves ont été observées chez 1,2 % des patients traités par golimumab et 1,2 % des patients du groupe contrôle. L'incidence des infections graves pour 100 sujets-année au cours de la période contrôlée des études dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR était de 7,3 ; IC de 95 % : 4,6, 11,1 pour le groupe golimumab 100 mg ; 2,9 ; IC de 95 % : 1,2, 6,0 pour le groupe golimumab 50 mg et 3,6 ; IC de 95 % : 1,5, 7,0 pour le groupe placebo. Dans la RCH, au cours de la période contrôlée des études sur l'induction par le golimumab, des infections graves ont été observées chez 0,8 % des patients traités par golimumab, comparé à 1,5 % des patients du groupe contrôle. Les infections graves observées chez les patients traités par golimumab comprenaient tuberculose, infections bactériennes y compris sepsis et pneumonie, infections fongiques invasives et autres infections opportunistes. Certaines de ces infections ont été mortelles. Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, il y avait une plus grande incidence d'infections graves, incluant les infections opportunistes et la TB chez les patients recevant golimumab 100 mg comparé aux patients recevant golimumab 50 mg. L'incidence pour 100 sujets-année de toutes les infections graves était de 4,3 ; IC de 95 % : 3,8, 4,8, chez les patients recevant golimumab 100 mg et de 2,6 ; IC de 95 % : 2,1, 3,2 chez les patients recevant golimumab 50 mg.

### *Tumeurs malignes*

#### Lymphome

Au cours des études pivots, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par golimumab a été supérieure à celle attendue dans la population générale. Dans les parties contrôlées et non contrôlées de ces études avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, une plus grande incidence de lymphome a été observée chez les patients recevant golimumab 100 mg comparé aux patients recevant golimumab 50 mg. Un lymphome a été diagnostiqué chez 9 sujets (1 dans le groupe traité par golimumab 50 mg et 8 dans les groupes traités par golimumab 100 mg) avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,03 (0,00, 0,16) et 0,12 (0,05, 0,24) événement pour golimumab 50 mg et 100 mg respectivement et 0,00 (0,00, 0,59) événement pour le groupe placebo. La majorité des lymphomes est survenue au cours de l'étude GO-AFTER, qui incluait des patients exposés auparavant à des anti-TNF, atteints d'une maladie de durée plus longue et réfractaire à plus de traitements (voir rubrique 4.4).

#### Tumeurs malignes autres que le lymphome

Au cours des périodes contrôlées des études pivots, et pendant approximativement 2 années de suivi, l'incidence des tumeurs malignes autres que le lymphome (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable dans les groupes golimumab et dans le groupe contrôle. Après approximativement 2 années de suivi, l'incidence des tumeurs non lymphomateuses (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable à celle observée dans la population générale.

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, un cancer de la peau autre que le mélanome a été diagnostiqué chez 5 sujets dans le groupe placebo, 10 dans le groupe golimumab 50 mg et 29 dans le groupe

golimumab 100 mg avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,38 (0,27, 0,52) pour les groupes golimumab combinés et 0,90 (0,29, 2,10) pour le groupe placebo.

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, des tumeurs malignes en plus de mélanome, de cancer de la peau autre que le mélanome et de lymphome ont été diagnostiquées chez 5 sujets dans le groupe placebo, 19 dans le groupe golimumab 50 mg et 30 dans le groupe golimumab 100 mg avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,47 (0,35, 0,63) pour les groupes golimumab combinés et 0,90 (0,29,2,10) pour le groupe placebo (voir rubrique 4.4).

#### Cas rapportés lors d'études cliniques dans l'asthme

Lors d'une étude clinique exploratoire, les patients atteints d'asthme persistant sévère ont reçu une dose de charge de golimumab (150 % de la dose de traitement attribuée) par voie sous-cutanée à la semaine 0 suivie d'une dose de golimumab 200 mg, de golimumab 100 mg ou de golimumab 50 mg toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée jusqu'à la semaine 52. Huit tumeurs malignes dans le groupe de traitement golimumab combiné (n = 230) ont été rapportées et aucune dans le groupe placebo (n = 79). Un lymphome a été rapporté chez 1 patient, un cancer de la peau autre que le mélanome chez 2 patients et d'autres tumeurs malignes chez 5 patients. Aucun groupement spécifique selon un type quelconque de tumeur maligne n'a été défini.

Au cours de la phase contrôle versus placebo de l'essai clinique, l'incidence (IC de 95 %) de toutes les tumeurs malignes pour 100 sujets-année de suivi était de 3,19 (1,38, 6,28) dans le groupe golimumab. Dans cette étude, l'incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi chez les sujets traités par golimumab était de 0,40 (0,01, 2,20) pour le lymphome, 0,79 (0,10, 2,86) pour les cancers de la peau autres que le mélanome et 1,99 (0,64, 4,63) pour les autres tumeurs malignes. Pour les sujets sous placebo, l'incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de ces tumeurs malignes était de 0,00 (0,00, 2,94). La signification de ce résultat est inconnue.

#### *Atteintes neurologiques*

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, une plus grande incidence des troubles démyélinisants a été observée chez les patients recevant golimumab 100 mg comparée aux patients recevant golimumab 50 mg (voir rubrique 4.4).

#### *Augmentation du taux des enzymes hépatiques*

Au cours des périodes contrôlées des études pivots dans la PR et RP, une légère augmentation du taux d'ALAT (> 1 et < 3 x la limite normale supérieure (LNS)) a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et les patients du groupe contrôle lors des études dans la PR et le RP (22,1 % à 27,4 % des patients) ; dans les études sur la SA et la SpA axiale NR, une légère augmentation du taux d'ALAT a été observée chez un nombre plus important de patients traités par golimumab (26,9 %) que chez les patients du groupe contrôle (10,6 %). Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots dans la PR et le RP avec un suivi médian d'approximativement 5 années, l'incidence de la légère augmentation du taux d'ALAT était comparable chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle lors des études dans la PR et le RP. Dans la RCH, au cours de la période contrôlée des études sur l'induction par le golimumab, une légère augmentation du taux d'ALAT (> 1 et < 3 x LNS) a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle (respectivement 8,0 % et 6,9 %). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi moyen de 1 an, l'incidence de l'augmentation légère du taux d'ALAT a été de 19,4 % chez les patients traités par golimumab au cours de la phase d'entretien de l'étude dans la RCH.

Au cours des périodes contrôlées des études pivots dans la PR et la SA, l'augmentation du taux d'ALAT  $\geq 5$  x LNS était peu fréquente et observée chez un nombre plus important de patients traités par golimumab (0,4 % à 0,9 %) que de patients du groupe contrôle (0,0 %). Cette tendance n'a pas été observée dans la population atteinte de RP. Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots dans la PR, le RP et la SA avec un suivi médian de 5 années, l'incidence de

l'augmentation du taux d'ALAT  $\geq 5$  x LNS était comparable chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle. En général, ces augmentations ont été asymptomatiques et les anomalies ont diminué ou se sont résolues soit en maintenant, soit en interrompant le traitement par golimumab, soit en modifiant la prise de médicaments concomitants. Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées des études pivots du traitement d'induction par golimumab, une augmentation du taux d'ALAT  $\geq 5$  x LNS a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe placebo (respectivement 0,3 % et 1,0 %). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi moyen de 1 an, pendant la période d'entretien, l'incidence de l'augmentation du taux d'ALAT  $\geq 5$  x LNS a été de 0,7 % chez les patients recevant du golimumab.

Au cours des études pivots dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR, un patient d'une étude dans la PR présentant des anomalies hépatiques pré-existantes et recevant des médicaments pouvant y être associés, a reçu golimumab et a développé une hépatite fatale non infectieuse accompagnée d'une jaunisse. Le rôle du golimumab comme facteur associé ou aggravant ne peut pas être exclu.

#### *Réactions au site d'injection*

Des réactions au site d'injection ont été observées lors des périodes contrôlées des études pivots chez 5,4 % des patients traités par golimumab par rapport à 2,0 % chez les patients du groupe contrôle. La présence d'anticorps anti-golimumab peut augmenter le risque de réactions au site d'injection. La majorité des réactions au site d'injection étaient légères ou modérées, et la manifestation la plus fréquente a été un érythème au site d'injection. Les réactions au site d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du traitement.

Au cours des périodes contrôlées des études de phase IIb et/ou III dans la PR, le RP, la SA, la SpA axiale NR, l'asthme persistant sévère, et au cours des études de phase II/III dans la RCH, aucun patient traité par golimumab n'a développé de réaction anaphylactique.

#### *Auto-anticorps*

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots durant 1 année de suivi, 3,5 % des patients traités par golimumab et 2,3 % des patients du groupe contrôle ont développé des anticorps anti-nucléaires (à des titres de 1/160 ou supérieurs). La fréquence des anticorps anti-ADN double brin au bout d'un an de suivi chez les patients anti-ADN double brin négatif au début de l'étude était peu fréquente.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

## **4.9 Surdosage**

Des doses uniques allant jusqu'à 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse dans le cadre d'une étude clinique sans apparition de toxicité limitant la dose. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et d'initier immédiatement un traitement symptomatique approprié.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNF- $\alpha$ ), code ATC : L04AB06

### Mécanisme d'action

Le golimumab est un anticorps monoclonal humain qui forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes bioactives transmembranaire et soluble du TNF- $\alpha$  humain, ce qui empêche la liaison du TNF- $\alpha$  à ses récepteurs.

### Effets pharmacodynamiques

Il a été montré que la liaison du TNF humain au golimumab neutralisait l'expression à la surface des cellules, induite par le TNF- $\alpha$ , des molécules d'adhésion sélectine E, des molécules d'adhérence des cellules vasculaires-1 (VCAM-1) et des molécules d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) par les cellules endothéliales humaines. *In vitro*, la sécrétion induite par le TNF d'interleukine (IL-6), IL-8 et du facteur de croissance GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) par les cellules endothéliales humaines était également inhibée par le golimumab.

Une amélioration des taux de protéine C-réactive (CRP) a été observée comparativement aux groupes placebo et le traitement par Simponi a permis d'obtenir des réductions significatives des taux sériques d'IL-6, d'ICAM-1, de métalloprotéinase matricielle-3 (MMP-3) et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) par rapport au traitement de référence. De plus, les taux de TNF- $\alpha$  ont été réduits chez les patients atteints de PR et de SA et les taux d'IL-8 ont été réduits chez les patients atteints de RP. Ces modifications ont été rapportées lors de la première évaluation (semaine 4) après l'administration initiale de Simponi et se sont généralement maintenues jusqu'à la semaine 24.

### Efficacité clinique

#### *Polyarthrite rhumatoïde*

L'efficacité de Simponi a été démontrée lors de trois études multicentriques, randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo chez plus de 1 500 patients âgés de  $\geq 18$  ans et atteints de PR active modérée à sévère selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) depuis au moins 3 mois avant la visite de sélection. Les patients présentaient au moins 4 articulations gonflées et 4 articulations douloureuses. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines.

L'étude GO-FORWARD a évalué 444 patients atteints de PR active malgré une dose stable d'au moins 15 mg/semaine de MTX et n'ayant encore jamais été traités par un anti-TNF. Les patients ont été randomisés pour recevoir l'association placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. Après la semaine 24, les patients recevant l'association placebo + MTX sont passés dans le bras Simponi 50 mg + MTX. A la semaine 52, les patients sont rentrés dans la phase d'extension en ouvert à long terme.

L'étude GO-AFTER a évalué 445 patients ayant été précédemment traités avec un ou plusieurs anti-TNF, l'adalimumab, l'éta nercept ou l'infliximab. Les patients randomisés ont reçu soit le placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg. Les patients étaient autorisés à poursuivre en association un traitement par DMARD avec le MTX, la sulfasalazine (SSZ), et/ou l'hydroxychloroquine (HCQ) au cours de l'étude. Les raisons d'arrêt des précédents traitements par anti-TNF étaient un manque d'efficacité (58 %), un problème de tolérance (13 %) et/ou des raisons autres que la tolérance ou l'efficacité (29 %, principalement pour des raisons financières).

L'étude GO-BEFORE a évalué 637 patients atteints de PR active, naïfs de MTX et n'ayant pas été traités auparavant par un anti-TNF. Les patients randomisés ont reçu soit le placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. À la semaine 52, les patients sont rentrés dans une phase d'extension en ouvert à long terme, ceux qui recevaient du placebo + MTX et qui avaient au moins une articulation douloureuse ou enflée sont passés à Simponi 50 mg + MTX.

Dans l'étude GO-FORWARD, les critères (co-)principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse à l'ACR 20 à la semaine 14 et l'amélioration du score du *Health Assessment Questionnaire* (HAQ, Questionnaire de Qualité de vie) à la semaine 24. Dans l'étude GO-AFTER, le critère principal était le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 14. Dans l'étude

GO-BEFORE, les critères (co-)principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 50 à la semaine 24 et l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score de Sharp modifié par van der Heijde (vdH-S) à la semaine 52. En plus du/des critère(s) principal(aux), d'autres évaluations de l'impact du traitement par Simponi sur les signes et symptômes de l'arthrite, la réponse radiographique, la fonction physique et la qualité de vie liée à l'état de santé ont été effectuées.

En général, aucune différence significative d'un point de vue clinique dans les mesures de l'efficacité n'a été observée entre les schémas Simponi 50 mg et 100 mg associés au MTX, jusqu'à la semaine 104 dans les études GO-FORWARD ET GO-BEFORE et jusqu'à la semaine 24 dans l'étude GO-AFTER. Dans chacune des études réalisées dans la PR, suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de Simponi 50 mg à 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

#### Signes et symptômes

Les résultats clés basés sur l'ACR pour Simponi 50 mg aux semaines 14, 24 et 52 pour GO-FORWARD, GO-AFTER et GO-BEFORE sont indiqués dans le Tableau 2 et sont décrits ci-dessous. Des résultats ont été observés lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi.

Dans l'étude GO-FORWARD, parmi les 89 sujets randomisés dans le bras Simponi 50 mg + MTX, 48 étaient toujours sous ce traitement à la semaine 104. Parmi ces sujets, 40, 33 et 24 patients avaient respectivement une réponse ACR 20/50/70 à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-AFTER, le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 chez les patients traités par Simponi était supérieur à celui chez les patients sous placebo, quelle que soit la raison invoquée pour l'arrêt du traitement du ou des précédents traitements anti-TNF.

**Tableau 2**  
**Résultats clés d'efficacité obtenus des parties contrôlées des études GO-FORWARD, GO-AFTER et GO-BEFORE.**

	GO-FORWARD PR active malgré le MTX		GO-AFTER PR active, traitée précédemment par un ou plusieurs anti-TNF		GO-BEFORE PR active, naïve de MTX	
	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>Répondeurs, % de patients</b>						
<b>ACR 20</b>						
Semaine 14	<b>33 %</b>	<b>55 %*</b>	<b>18 %</b>	<b>35 %*</b>	NA	NA
Semaine 24	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
<b>ACR 50</b>						
Semaine 14	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
Semaine 24	14 %	37 %*	4 %	16 %*	<b>29 %</b>	<b>40 %</b>
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
<b>ACR 70</b>						
Semaine 14	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA

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

<sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment.

\*  $p \leq 0,001$

NA : Non Applicable

Dans l'étude GO-BEFORE, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère (combinaison des bras Simponi 50 mg et Simponi 100 mg + MTX vs MTX seul), l'évaluation principale de l'ACR 50 n'était pas statistiquement significative à la semaine 24 ( $p = 0,053$ ). À la semaine 52, dans l'ensemble de la population, le pourcentage de patients du bras Simponi 50 mg + MTX ayant une réponse ACR était généralement plus élevé mais pas significativement différent par rapport au bras MTX seul (voir Tableau 2). Des analyses supplémentaires ont été effectuées dans des sous-populations représentatives de la population indiquée de patients atteints de PR active, sévère et évolutive. Généralement, un effet plus important du bras Simponi 50 mg + MTX versus MTX seul a été démontré dans la population indiquée comparé à l'ensemble de la population.

Dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER, des résultats significatifs d'un point de vue clinique et statistique du *Disease Activity Scale* (DAS) 28 ont été observés à chaque point d'évaluation prédéfini, à la semaine 14 et à la semaine 24 ( $p \leq 0,001$ ). Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, les réponses DAS 28 étaient maintenues jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les réponses DAS 28 étaient similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-BEFORE, la réponse clinique majeure, définie par le maintien d'une réponse ACR 70 pendant 6 mois consécutifs, a été mesurée. À la semaine 52, 15 % des patients du bras Simponi 50 mg + MTX ont atteint la réponse clinique majeure versus 7 % des patients du bras placebo + MTX ( $p = 0,018$ ). Parmi les 159 sujets randomisés dans le bras Simponi 50 mg + MTX, 96 étaient toujours traités à la semaine 104. Parmi ces derniers, 85, 66 et 53 patients avaient une réponse ACR 20/50/70 respectivement, à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

#### Réponse radiographique

Dans l'étude GO-BEFORE, l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score vdH-S, score composite des lésions structurelles qui mesure à la radiographie le nombre et la taille des érosions articulaires et le degré de pincement de l'interligne articulaire des mains/poignets et des pieds, a été utilisé pour évaluer le degré des lésions structurelles. Les résultats clés de Simponi 50 mg, à la semaine 52, sont présentés dans le Tableau 3.

Le nombre de patients sans nouvelle érosion ou avec une modification par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S  $\leq 0$  était significativement plus élevé dans le bras Simponi comparé au bras témoin ( $p = 0,003$ ). Les effets radiographiques observés à la semaine 52 ont été maintenus jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les effets radiographiques ont été similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

**Tableau 3**  
**Variations moyennes (DS) radiographiques par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S à la semaine 52 dans l'ensemble de la population de l'étude GO-BEFORE**

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n <sup>a</sup>	<b>160</b>	<b>159</b>
<b>Score total</b>		
État initial	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Modification par rapport à l'état initial	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*

<b>Score d'érosion</b>		
État initial	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Modification par rapport à l'état initial	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
<b>Score JSN</b>		
État initial	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Modification par rapport à l'état initial	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

<sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés

\* p = 0,015

\*\* p = 0,044

### Fonction physique et qualité de vie associée à l'état de santé

La fonction physique et le handicap lié à la maladie ont été évalués par un critère principal distinct basé sur la composante handicap lié à la maladie du questionnaire de qualité de vie (HAQ-DI) dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER. Lors de ces études, Simponi a démontré une amélioration significative d'un point de vue clinique et statistique du score HAQ-DI entre l'inclusion et la semaine 24 comparé aux patients du groupe contrôle. Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, l'amélioration du score HAQ-DI était maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, l'amélioration du score HAQ DI était similaire de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-FORWARD, des améliorations significatives d'un point de vue clinique et statistique ont été démontrées à la semaine 24 concernant la qualité de vie associée à l'état de santé mesurée par la composante physique du score SF-36 chez les patients traités par Simponi versus placebo. Parmi les patients restant dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, l'amélioration de la composante physique du score SF-36 était maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, l'amélioration de la composante physique du score SF-36 était similaire de la semaine 104 à la semaine 256. Dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER, il a été observé une amélioration statistiquement significative de la fatigue mesurée par l'indice d'évaluation fonctionnelle de la fatigue (FACIT-F, *Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue*).

### Rhumatisme psoriasique

La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-REVEAL) auprès de 405 adultes atteints de RP actif ( $\geq 3$  articulations gonflées et  $\geq 3$  articulations douloureuses) malgré un traitement anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) ou DMARD. Un RP avait été diagnostiqué chez les patients de cette étude depuis au moins 6 mois et ceux-ci avaient un psoriasis de degré au moins léger. Des patients de chacun des sous-types de rhumatisme psoriasique ont été inclus, y compris l'arthrite polyarticulaire sans nodule rhumatoïde (43 %), l'arthrite périphérique asymétrique (30 %), l'arthrite digitale interphalangienne distale - IPD (15 %), la spondylite avec arthrite périphérique (11 %) et l'arthrite mutilante (1 %). Un précédent traitement par anti-TNF n'était pas admis. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients ont été assignés par randomisation au placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg. A partir de la semaine 24, les patients recevant le placebo sont passés dans le bras Simponi 50 mg. A la semaine 52, les patients sont rentrés dans la phase d'extension en ouvert à long-terme. Environ quarante-huit pour cent des patients ont continué à prendre des doses stables de méthotrexate ( $\leq 25$  mg/semaine). Les critères co-principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 14 et l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S modifié dans le RP à la semaine 24.

En général, aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages de Simponi 50 mg et 100 mg jusqu'à la semaine 104. Suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de Simponi 50 mg à Simponi 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

### Signes et symptômes

Les résultats clés pour le dosage de 50 mg aux semaines 14 et 24 sont indiqués dans le Tableau 4 et sont décrits ci-dessous.

**Tableau 4**  
**Résultats clés d'efficacité obtenus dans l'étude GO-REVEAL**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	113	146
<b>Répondeurs, % de patients</b>		
<b>ACR 20</b>		
Semaine 14	9 %	51 %
Semaine 24	12 %	52 %
<b>ACR 50</b>		
Semaine 14	2 %	30 %
Semaine 24	4 %	32 %
<b>ACR 70</b>		
Semaine 14	1 %	12 %
Semaine 24	1 %	19 %
<b>PASI<sup>b</sup> 75<sup>c</sup></b>		
Semaine 14	3 %	40 %
Semaine 24	1 %	56 %

\* p < 0,05 pour toutes les comparaisons ;

<sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment.

<sup>b</sup> Score PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)

<sup>c</sup> D'après le sous-groupe de patients avec ≥ 3 % de BSA, 79 patients (69,9 %) dans le groupe placebo et 109 (74,3 %) dans le groupe Simponi 50 mg.

Des réponses ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi. Des réponses ACR 20 comparables à la semaine 14 ont été observées chez des patients atteints d'arthrite polyarticulaire sans nodule rhumatoïde et d'arthrite périphérique asymétrique, sous-types de RP. Le nombre de patients atteints d'autres sous-types de RP était trop faible pour permettre une évaluation significative. Les réponses observées dans les groupes traités par Simponi étaient comparables chez les patients recevant du MTX de manière concomitante et ceux n'en recevant pas. Parmi les 146 patients randomisés dans le bras Simponi 50 mg, 70 étaient toujours sous traitement à la semaine 104. Parmi ces 70 patients, 64, 46 et 31 patients avaient respectivement une réponse ACR 20/50/70. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

Des réponses DAS28 statistiquement significatives ont également été observées aux semaines 14 et 24 (p < 0,05).

A la semaine 24, des améliorations des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique du rhumatisme psoriasique (telles que le nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, dactylite et enthésite) ont été observées chez les patients traités par Simponi. Le traitement par Simponi a permis d'obtenir des améliorations significatives de la fonction physique évaluée par le HAQ-DI, ainsi que des améliorations significatives de la qualité de vie mesurée par les scores globaux des composantes physiques et mentales du SF-36. Parmi les patients restants dans le bras de traitement Simponi dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, les réponses DAS28 et HAQ-DI étaient maintenues jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les réponses DAS 28 et HAQ DI ont été similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

### Réponse radiographique

La destruction articulaire à la fois des mains et des pieds a été évaluée radiographiquement par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score vdH-S modifié dans le RP par addition des articulations digitales interphalangiennes distales de la main (IPD).

A la semaine 24, le traitement par Simponi 50 mg a réduit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique mesurée par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S modifié comparé au traitement par placebo (le score moyen  $\pm$  l'écart-type était de  $0,27 \pm 1,3$  dans le groupe placebo versus  $-0,16 \pm 1,3$  dans le groupe Simponi ;  $p = 0,011$ ). Les données radiographiques des 52 semaines étaient disponibles pour 126 patients, sur les 146 randomisés dans le bras Simponi 50 mg, et 77 % indiquaient l'absence de progression par rapport aux valeurs initiales. A la semaine 104, les données radiographiques étaient disponibles pour 114 patients, et 77 % indiquaient l'absence de progression par rapport aux valeurs initiales. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de patients similaires indiquaient l'absence de progression, par rapport aux valeurs initiales, de la semaine 104 à la semaine 256.

### Spondyloarthrite axiale

#### *Spondylarthrite ankylosante*

La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-RAISE) chez 356 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active (définie par le score BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) [BASDAI] score  $\geq 4$  et une EVA pour des douleurs dorsales totales  $\geq 4$ , sur une échelle de 0 à 10 cm). Les patients inclus dans cette étude étaient atteints d'une maladie active malgré un précédent traitement ou un traitement courant par AINS ou DMARD et n'avaient encore jamais été traités par anti-TNF. Simponi ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg et étaient autorisés à poursuivre leur traitement DMARD de façon concomitante (MTX, SSZ et/ou HCQ). Le critère principal était le pourcentage de patients ayant une réponse ASAS 20 (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group*) à la semaine 14. Les données d'efficacité contrôlées contre placebo ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 24.

Les résultats clés pour le dosage de 50 mg sont indiqués dans le Tableau 5 et sont décrits ci-dessous. En général, aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages de Simponi 50 mg et 100 mg, jusqu'à la semaine 24. Suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de Simponi 50 mg à 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

**Tableau 5**  
**Résultats clés d'efficacité obtenus lors de l'essai GO-RAISE**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	78	138
<b>Répondeurs, % de patients</b>		
<b>ASAS 20</b>		
Semaine 14	<b>22 %</b>	<b>59 %</b>
Semaine 24	23 %	56 %
<b>ASAS 40</b>		
Semaine 14	15 %	45 %
Semaine 24	15 %	44 %
<b>ASAS 5/6</b>		
Semaine 14	8 %	50 %
Semaine 24	13 %	49 %

\*  $p \leq 0,001$  pour toutes les comparaisons

<sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment

Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, la proportion de patients avec une réponse ASAS 20 et ASAS 40 a été similaire de la semaine 24 à la semaine 256.

Des réponses BASDAI 50, 70 et 90 statistiquement significatives ( $p \leq 0,017$ ) ont également été observées aux semaines 14 et 24. Des améliorations des mesures clés de l'activité de la maladie ont été

observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de Simponi et se sont maintenues jusqu'à la semaine 24. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, des taux de variation du BASDAI similaires, par rapport à la valeur initiale, ont été observés de la semaine 24 à la semaine 256. Une efficacité comparable a été observée chez les patients, indépendamment de l'utilisation de DMARD (MTX, sulfasalazine et/ou hydroxychloroquine), de l'antigène HLA-B27 ou du taux initial de CRP évalués par les réponses ASAS 20 à la semaine 14.

Il résulte du traitement par Simponi une amélioration significative de la fonction physique évaluée par les variations du BASFI entre la semaine 0 et les semaines 14 et 24. La qualité de vie mesurée selon la composante physique du score SF-36 a été également améliorée significativement aux semaines 14 et 24. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par Simponi, les améliorations de la fonction physique et de la qualité de vie ont été similaires de la semaine 24 à la semaine 256.

#### *Spondyloarthrite axiale non radiographique*

La tolérance et l'efficacité de Simponi ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-AHEAD) chez 197 patients adultes atteints de SpA axiale NR sévère, active (définis comme les patients répondant aux critères de la classification ASAS pour la spondyloarthrite axiale mais ne répondant pas aux critères de New York modifiés pour la SA). Les patients inclus dans cette étude avaient une maladie active (définie par un BASDAI  $\geq 4$  et une Echelle Visuelle Analogique (EVA) pour des douleurs dorsales totales  $\geq 4$ , chaque score étant sur une échelle de 0 à 10 cm) malgré un précédent traitement ou un traitement courant par AINS et n'avaient encore jamais été traités par des agents biologiques, y compris un anti-TNF. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo soit Simponi 50 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. A la semaine 16, les patients sont rentrés dans une phase en ouvert dans laquelle tous les patients ont reçu Simponi 50 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48. Les analyses ont été effectuées sur la population totale de patients traités (N = 197) et sur la population de patients avec des signes objectifs d'inflammation (N = 158, défini par une CRP élevée et/ou des signes de sacroiliite à l'IRM à l'inclusion). Les données d'efficacité contrôlées contre placebo ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 16. Le critère principal était la proportion de patients ayant une réponse ASAS 20 à la semaine 16. Les résultats clés sont présentés dans le tableau 6 et décrit ci-dessous.

**Tableau 6**  
**Résultats clés d'efficacité obtenus dans l'étude GO-AHEAD à la semaine 16**

<b>Améliorations des signes et des symptômes</b>				
	Population totale de patients traités		Populations de patients avec des signes objectifs d'inflammation	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>a</sup>	100	97	80	78
<b>Répondeurs, % de patients</b>				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
Rémission partielle ASAS	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C <sup>b</sup> < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
<b>Inhibition de l'inflammation dans l'articulation sacro-iliaque mesurée par IRM</b>				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>c</sup>	87	74	69	61
Changement moyen du score SPARCC <sup>d</sup> dans l'articulation sacro-iliaque mesuré par IRM	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

- 
- <sup>a</sup> n indique le nombre de patients randomisés et traités
- <sup>b</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein (Population totale de patients traités-Placebo, N = 90; Population totale de patients traités-Simponi 50 mg, N = 88; Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation-Placebo, N = 71; Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation-Simponi 50 mg, N = 71)
- <sup>c</sup> n indique le nombre de patients à l'inclusion et à la semaine 16 avec des données d'IRM
- <sup>d</sup> Score SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)
- \*\* p < 0,0001 pour les comparaisons Simponi vs placebo
- \* p < 0,05 pour les comparaisons Simponi vs placebo

Des améliorations statistiquement significatives des signes et des symptômes sévère de SpA axiale NR ont été démontrées chez les patients traités par Simponi 50 mg comparé au placebo, à la semaine 16 (tableau 6). Des améliorations ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après l'administration initiale de Simponi. Le score SPARCC mesuré par IRM a montré une réduction statistiquement significative de l'inflammation des articulations sacro-iliaque à la semaine 16 chez les patients traités par Simponi 50 mg par rapport au placebo (tableau 6). La douleur évaluée par EVA pour les douleurs dorsales totales et pour les douleurs dorsales nocturnes, et l'activité de la maladie mesurée par l'ASDAS-C ont également montré une amélioration statistiquement significative de l'inclusion jusqu'à la semaine 16 chez les patients traités par Simponi 50 mg par rapport au placebo ( $p < 0,0001$ ).

Des améliorations statistiquement significatives de la mobilité rachidienne évaluée par le BASMI (Bath Ankylosing Metrology Index) et de la capacité fonctionnelle évaluée par le BASFI (Bath Ankylosing Functional Index) ont été démontrées chez les patients traités par Simponi 50 mg par rapport aux patients traités par placebo ( $p < 0,0001$ ). Les patients traités par Simponi ont présenté une amélioration significativement plus importante de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par ASQoL, EQ-5D, et les composantes physiques et mentales du score SF-36, et ont présenté une amélioration significativement plus importante sur la productivité évaluée par des réductions plus importantes de la détérioration du travail et de l'activité évalué par le questionnaire WPAI, par rapport aux patients recevant le placebo.

Pour tous les critères décrits ci-dessus, des résultats statistiquement significatifs ont également été démontrées dans la population de patients avec des signes objectifs d'inflammation. Des améliorations similaires des signes et des symptômes, de la mobilité rachidienne, et de la capacité fonctionnelle ont été observés à la semaine 16 jusqu'à la semaine 24 chez les patients restant dans l'étude et traités par Simponi 50 mg.

#### *Rectocolite hémorragique*

L'efficacité de Simponi a été évaluée lors de deux études cliniques randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo, réalisées chez des patients adultes.

L'étude d'induction (PURSUIT-Induction) a évalué des patients atteints de rectocolite hémorragique active, modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 ; sous-score endoscopique  $\geq 2$ ), qui n'ont pas répondu de manière adéquate, ou ont mal toléré un traitement conventionnel ou qui sont cortico-dépendants. Dans la partie de l'étude dédiée à la confirmation de dose, 761 patients ont été randomisés pour recevoir soit 400 mg de Simponi SC à la semaine 0 et 200 mg à la semaine 2, soit 200 mg de Simponi SC à la semaine 0 et 100 mg à la semaine 2, ou un placebo SC aux semaines 0 et 2. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs par voie orale étaient autorisées. L'efficacité de Simponi a été évaluée dans cette étude jusqu'à la semaine 6.

Les résultats de l'étude d'entretien (PURSUIT-Maintenance) sont basés sur l'évaluation de 456 patients qui ont obtenu une réponse clinique après le traitement d'induction par Simponi. Les patients ont été randomisés pour recevoir Simponi 50 mg, Simponi 100 mg ou un placebo administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés oraux, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées. Les doses de corticoïdes devaient être diminuées au début de l'étude d'entretien. L'efficacité de Simponi a été évaluée dans cette étude jusqu'à la semaine 54.

**Tableau 7**  
**Principaux résultats d'efficacité des études PURSUIT - Induction et PURSUIT - Maintenance**

<b>PURSUIT-Induction</b>			
	<b>Placebo</b> N = 251	<b>Simponi 200/100 mg</b> N = 253	
<b>Pourcentage de patients</b>			
Patients en réponse clinique à la semaine 6 <sup>a</sup>	30 %	51 %**	
Patients en rémission clinique à la semaine 6 <sup>b</sup>	6 %	18 %**	
Patients avec une cicatrisation des muqueuses à la semaine 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>Pourcentage de patients</b>			
Maintien de la réponse (patients en réponse clinique jusqu'à la semaine 54) <sup>e</sup>	31 %	47 %*	50 %**
Rémission maintenue (patients en rémission clinique à la semaine 30 et à la semaine 54) <sup>f</sup>	16 %	23 % <sup>g</sup>	28 %*

N = nombre de patients

\*\* p ≤ 0,001

\* p ≤ 0,01

<sup>a</sup> Définie comme une diminution du score Mayo ≥ 30 % et ≥ 3 points par rapport au score initial, accompagnée d'une diminution du sous-score de saignement rectal ≥ 1 ou un sous-score de saignement rectal de 0 ou de 1.

<sup>b</sup> Définie comme un score Mayo ≤ 2 points, avec aucun sous-score individuel > 1

<sup>c</sup> Définie par un sous-score endoscopique du score Mayo de 0 ou de 1.

<sup>d</sup> Induction par Simponi uniquement.

<sup>e</sup> L'activité de la RCH a été évaluée chez les patients par un score Mayo partiel toutes les 4 semaines (la perte de la réponse a été confirmée par endoscopie). Par conséquent, un patient ayant maintenu la réponse jusqu'à la semaine 54 était en réponse clinique continue lors de chaque évaluation.

<sup>f</sup> Un patient devait être en rémission aux semaines 30 et 54 (sans signe d'une diminution de la réponse à aucun moment jusqu'à la semaine 54) pour obtenir une rémission durable.

<sup>g</sup> Chez les patients pesant moins de 80 kg, la proportion de patients ayant montré une rémission clinique était plus importante avec un traitement d'entretien à 50 mg par rapport à ceux ayant reçu le placebo.

Une cicatrisation maintenue des muqueuses (patients avec une cicatrisation des muqueuses à la semaine 30 et à la semaine 54) a été montrée chez plus de patients traités par Simponi dans le groupe 50 mg (42 %, valeur nominale de p < 0,05) et dans le groupe 100 mg (42 %, p < 0,005) par rapport aux patients du groupe placebo (27 %).

Parmi les 54 % de patients (247/456) qui ont reçu un traitement concomitant par corticoïdes au début de l'étude PURSUIT-Maintenance, la proportion de patients qui ont maintenu une réponse clinique jusqu'à la semaine 54 et qui ne recevaient plus de traitement concomitant par corticoïdes à la semaine 54 a été plus importante dans le groupe 50 mg (38 %, 30/78) et dans le groupe 100 mg (30 %, 25/82) par rapport au groupe placebo (21 %, 18/87). La proportion de patients chez qui les corticoïdes ont été supprimés à la semaine 54 a été plus importante dans le groupe 50 mg (41 %, 32/78) et dans le groupe 100 mg (33 %, 27/82) par rapport au groupe placebo (22 %, 19/87).

A la semaine 6, Simponi avait amélioré de manière significative la qualité de vie mesurée par la variation par rapport à l'inclusion à l'aide d'un outil de mesure spécifique à la maladie, l'IBDQ (questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin). Parmi les patients ayant reçu un traitement d'entretien par Simponi, l'amélioration de la qualité de vie mesurée par l'IBDQ a été maintenue jusqu'à la semaine 54.

#### Immunogénicité

Au cours des études de phase III dans la PR, le RP et la SA jusqu'à la semaine 52, des anticorps anti-golimumab ont été détectés chez 5 % (105/2 115) des patients traités par golimumab et, pour ceux

testés, presque tous les anticorps étaient neutralisants *in vitro*. Des taux comparables ont été constatés pour les indications rhumatologiques. Il résulte de l'association du MTX au traitement une proportion moindre de patients présentant des anticorps anti-golimumab par rapport aux patients recevant du golimumab sans MTX (environ 3 % [41/1 262] versus 8 % [64/853], respectivement).

Dans la SpA axiale NR, les anticorps anti-golimumab ont été détectés chez 4 % (4/93) des patients traités par golimumab jusqu'à la semaine 16.

Dans les études de phase II et III dans la RCH jusqu'à la semaine 54, des anticorps anti-golimumab ont été détectés chez 3 % (26/946) des patients traités par golimumab. Soixante-huit pour cent (21/31) des patients positifs aux anticorps avaient des anticorps neutralisants *in vitro*. Il résulte de l'association avec des immunomodulateurs (azathioprine, 6 mercaptopurine et MTX) une proportion moindre de patients présentant des anticorps anti-golimumab par rapport aux patients recevant du golimumab sans immunomodulateurs (1 % [4/308] contre 3 % [22/638], respectivement).

La présence d'anticorps anti-golimumab peut augmenter le risque de réactions au site d'injection, cependant, le faible nombre de patients positifs aux anticorps anti-golimumab limite la capacité à tirer des conclusions définitives concernant la relation entre les anticorps anti-golimumab et l'efficacité clinique ou la tolérance (voir rubrique 4.4).

Étant donné que les analyses d'immunogénicité sont spécifiques du produit et du test utilisé, la comparaison des taux d'anticorps avec ceux issus d'autres produits est inappropriée.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Simponi dans la population pédiatrique dans la rectocolite hémorragique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### *Absorption*

À la suite d'une administration unique par voie sous-cutanée de golimumab à des sujets sains ou des patients atteints de PR, le délai médian pour atteindre les concentrations sériques maximum ( $T_{max}$ ) variait de 2 à 6 jours. Une injection sous-cutanée de 50 mg de golimumab à des sujets sains a permis d'obtenir une concentration sérique maximum moyenne ( $C_{max}$ )  $\pm$  écart-type de  $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/mL}$ .

À la suite d'une injection unique sous-cutanée de 100 mg, l'absorption de golimumab était comparable dans la partie haute du bras, l'abdomen et les cuisses, avec une biodisponibilité absolue moyenne de 51 %. Étant donné que le golimumab a présenté un PK quasi-proportionnel à la dose suite à une administration par voie sous-cutanée, la biodisponibilité absolue d'une dose de golimumab 50 mg ou 200 mg devrait être comparable.

### *Distribution*

A la suite d'une administration unique intraveineuse, le volume moyen de distribution était  $115 \pm 19 \text{ mL/kg}$ .

### *Élimination*

La clairance systémique du golimumab était estimée à  $6,9 \pm 2,0 \text{ mL/jour/kg}$ . La demi-vie terminale était estimée à environ  $12 \pm 3$  jours chez des sujets sains et des valeurs comparables ont été observées chez des patients atteints de PR, de RP, de SA ou de RCH.

Lorsque 50 mg de golimumab est administré par voie sous-cutanée à des patients atteints de PR, de RP ou de SA toutes les 4 semaines, les concentrations sériques atteignent un état d'équilibre à la semaine 12. L'association du MTX à 50 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines a permis d'obtenir une moyenne des concentrations sériques résiduelles stables ( $\pm$  écart-type) d'environ  $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$  chez des patients atteints de PR active malgré un traitement par MTX, et environ  $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$  chez des patients atteints de RP actif et environ  $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$  chez des

patients atteints de SA. Une moyenne des concentrations sériques résiduelles stables de golimumab chez les patients atteints de SpA axiale NR étaient similaires à celles observées chez les patients avec une SA après une administration sous-cutanée de 50 mg de golimumab toutes les 4 semaines.

Les patients atteints de PR, de RP ou de SA n'ayant pas reçu de MTX de manière concomitante ont obtenu des concentrations résiduelles stables de golimumab environ 30 % inférieures à celles des patients ayant reçu golimumab avec du MTX. Chez un nombre limité de patients atteints de PR traités par golimumab sous-cutané sur une période de 6 mois, l'utilisation concomitante du MTX a réduit la clairance apparente du golimumab d'approximativement 36 %. Toutefois, l'analyse pharmacocinétique de population a révélé que l'utilisation concomitante d'AINS, de corticostéroïdes oraux ou de sulfasalazine n'a pas influencé la clairance apparente du golimumab.

Après l'administration de doses d'induction de 200 mg et 100 mg de golimumab respectivement aux semaines 0 et 2 et de doses d'entretien de 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines à des patients atteints de RCH, les concentrations sériques du golimumab atteignent un état d'équilibre approximativement 14 semaines après le début du traitement. Le traitement par 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant la période d'entretien a permis d'obtenir des concentrations sériques moyennes résiduelles stables, respectivement d'environ  $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/mL}$  et  $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/mL}$ .

Chez les patients atteints de RCH traités par 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs n'a pas eu d'effet substantiel sur le niveau des concentrations résiduelles stables du golimumab.

Les patients ayant développé des anticorps anti-golimumab présentaient généralement de faibles concentrations sériques résiduelles stables de golimumab (voir rubrique 5.1).

#### *Linéarité*

Le golimumab a permis d'obtenir des données pharmacocinétiques quasi-proportionnelles à la dose chez les patients atteints de PR avec des dosages allant de 0,1 à 10,0 mg/kg à la suite d'une dose unique administrée par voie intraveineuse. Après une dose unique administrée par voie SC chez des sujets sains, des doses pharmacocinétiques approximativement proportionnelles ont été observées avec des dosages de 50 mg à 400 mg.

#### *Effet du poids sur la pharmacocinétique*

Il y avait une tendance à une augmentation de la clairance apparente du golimumab corrélée à l'augmentation du poids (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude sur la mutagénicité, la fertilité chez l'animal ni sur la cancérogenèse à long-terme n'a été réalisée avec le golimumab.

Dans une étude sur la fertilité et la fonction reproductive en général chez la souris, l'utilisation d'un anticorps analogue qui inhibe de manière sélective l'activité fonctionnelle du TNF $\alpha$  de la souris, le nombre de souris gestantes avait été réduit. On ne sait pas encore si ce résultat était dû à des effets sur les mâles et/ou les femelles. Dans une étude de toxicité pour le développement menée sur des souris après l'administration du même anticorps analogue et chez des singes cynomolgus prenant du golimumab, aucun signe de toxicité maternelle, embryotoxicité ou tératogénicité n'a été décelé.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Sorbitol (E420)  
L-histidine  
Chlorhydrate d'histidine monohydraté  
Polysorbate 80  
Eau pour préparation injectable.

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

18 mois

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).  
Ne pas congeler.  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

1 mL de solution en seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille attachée (inox) et un protège aiguille (caoutchouc contenant du latex) en seringue préremplie. Simponi est disponible en boîtes contenant 1 seringue préremplie et en conditionnement multiple contenant 3 (3 boîtes de 1) seringues préremplies.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Simponi est fourni sous forme de seringue préremplie à usage unique. Chaque boîte de Simponi est fournie avec la notice d'utilisation qui décrit de façon complète le mode d'emploi de la seringue. Après avoir retiré la seringue préremplie du réfrigérateur, elle doit être maintenue à température ambiante pendant 30 minutes avant l'injection de Simponi. La seringue ne doit pas être secouée.

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune et peut contenir quelques petites particules de protéine translucides ou blanches. Cet aspect n'est pas inhabituel pour les solutions contenant des protéines. Simponi ne doit pas être utilisé si la solution jaunit, est trouble ou si elle contient des particules étrangères visibles.

La notice située dans l'emballage contient toutes les instructions de préparation et d'administration de Simponi en seringue préremplie.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/546/007 1 seringue préremplie

EU/1/09/546/008 3 seringues préremplies

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 1 octobre 2009

Date de dernier renouvellement : 19 Juin 2014

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE  
BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA  
LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET  
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE  
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
NL-2333 CB Leiden  
Pays-Bas

Janssen Biologics (Irlande)  
Barnahely  
Ringaskiddy  
Co. Cork  
Irlande

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
NL-2333 CB Leiden  
Pays-Bas

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2. de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant la commercialisation, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) devra s'assurer que tous les médecins susceptibles de prescrire/utiliser Simponi aient reçu un ensemble d'informations au médecin composé des documents suivants :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Une information au médecin
- La carte de signalement patient

L'information au médecin devra contenir les messages clés suivants :

- Le risque d'infections graves, y compris les infections opportunistes bactériennes, virales et fongiques chez les patients traités par Simponi,
- La nécessité de rechercher à la fois une tuberculose active et inactive, par des tests appropriés de dépistage, avant de débiter un traitement,
- Simponi est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA), ou un risque potentiel d'aggravation sous Simponi d'une insuffisance cardiaque congestive,
- Le risque de réactions aigües liées à l'injection et de réactions d'hypersensibilité retardée systémique sévère, la nécessité de former les patients aux techniques d'administration, et une conduite à tenir pour les professionnels de santé sur la manière de rapporter les erreurs d'administration,
- La recommandation d'examens cutanés périodiques, en particulier pour les patients avec des facteurs de risque de cancer cutané,
- Le rôle et l'utilisation de la carte de signalement patient.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON DE STYLOS PREREMPLIS**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Simponi 50 mg solution injectable en stylo prérempli  
golimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un stylo prérempli de 0,5 mL contient 50 mg de golimumab

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : sorbitol (E420), L-histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en stylo prérempli (SmartJect)  
1 stylo prérempli

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas secouer  
Lire la notice avant utilisation  
Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Le protège aiguille contient du latex. Voir la notice pour plus d'informations.  
Laisser le stylo à température ambiante sorti de sa boîte pendant 30 minutes avant utilisation.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/546/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Simponi 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON POUR 1 STYLO PREREMPLI COMME CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE/CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Simponi 50 mg solution injectable en stylo prérempli  
golimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un stylo prérempli de 0,5 mL contient 50 mg de golimumab

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : sorbitol (E420), L-histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en stylo prérempli (SmartJect)

1 stylo prérempli

Composant d'un emballage multiple, ne pouvant être vendu séparément

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas secouer

Lire la notice avant utilisation

Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Le protège aiguille contient du latex. Voir la notice pour plus d'informations.

Laisser le stylo à température ambiante sorti de sa boîte pendant 30 minutes avant utilisation.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/546/002

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Simponi 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON POUR EMBALLAGE MULTIPLE COMPRENANT 3 BOITES (Y COMPRIS LA BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Simponi 50 mg  
Solution injectable en stylo prérempli  
golimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un stylo prérempli de 0,5 mL contient 50 mg de golimumab

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : sorbitol (E420), L-histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en stylo prérempli (SmartJect)  
Emballage multiple : 3 (3 boîtes de 1) stylos préremplis

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas secouer  
Lire la notice avant utilisation  
Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Le protège aiguille contient du latex. Voir la notice pour plus d'informations.  
Laisser le stylo à température ambiante sorti de sa boîte pendant 30 minutes avant utilisation.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/546/002 (3 boîtes, contenant chacune 1 stylo prérempli)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Simponi 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**INTERIEUR DU CARTON**

Avant de commencer à prendre Simponi :

- Veuillez lire la notice
- Ne pas secouer le produit
- Vérifier la date de péremption et le cachet de sécurité
- Attendre 30 minutes pour permettre au produit d'atteindre la température ambiante

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE DU STYLO PREREMPLI**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Simponi 50 mg solution injectable  
golimumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

0,5 mL

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON DE SERINGUES PREREMPLIES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Simponi 50 mg solution injectable en seringue préremplie  
golimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie de 0,5 mL contient 50 mg de golimumab

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : sorbitol (E420), L-histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie  
1 seringue préremplie

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas secouer  
Lire la notice avant utilisation  
Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Le protège aiguille contient du latex. Voir la notice pour plus d'informations.  
Laisser la seringue à température ambiante sortie de sa boîte pendant 30 minutes avant utilisation.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/546/003

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Simponi 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON POUR 1 SERINGUE PREREMPLIE COMME CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE/CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Simponi 50 mg solution injectable en seringue préremplie  
golimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie de 0,5 mL contient 50 mg de golimumab

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : sorbitol (E420), L-histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie

Composant d'un emballage multiple, ne pouvant être vendu séparément

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas secouer

Lire la notice avant utilisation

Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Le protège aiguille contient du latex. Voir la notice pour plus d'informations.

Laisser la seringue à température ambiante sortie de sa boîte pendant 30 minutes avant utilisation.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/546/004

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Simponi 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON POUR EMBALLAGE MULTIPLE COMPRENANT 3 BOITES (Y COMPRIS LA BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Simponi 50 mg  
Solution injectable en seringue préremplie  
golimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie de 0,5 mL contient 50 mg de golimumab

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : sorbitol (E420), L-histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie  
Emballage multiple : 3 (3 boîtes de 1) seringues préremplies

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas secouer  
Lire la notice avant utilisation  
Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Le protège aiguille contient du latex. Voir la notice pour plus d'informations.  
Laisser la seringue à température ambiante sortie de sa boîte pendant 30 minutes avant utilisation.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/546/004 (3 boîtes, contenant chacune 1 seringue préremplie)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Simponi 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**INTERIEUR DU CARTON**

Avant de commencer à prendre Simponi :

- Veuillez lire la notice
- Ne pas secouer le produit
- Vérifier la date de péremption et le cachet de sécurité
- Attendre 30 minutes pour permettre au produit d'atteindre la température ambiante

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE DE LA SERINGUE PREREMPLIE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Simponi 50 mg  
solution injectable  
golimumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

0,5 mL

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON DE STYLOS PREREMPLIS**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Simponi 100 mg solution injectable en stylo prérempli  
golimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque stylo prérempli de 1 mL contient 100 mg de golimumab

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : sorbitol (E420), L-histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en stylo prérempli (SmartJect)  
1 stylo prérempli

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas secouer  
Lire la notice avant utilisation  
Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Le protège aiguille contient du latex. Voir la notice pour plus d'informations.  
Laisser le stylo à température ambiante sorti de sa boîte pendant 30 minutes avant utilisation.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/546/005

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Simponi 100 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON POUR 1 STYLO PREREMPLI COMME CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE/CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Simponi 100 mg solution injectable en stylo prérempli  
golimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque stylo prérempli de 1 mL contient 100 mg de golimumab

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : sorbitol (E420), L-histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en stylo prérempli (SmartJect)

1 stylo prérempli

Composant d'un emballage multiple, ne pouvant être vendu séparément

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas secouer

Lire la notice avant utilisation

Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Le protège aiguille contient du latex. Voir la notice pour plus d'informations.

Laisser le stylo à température ambiante sorti de sa boîte pendant 30 minutes avant utilisation.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/546/006

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Simponi 100 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON POUR EMBALLAGE MULTIPLE COMPRENANT 3 BOITES (Y COMPRIS LA BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Simponi 100 mg  
Solution injectable en stylo prérempli  
golimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque stylo prérempli de 1 mL contient 100 mg de golimumab

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : sorbitol (E420), L-histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en stylo prérempli (SmartJect)  
Emballage multiple : 3 (3 boîtes de 1) stylos préremplis

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas secouer  
Lire la notice avant utilisation  
Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Le protège aiguille contient du latex. Voir la notice pour plus d'informations.  
Laisser le stylo à température ambiante sorti de sa boîte pendant 30 minutes avant utilisation.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/546/006 (3 boîtes, contenant chacune 1 stylo prérempli)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Simponi 100 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**INTERIEUR DU CARTON**

Avant de commencer à prendre Simponi :

- Veuillez lire la notice
- Ne pas secouer le produit
- Vérifier la date de péremption et le cachet de sécurité
- Attendre 30 minutes pour permettre au produit d'atteindre la température ambiante

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE DU STYLO PREREMPLI**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Simponi 100 mg solution injectable  
golimumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

1 mL

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON DE SERINGUES PREREMPLIES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Simponi 100 mg solution injectable en seringue préremplie  
golimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque seringue préremplie de 1 mL contient 100 mg de golimumab

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : sorbitol (E420), L-histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie  
1 seringue préremplie

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas secouer  
Lire la notice avant utilisation  
Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Le protège aiguille contient du latex. Voir la notice pour plus d'informations.  
Laisser la seringue à température ambiante sortie de sa boîte pendant 30 minutes avant utilisation.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/546/007

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Simponi 100 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON POUR 1 SERINGUE PREREMPLIE COMME CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE/CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Simponi 100 mg solution injectable en seringue préremplie  
golimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque seringue préremplie de 1 mL contient 100 mg de golimumab

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : sorbitol (E420), L-histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie

Composant d'un emballage multiple, ne pouvant être vendu séparément

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas secouer

Lire la notice avant utilisation

Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Le protège aiguille contient du latex. Voir la notice pour plus d'informations.

Laisser la seringue à température ambiante sortie de sa boîte pendant 30 minutes avant utilisation.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/546/008

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Simponi 100 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON POUR EMBALLAGE MULTIPLE COMPRENANT 3 BOITES (Y COMPRIS LA BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Simponi 100 mg  
Solution injectable en seringue préremplie  
golimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque seringue préremplie de 1 mL contient 100 mg de golimumab

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : sorbitol (E420), L-histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie  
Emballage multiple : 3 (3 boîtes de 1) seringues préremplies

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas secouer  
Lire la notice avant utilisation  
Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Le protège aiguille contient du latex. Voir la notice pour plus d'informations.  
Laisser la seringue à température ambiante sortie de sa boîte pendant 30 minutes avant utilisation.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/546/008 (3 boîtes, contenant chacune 1 seringue préremplie)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Simponi 100 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**INTERIEUR DU CARTON**

Avant de commencer à prendre Simponi :

- Veuillez lire la notice
- Ne pas secouer le produit
- Vérifier la date de péremption et le cachet de sécurité
- Attendre 30 minutes pour permettre au produit d'atteindre la température ambiante

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE DE LA SERINGUE PREREMPLIE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Simponi 100 mg  
solution injectable  
golimumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

1 mL

**6. AUTRES**

## Carte de signalement patient pour Simponi

Cette carte de signalement patient contient des informations importantes de sécurité que vous devez connaître avant et pendant votre traitement par Simponi.

Montrez cette carte à tout médecin impliqué dans votre traitement.

### 1. Infections

Lorsque vous êtes traité(e) par Simponi, il se peut que vous développiez plus facilement des infections. Les infections peuvent évoluer plus rapidement et être éventuellement plus graves. De plus, certaines infections antérieures peuvent réapparaître.

#### 1.1 Avant de commencer le traitement par Simponi

- Informez votre médecin si vous présentez une infection. Vous ne devez pas être traité par Simponi si vous avez la tuberculose (TB) ou toute autre infection grave.
- Vous devrez faire des tests de dépistage de la TB. Il est très important d'indiquer à votre médecin si vous avez déjà eu la TB ou si vous avez été en contact étroit avec quelqu'un qui l'a eue. Demandez à votre médecin d'inscrire ci-dessous le type et la date du/des derniers tests de dépistage de la TB :  
Test \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_  
Test \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_
- Informez votre médecin si vous êtes porteur ou pensez être porteur du virus de l'hépatite B.

#### 1.2 Au cours et après le traitement par Simponi

- Consultez immédiatement un médecin si vous développez des symptômes d'infection tels que fièvre, fatigue, toux (persistante), essoufflement ou symptômes grippaux, perte de poids, sueurs nocturnes, diarrhée, plaies, problèmes dentaires et une sensation de brûlure à la miction.

### 2. Insuffisance cardiaque

#### 2.1 Avant de commencer le traitement par Simponi

- Informez votre médecin si vous avez des antécédents d'insuffisance cardiaque. Vous ne devez pas être traité par Simponi si vous souffrez d'insuffisance cardiaque modérée à sévère.

#### 2.2 Au cours et après le traitement par Simponi

- Si vous développez des symptômes d'insuffisance cardiaque (tels qu'un essoufflement ou un gonflement des pieds), consultez immédiatement un médecin.

### 3. Dates du traitement par Simponi

1<sup>ère</sup> administration : \_\_\_\_\_

Administrations suivantes : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### 4. Autres informations

Nom du patient : \_\_\_\_\_

Nom du médecin : \_\_\_\_\_

Numéro de téléphone du médecin : \_\_\_\_\_

- Veuillez vous assurer lors de chaque visite chez un professionnel de santé que vous avez également sur vous une liste des autres médicaments que vous prenez.
- Conservez cette carte de signalement sur vous pendant 6 mois après la dernière dose de Simponi, car des effets indésirables pourraient se manifester longtemps après la dernière dose.

- Veuillez lire attentivement la notice de Simponi avant de commencer à prendre ce médicament.

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

### Simponi 50 mg, solution injectable en stylo prérempli golimumab

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Votre médecin vous remettra également une carte de signalement patient contenant des informations importantes de sécurité que vous devez connaître avant et pendant le traitement par Simponi.

#### **Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce que Simponi et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Simponi
3. Comment prendre Simponi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Simponi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Simponi et dans quel cas est-il utilisé ?**

Simponi contient une substance active appelée golimumab.

Simponi appartient à un groupe de médicaments appelés « agents bloquants du TNF ». Il est utilisé **chez les adultes** présentant les maladies inflammatoires suivantes :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Rhumatisme psoriasique
- Spondyloarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique
- Rectocolite hémorragique

**Chez les enfants** pesant au moins 40 kg, Simponi est utilisé dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

Simponi agit en bloquant l'action d'une protéine appelée « facteur nécrosant des tumeurs alpha » (TNF- $\alpha$ ). Cette protéine est impliquée dans le processus inflammatoire de l'organisme, et en la bloquant, l'inflammation de l'organisme peut être réduite.

#### **Polyarthrite rhumatoïde**

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations. Si vous présentez une polyarthrite rhumatoïde active, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Simponi vous sera prescrit et vous le prendrez en association avec un autre médicament appelé méthotrexate afin de :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie.
- ralentir la destruction de vos os et de vos articulations.
- améliorer vos capacités physiques.

### **Rhumatisme psoriasique**

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations, généralement associée au psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Si vous êtes atteint de rhumatisme psoriasique actif, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Simponi vous sera prescrit afin de :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie.
- ralentir la destruction de vos os et de vos articulations.
- améliorer vos capacités physiques.

### **Spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique**

La spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale non radiographique sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale. Si vous êtes atteint de spondylarthrite ankylosante ou de spondyloarthrite axiale non radiographique, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Simponi vous sera administré afin de :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie.
- améliorer vos capacités physiques.

### **Rectocolite hémorragique**

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire des intestins. Si vous êtes atteint de rectocolite hémorragique, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Simponi vous sera administré pour traiter votre maladie.

### **Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est une maladie inflammatoire qui provoque des douleurs et gonflements articulaires chez les enfants. Si votre enfant a une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, il recevra initialement d'autres médicaments. Si votre enfant ne répond pas suffisamment bien à ces médicaments, Simponi lui sera administré en association avec le méthotrexate pour traiter sa maladie.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Simponi ?**

### **Ne prenez jamais Simponi :**

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au golimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez la tuberculose (TB) ou une autre infection grave.
- Si vous présentez une insuffisance cardiaque modérée à sévère.

Si vous n'êtes pas sûr de savoir si l'une des mentions ci-dessus vous concerne, veuillez consulter votre médecin, pharmacien ou infirmière avant de prendre Simponi.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmière avant de prendre Simponi.

#### Infections

Informez immédiatement votre médecin si vous avez déjà ou si vous développez des symptômes d'infection pendant ou après votre traitement par Simponi. Les symptômes d'infection comprennent : fièvre, toux, essoufflement, symptômes pseudo-grippaux, diarrhée, plaies, problèmes dentaires ou sensation de brûlure à la miction.

- Vous pouvez contracter plus facilement des infections pendant votre traitement par Simponi.
- Les infections peuvent progresser plus rapidement et être éventuellement plus graves. De plus, certaines infections antérieures pourraient réapparaître.

### *Tuberculose (TB)*

Informez immédiatement votre médecin si vous développez des symptômes de la TB pendant ou après votre traitement. Les symptômes de la TB comprennent : toux persistante, perte de poids, fatigue, fièvre ou sueurs nocturnes.

- Des cas de TB ont été rapportés chez des patients traités par Simponi, dans de rares cas, même chez des patients qui ont été traités avec des médicaments contre la TB. Votre médecin vous fera faire des tests de dépistage de la TB et les inscrira sur votre carte de signalement patient.
- Il est très important que vous informiez votre médecin si vous avez déjà eu la TB ou si vous avez été en contact avec une personne qui a eu ou qui a actuellement la TB.
- Si votre médecin pense que vous présentez un risque de TB, vous pourrez recevoir un traitement antituberculeux avant de commencer le traitement par Simponi.

### *Virus de l'hépatite B (VHB)*

- Veuillez informer votre médecin si vous êtes porteur du VHB ou si vous avez ou avez eu une hépatite B avant de prendre Simponi.
- Veuillez informer votre médecin si vous pensez que vous pourriez être exposé au risque de contracter le VHB
- Votre médecin doit rechercher la présence du VHB
- Le traitement par anti-TNF tel que Simponi risque de réactiver le VHB chez des patients porteurs du virus, ce qui peut être une menace vitale dans certains cas.

### *Infections fongiques invasives*

Si vous avez vécu ou séjourné dans une région où des infections dues à des espèces spécifiques de champignons pouvant affecter les poumons ou d'autres parties du corps (appelées histoplasmoses, coccidioidomycose, ou blastomycose) sont fréquentes, veuillez en informer immédiatement votre médecin. Consultez votre médecin si vous ne savez pas si ces infections fongiques sont courantes dans la région où vous avez vécu ou séjourné.

### Cancer et lymphome

Veillez informer votre médecin si un lymphome (un type de cancer du sang) ou tout autre cancer vous a déjà été diagnostiqué avant de recevoir Simponi.

- La prise de Simponi ou tout autre anti-TNF peut augmenter le risque de développer un lymphome ou un autre cancer.
- Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère et d'autres maladies inflammatoires et dont l'affection dure depuis longtemps, peuvent présenter un risque plus important que la moyenne de développer un lymphome.
- Il y a eu des cas de cancers, incluant des types peu communs, chez des enfants et des adolescents traités par agents anti-TNF, qui parfois ont entraîné le décès.
- En de rares occasions, un type spécifique et sévère de lymphome, appelé lymphome T hépatosplénique, a été observé chez des patients recevant d'autres agents anti-TNF. La plupart de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Ce type de cancer a généralement entraîné le décès. Presque tous ces patients avaient également reçu des médicaments connus comme l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Informez votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec Simponi.
- Les patients souffrant d'asthme persistant sévère, de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou les patients gros fumeurs peuvent présenter un risque augmenté de cancer sous Simponi. Si vous présentez un asthme persistant sévère, une BPCO ou si vous êtes un gros fumeur, vous devez discuter avec votre médecin afin de déterminer si le traitement par anti-TNF est approprié dans votre cas.
- Des patients traités par golimumab ont développé certains types de cancers de la peau. Veuillez informer votre médecin de tout changement d'aspect ou d'apparition de grosseurs au niveau de votre peau pendant ou après le traitement.

### Insuffisance cardiaque

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de votre insuffisance cardiaque s'aggravent. Les symptômes de l'insuffisance cardiaque comprennent un essoufflement ou un gonflement des pieds.

- L'apparition de symptômes ou l'aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportées avec des anti-TNF, y compris Simponi. Certains de ces patients sont décédés.
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque légère et que vous êtes traité par Simponi, vous devez être étroitement surveillé par votre médecin.

### Troubles du système nerveux central

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous présentez ou avez déjà présenté les symptômes d'une maladie démyélinisante, telle que la sclérose en plaques. Ces symptômes peuvent comprendre une altération de la vision, une faiblesse dans les bras ou les jambes ou encore un engourdissement ou des fourmillements à tout endroit du corps. Votre médecin décidera si vous pouvez ou non prendre Simponi.

### Opérations ou chirurgie dentaire

- Si vous prévoyez de subir une intervention chirurgicale ou dentaire, parlez-en à votre médecin.
- Informez votre chirurgien ou le dentiste réalisant l'intervention que vous êtes sous traitement par Simponi en lui montrant votre carte de signalement patient.

### Maladie auto-immune

Veillez informer votre médecin si vous développez des symptômes d'une maladie appelée lupus. Ces symptômes comprennent un érythème persistant, de la fièvre, des douleurs articulaires et de la fatigue.

- En de rares occasions, des personnes traitées par des anti-TNF ont développé un lupus.

### Maladie du sang

Chez certains patients, l'organisme n'arrive plus à produire suffisamment de cellules sanguines qui aident votre organisme à lutter contre les infections ou à arrêter les saignements. Si vous avez une fièvre qui ne disparaît pas, des ecchymoses, ou si vous saignez facilement ou si vous êtes très pâle, appelez immédiatement votre médecin. Votre médecin pourra décider d'arrêter le traitement.

Si vous n'êtes pas sûr que ce qui précède vous concerne, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Simponi.

### Vaccination

Si vous avez été vacciné ou si vous prévoyez de le faire, parlez-en à votre médecin.

- Vous ne devez pas recevoir certains vaccins (vivants) pendant votre traitement par Simponi.
- Certaines vaccinations peuvent provoquer des infections. Si vous avez reçu Simponi pendant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque accru de telles infections jusqu'à approximativement 6 mois après la dernière dose reçue au cours de votre grossesse. Il est important d'informer votre pédiatre et les autres professionnels de santé de votre traitement par Simponi afin qu'ils puissent décider quand votre bébé devra être vacciné.

Parlez-en au médecin de votre enfant concernant ses vaccinations. Si possible, votre enfant doit être à jour avec toutes les vaccinations avant d'utiliser Simponi.

### Agents infectieux thérapeutiques

Veillez informer votre médecin si vous avez reçu récemment ou avez prévu de recevoir un traitement avec un agent infectieux thérapeutique (tel que l'instillation de BCG utilisé pour le traitement d'un cancer).

### Réactions allergiques

Prévenez immédiatement votre médecin si vous développez des symptômes d'une réaction allergique après votre traitement par Simponi. Les symptômes d'une réaction allergique peuvent inclure un

gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant gêner la déglutition ou la respiration, une éruption cutanée, une urticaire, un gonflement des mains, des pieds ou des chevilles.

- Certaines de ces réactions peuvent être graves ou, rarement, une menace vitale.
- Certaines de ces réactions surviennent après la première administration de Simponi.

### **Enfants et adolescents**

Simponi n'est pas recommandé chez les enfants pesant moins de 40 kg avec une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans dans toute autre maladie.

### **Autres médicaments et Simponi**

- Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique ou de la rectocolite hémorragique.
- Vous ne devez pas prendre Simponi avec des médicaments contenant la substance active anakinra ou abatacept. Ces médicaments sont utilisés pour traiter des maladies rhumatoïdes.
- Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments qui affectent votre système immunitaire.
- Vous ne devez pas recevoir certains vaccins (vivants) pendant l'utilisation de Simponi.

Si vous n'êtes pas sûr que l'un des cas ci-dessus vous concerne, veuillez-en parler à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Simponi.

### **Grossesse et allaitement**

Avertissez votre médecin avant de prendre Simponi si :

- Vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir au cours du traitement par Simponi. Les effets de ce médicament chez la femme enceinte sont inconnus. L'utilisation de Simponi chez la femme enceinte n'est pas recommandée. Si vous êtes traité par Simponi, vous devez éviter de tomber enceinte en utilisant une méthode contraceptive appropriée pendant la durée du traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière injection de Simponi.
- Avant de débiter l'allaitement, votre dernière injection de Simponi doit avoir été effectuée au moins 6 mois avant. Vous devez arrêter d'allaiter si vous prévoyez de prendre Simponi.
- Si vous avez reçu Simponi au cours de votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque accru d'infections. Il est important d'informer votre pédiatre et les autres professionnels de santé de votre traitement par Simponi avant que votre bébé ne soit vacciné (pour plus d'informations voir rubrique sur la vaccination).

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Simponi peut avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous pouvez ressentir des vertiges après l'injection de Simponi. Si cela se produit, ne conduisez pas de véhicules, n'utilisez pas de machine.

### **Simponi contient du latex et du sorbitol**

#### Hypersensibilité au latex

Une partie du stylo prérempli, le protège aiguille contient du latex. Le latex pouvant provoquer des réactions allergiques sévères, si vous êtes allergique au latex ou si la personne qui s'occupe de vos soins l'est discutez-en avec votre médecin avant de prendre Simponi.

#### Intolérance au Sorbitol

Simponi contient du sorbitol (E420). Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

### 3. Comment prendre Simponi

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

#### Quelle quantité de Simponi sera administrée

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, et spondyloarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique :

- La dose recommandée est de 50 mg (le contenu d'un stylo prérempli) administrée une fois par mois, chaque fois à la même date.
- Contactez votre médecin avant de prendre votre quatrième dose. Votre médecin déterminera si vous pouvez poursuivre le traitement par Simponi.
  - Si vous pesez plus de 100 kg, la dose pourra éventuellement être augmentée à 100 mg (le contenu de 2 stylos préremplis) administrée une fois par mois, chaque fois à la même date.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

- La dose recommandée est de 50 mg administrée une fois par mois, chaque fois à la même date.
- Contactez le médecin de votre enfant avant qu'il ne prenne sa quatrième dose. Le médecin de votre enfant déterminera s'il peut poursuivre le traitement par Simponi.

Rectocolite hémorragique

- Le tableau ci-dessous montre comment vous allez normalement utiliser ce médicament.

Traitement initial	Dose initiale de 200 mg (le contenu de 4 stylos préremplis) suivie de 100 mg (le contenu de 2 stylos préremplis) 2 semaines plus tard.
Traitement d'entretien	<ul style="list-style-type: none"><li>• Chez les patients pesant moins de 80 kg, 50 mg (le contenu de 1 stylo prérempli) 4 semaines après votre dernier traitement, puis par la suite toutes les 4 semaines.</li><li>• Chez les patients pesant 80 kg ou plus, 100 mg (le contenu de 2 stylos préremplis) 4 semaines après votre dernier traitement, puis par la suite toutes les 4 semaines.</li></ul>

#### Comment Simponi est-il administré

- Simponi est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée).
- Au début, votre médecin ou infirmière pourra vous faire l'injection. Toutefois, vous et votre médecin pouvez décider que vous êtes capable de vous injecter vous-même Simponi. Dans ce cas, vous serez formé(e) sur la manière d'injecter vous-même Simponi.

Si vous avez des questions à ce sujet, parlez-en à votre médecin. Vous trouverez les « Instructions d'administration » à la fin de cette notice.

#### Si vous avez pris plus de Simponi que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé ou si l'on vous a administré plus de Simponi que vous n'auriez dû en recevoir (soit en injectant une dose trop importante en une fois, soit en faisant des injections trop fréquentes), veuillez informer immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Gardez toujours avec vous le carton d'emballage, même s'il est vide, et cette notice.

#### Si vous oubliez de prendre Simponi

Si vous oubliez de prendre Simponi à la date prévue, injectez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

À quel moment injecter la dose suivante :

- Si vous avez moins de 2 semaines de retard, injectez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez et poursuivez selon votre calendrier initial.
- Si vous avez plus de 2 semaines de retard, injectez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez et demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien pour savoir quand prendre la dose suivante.

Si vous n'êtes pas sûr de savoir quoi faire, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

### **Si vous arrêtez de prendre Simponi**

Si vous envisagez d'arrêter de prendre Simponi, parlez-en d'abord avec votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière.

## **4. Effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains patients peuvent développer des effets indésirables graves qui nécessitent un traitement approprié. Le risque de certains effets indésirables est plus élevé avec une dose de 100 mg comparé à une dose de 50 mg. Des effets indésirables peuvent se manifester même plusieurs mois après la dernière injection.

Veuillez informer immédiatement votre médecin si vous constatez l'un des effets indésirables graves suivants qui comprennent :

- **réactions allergiques qui peuvent être graves, ou rarement devenir une menace pour la vie (rare).** Les symptômes d'une réaction allergique peuvent comprendre un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant gêner la déglutition ou la respiration, une éruption cutanée, une urticaire, un gonflement des mains, des pieds ou des chevilles. Certaines de ces réactions surviennent après la première administration de Simponi.
- **infections graves (y compris la TB, les infections bactériennes y compris les infections graves du sang et la pneumonie, les infections fongiques graves et les autres infections opportunistes) (fréquent).** Les symptômes d'une infection peuvent comprendre fièvre, fatigue, toux (persistante), essoufflement, symptômes pseudo-grippaux, perte de poids, sueurs nocturnes, diarrhée, plaies, problèmes dentaires et une sensation de brûlure à la miction.
- **réactivation du virus de l'hépatite B si vous êtes porteur ou avez déjà eu l'hépatite B (rare).** Les symptômes peuvent comprendre un jaunissement de la peau et des yeux, urines de couleur brun foncé, douleurs abdominales du côté droit, fièvre, nausées, vomissements et sensations de fatigue intense.
- **maladie du système nerveux telle que sclérose en plaques (rare).** Les symptômes des troubles du système nerveux peuvent comprendre une altération de votre vision, faiblesse dans vos bras ou vos jambes, engourdissement ou sensation de picotement dans n'importe quelle partie de votre corps.
- **cancer des ganglions lymphatiques (lymphome) (rare).** Les symptômes d'un lymphome peuvent comprendre un gonflement des ganglions lymphatiques, perte de poids, ou fièvre.
- **insuffisance cardiaque (rare).** Les symptômes d'une insuffisance cardiaque peuvent comprendre un essoufflement ou gonflement de vos pieds.
- **signes de troubles du système immunitaire appelé :**
  - **lupus (rare).** Les symptômes peuvent comprendre une douleur articulaire ou éruption sensible au soleil sur les joues ou les bras.
  - **sarcoïdose (rare).** Les symptômes peuvent comprendre une toux persistante, un essoufflement, une douleur thoracique, de la fièvre, un gonflement des ganglions lymphatiques, une perte de poids, des éruptions cutanées, et une vision floue.

- **gonflement des petits vaisseaux sanguins (vascularite) (rare).** Les symptômes peuvent comprendre de la fièvre, des maux de tête, une perte de poids, des sueurs nocturnes, des éruptions cutanées et des troubles nerveux tels que engourdissement et picotement.
- **cancer de la peau (peu fréquent).** Les symptômes du cancer de la peau peuvent comprendre des changements dans l'apparence de votre peau ou une excroissance de votre peau.
- **maladie du sang (fréquent).** Les symptômes d'une maladie du sang peuvent comprendre une fièvre persistante, ecchymoses ou saignements survenant facilement ou pâleur.
- **cancer du sang (leucémie) (rare).** Les symptômes de la leucémie peuvent comprendre de la fièvre, une sensation de fatigue, des infections fréquentes, une tendance aux ecchymoses, et des sueurs nocturnes.

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous constatez un des symptômes ci-dessus.

**Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été observés avec Simponi :**

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Infections des voies respiratoires hautes, mal de gorge ou enrrouement, écoulement nasal

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Anomalies du bilan hépatique (augmentation des enzymes hépatiques) décelées au cours d'analyses de sang faites par votre médecin.
- Sensation de vertige
- Maux de tête
- Sensation d'engourdissement ou de fourmillements
- Infections fongiques superficielles
- Abscesses
- Infections bactériennes (telle que cellulite)
- Faible nombre de globules rouges dans le sang
- Test sanguin positif au lupus
- Réactions allergiques
- Indigestion
- Douleur à l'estomac
- Sensation de ne pas être bien (nausées)
- Grippe
- Bronchite
- Infection des sinus
- Herpès labial
- Hypertension
- Fièvre
- Asthme, essoufflement, sifflement
- Troubles de l'estomac et de l'intestin comprenant inflammation de la muqueuse de l'estomac et du côlon et pouvant provoquer de la fièvre
- Douleur et ulcères au niveau de la bouche
- Réactions au site d'injection (notamment rougeur, rigidité, douleurs, hématome, démangeaisons, fourmillements et irritation)
- Perte de cheveux
- Éruption cutanée et démangeaisons de la peau
- Difficulté à dormir
- Dépression
- Sensation de faiblesse
- Fractures osseuses
- Gêne dans la poitrine

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Infection rénale

- Cancers, y compris cancer de la peau et grosseurs non cancéreuses ou masses, y compris les grains de beauté
- Vésicules cutanées
- Psoriasis (y compris sur les paumes de vos mains et/ou sur les plantes de vos pieds et/ou sous forme de vésicules)
- Faible nombre de plaquettes
- Faible nombre de globules blancs
- Faible nombre à la fois de plaquettes, globules rouges et globules blancs
- Troubles thyroïdiens
- Augmentation du taux de sucre dans le sang
- Augmentation du taux de cholestérol dans le sang
- Troubles de l'équilibre
- Troubles de la vision
- Sensation de battements irréguliers du coeur
- Rétrécissements des vaisseaux sanguins du cœur
- Caillots sanguins
- Rougeur
- Constipation
- Etat inflammatoire chronique des poumons
- Reflux acide
- Calculs biliaires
- Troubles du foie
- Troubles mammaires
- Troubles menstruels

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Défaillance de la moelle osseuse dans la production des cellules sanguines
- Infections des articulations ou des tissus les entourant
- Retard de cicatrisation
- Inflammation des vaisseaux sanguins des organes internes
- Leucémie
- Mélanome (un type de cancer de la peau)
- Desquamation de la peau
- Troubles immunitaires qui pourraient affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (le plus souvent sous forme d'une sarcoïdose)
- Douleur et coloration anormale des doigts ou des orteils
- Perturbation du goût
- Troubles de la vessie
- Troubles des reins
- Inflammation des vaisseaux sanguins de votre peau qui entraîne une éruption cutanée

Effets indésirables pour lesquels la fréquence est indéterminée :

- Carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau)
- Un type rare de cancer sanguin affectant principalement des personnes jeunes (lymphome à cellule T hépatosplénique)

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Simponi

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Conservez le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le liquide n'est pas limpide à légèrement jaune, opalescent ou si le liquide contient des particules étrangères.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Simponi

La substance active est le golimumab. Un stylo prérempli de 0,5 mL contient 50 mg de golimumab.

Les autres composants sont le sorbitol (E420), L-histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

### Qu'est-ce que Simponi et contenu de l'emballage extérieur

Simponi est présenté sous la forme d'une solution injectable en stylo prérempli à usage unique. Simponi est disponible en boîte contenant 1 stylo prérempli et en conditionnement multiple contenant 3 (3 boîtes de 1) stylos préremplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La solution est limpide à légèrement opalescente (brillance type perle), incolore à légèrement jaunâtre et peut contenir quelques petites particules de protéine translucides ou blanches. Ne pas utiliser Simponi si la solution est jaunée, trouble ou si vous y voyez des particules étrangères.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@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 2612)  
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: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.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 BV  
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  
msd-medizin@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  
clic@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**

Merck Sharp &amp; Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

## INSTRUCTIONS D'ADMINISTRATION

**Si vous souhaitez vous injecter vous-même Simponi, vous devez être formé par un professionnel de santé à la préparation de l'injection et à l'auto-injection. Si vous n'avez pas eu cette formation, veuillez contacter votre médecin, infirmière ou pharmacien afin d'organiser une session de formation.**

Dans ces instructions :

1. Préparation à l'utilisation du stylo prérempli
2. Choisir et préparer le site d'injection
3. Injecter le médicament
4. Après l'injection

Le schéma ci-dessous (voir figure 1) représente le stylo prérempli « SmartJect ».

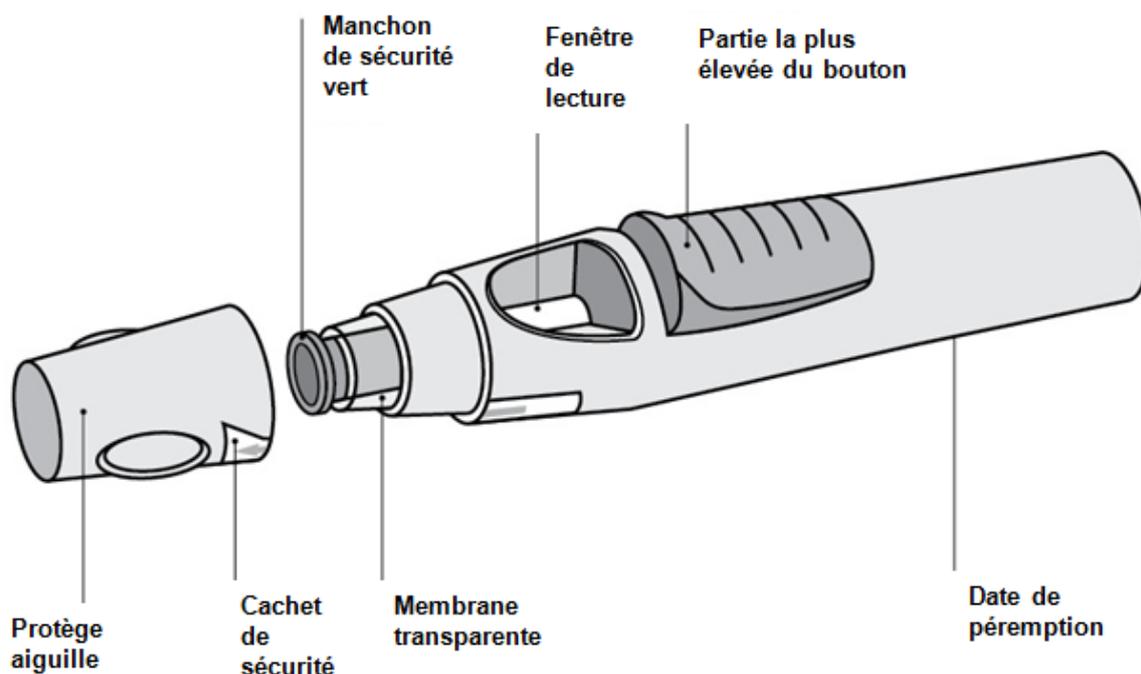


Figure 1

### 1. Préparation à l'utilisation du stylo prérempli

- Ne secouez jamais le stylo prérempli.
- Ne retirez le protège aiguille du stylo prérempli qu'au dernier moment avant l'injection.

#### Vérifiez le nombre de stylos préremplis

Vérifiez les stylos préremplis pour vous assurer :

- du nombre de stylos préremplis et de l'exactitude du dosage
  - Si votre dose est de 50 mg, vous recevrez un stylo prérempli de 50 mg
  - Si votre dose est de 100 mg, vous recevrez deux stylos préremplis de 50 mg et vous devrez vous administrer deux injections. Choisissez deux endroits différents pour ces injections (par exemple, une injection dans la cuisse droite et l'autre injection dans la cuisse gauche) et administrez les injections l'une après l'autre.
  - Si votre dose est de 200 mg, vous recevrez quatre stylos préremplis de 50 mg et vous devrez vous administrer quatre injections. Choisissez des endroits différents pour ces injections et administrez les injections l'une après l'autre.

#### Vérifiez la date de péremption

- Vérifiez la date de péremption (indiquée par « EXP ») sur le stylo prérempli.

- Vous pouvez également vérifier la date de péremption imprimée sur la boîte.
- N'utilisez pas le stylo prérempli si la date de péremption est dépassée. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois. Veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez besoin d'aide.

#### **Vérifiez le cachet de sécurité**

- Vérifiez le cachet de sécurité qui scelle le protège aiguille du stylo prérempli.
- N'utilisez pas le stylo prérempli si le cachet est brisé. Veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Patientez 30 minutes pour permettre au stylo prérempli d'atteindre la température ambiante**

- Afin de garantir une injection correcte, laissez le stylo prérempli à température ambiante hors de sa boîte pendant 30 minutes et hors de la portée des enfants.
- Ne réchauffez pas le stylo prérempli d'une autre manière (par exemple, ne le mettez pas au four micro-ondes ni dans l'eau chaude).
- N'enlevez pas le protège aiguille du stylo prérempli pendant qu'il se réchauffe à température ambiante.

#### **Préparez le reste du matériel**

- Pendant que vous patientez, vous pouvez préparer le reste du matériel, notamment un tampon imbibé d'alcool, du coton ou de la gaze ainsi qu'un collecteur de déchets.

#### **Vérifiez le liquide dans le stylo prérempli**

- Regardez au travers de la fenêtre d'observation afin de vous assurer que le liquide dans le stylo prérempli est limpide à légèrement opalescent (brillant type perle) et qu'il est incolore à légèrement jaune. La solution peut être utilisée si elle contient quelques petites particules de protéine translucides ou blanches.
- Vous remarquerez également une bulle d'air, ce qui est normal.
- N'utilisez pas le stylo prérempli si le liquide n'est pas de la bonne couleur, est trouble ou s'il contient des particules plus grandes. Si c'est le cas, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

## **2. Choisir et préparer le site d'injection (voir figure 2)**

- Le médicament s'injecte généralement sur le devant du milieu des cuisses.
- Vous pouvez également l'injecter au niveau de l'estomac (abdomen) sous le nombril, sauf dans la zone d'environ 5 cm directement en-dessous du nombril.
- N'injectez pas dans des zones où la peau présente un hématome ou est sensible, rouge, squameuse, rigide ou au niveau d'une cicatrice ou de vergetures.
- Si plusieurs injections sont nécessaires, les injections doivent être administrées à différents endroits du corps.

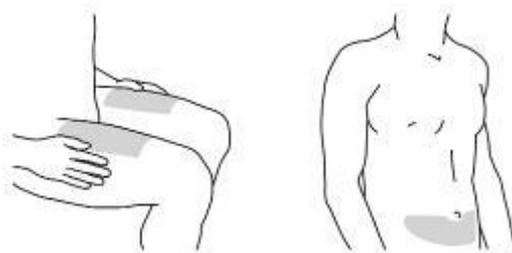


Figure 2

### **Choix du site d'injection pour la personne soignante si vous ne faites pas l'injection vous-même (voir figure 3)**

- Si l'injection est faite par une personne soignante, elle peut également injecter le produit sur la partie extérieure du bras.
- Encore une fois, tout endroit mentionné peut être utilisé, quelle que soit votre morphologie.

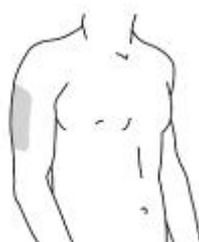


Figure 3

### **Préparez le site d'injection**

- Lavez-vous bien les mains au savon et à l'eau chaude.
- Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.
- Laissez sécher la peau avant d'injecter. Ne pas éventer ni souffler sur la zone nettoyée.
- Ne touchez plus cette zone avant d'effectuer l'injection.

### **3. Injecter le médicament**

- Ne retirez pas le protège aiguille avant d'être prêt à injecter.
- Le médicament doit être injecté dans les 5 minutes suivant le retrait du protège aiguille.

### **Retirez le protège aiguille (figure 4)**

- Lorsque vous êtes prêt à effectuer l'injection, tordez légèrement le protège aiguille pour briser le cachet de sécurité.
- Retirez le protège aiguille et jetez-le après l'injection.
- Ne remettez pas le protège aiguille en place car cela peut endommager l'aiguille dans le stylo prérempli.
- N'utilisez pas le stylo prérempli s'il est tombé alors que le protège aiguille était retiré. Si cela se produit, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

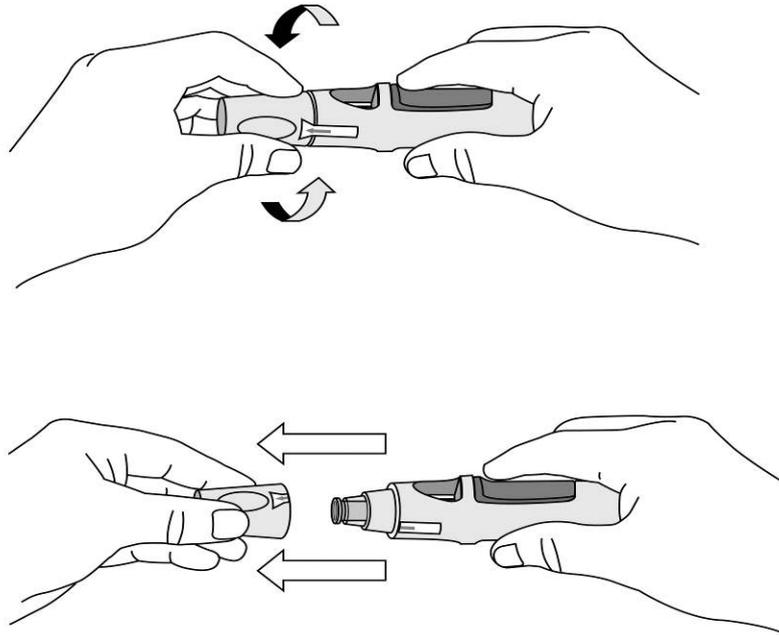


Figure 4

**Appuyez fermement le stylo prérempli contre la peau (voir figures 5 et 6)**

- Tenez le stylo prérempli confortablement dans la main. **NE PAS** appuyer sur le bouton à ce moment.
- Vous pouvez choisir entre 2 modalités d'injection. L'injection sans pincer la peau est recommandée (figure 5a). Toutefois, si vous préférez, vous pouvez pincer la peau pour créer une surface plus ferme pour l'injection (figure 5b).
- Poussez l'extrémité ouverte du stylo prérempli fermement contre la peau avec un angle de 90 degrés jusqu'à ce que le manchon de sécurité glisse entièrement sous la membrane transparente (figure 6).

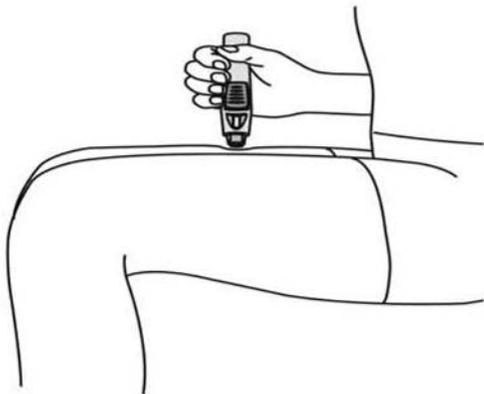


Figure 5a

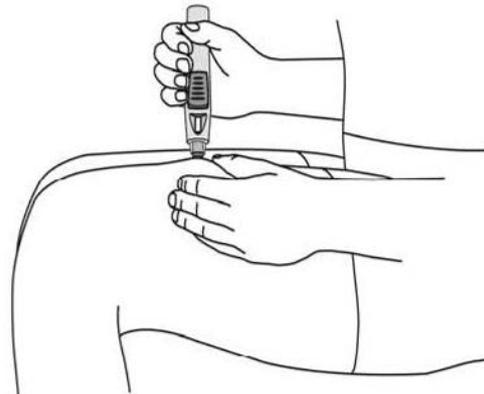


Figure 5b

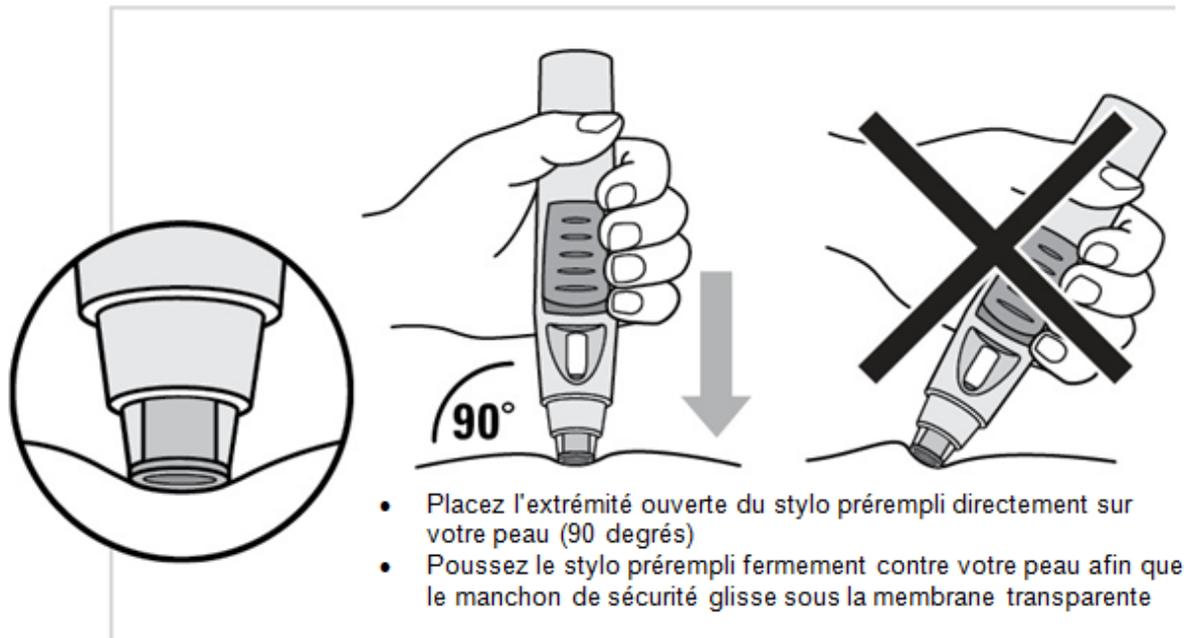


Figure 6

**Appuyez sur le bouton pour injecter (voir figure 7)**

- **Maintenez le stylo prérempli appuyé fermement contre votre peau et appuyez sur la partie la plus élevée du bouton avec vos doigts ou le pouce.** Vous ne serez en mesure d'appuyer sur le bouton que si le stylo prérempli est **poussé fermement contre votre peau** et si le manchon de sécurité a glissé sous la membrane transparente.
- Lorsque vous avez appuyé sur le bouton, il restera enfoncé, vous n'avez donc pas besoin de continuer à appuyer dessus.

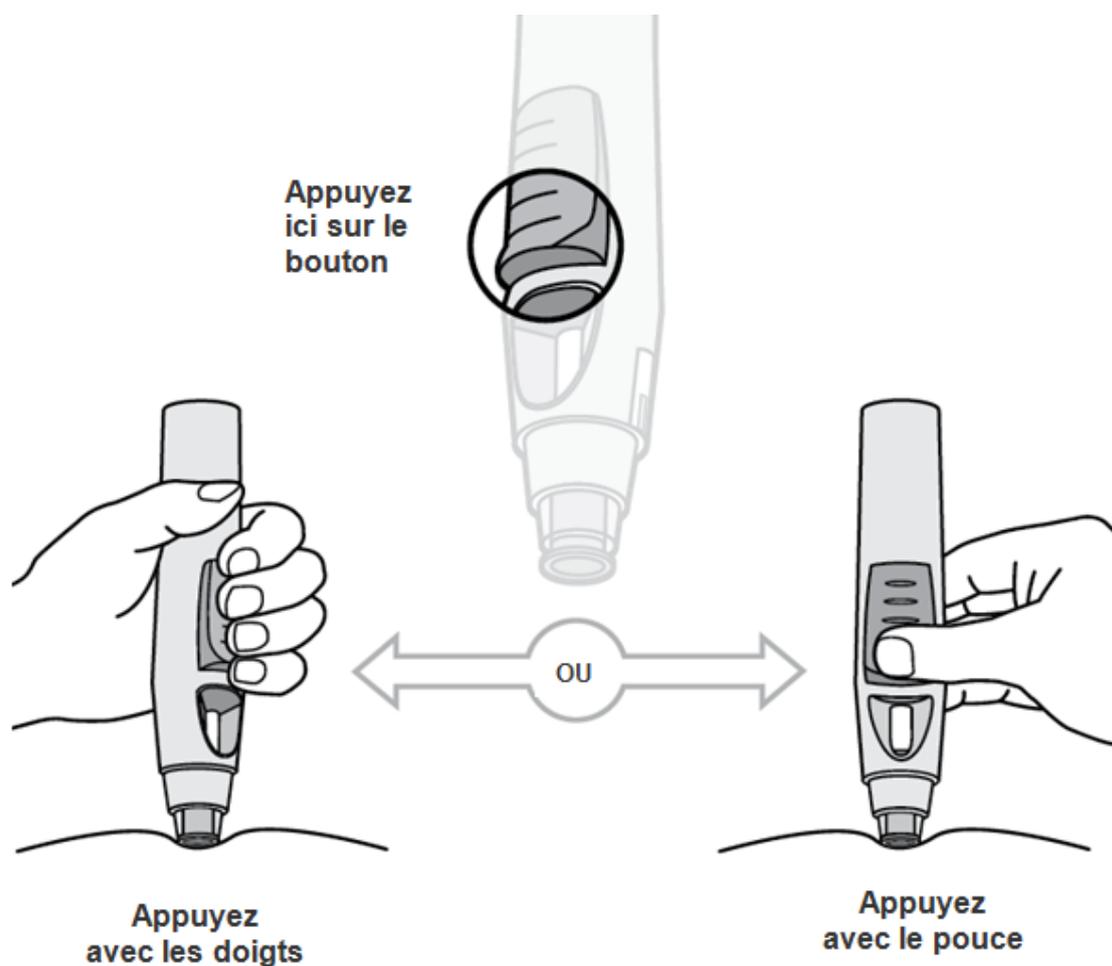


Figure 7

- **Vous entendrez le son d'un « clic » - ne vous inquiétez pas.** Le premier « clic » indique que l'aiguille a été insérée et que l'injection a démarré. Vous pouvez ou pas sentir une aiguille vous piquer à ce moment-là.

**Ne levez pas le stylo prérempli de votre peau. Si vous retirez le stylo prérempli de votre peau, vous risquez de ne pas avoir votre dose complète de médicament.**

**Maintenez appuyé jusqu'au second « clic » (voir figure 8)**

- **Maintenez le stylo prérempli fermement vers le bas contre votre peau jusqu'à ce que vous entendiez un second « clic ».** Il faut généralement attendre 3 à 6 secondes, mais parfois il faudra attendre jusqu'à 15 secondes pour entendre le second « clic ».
- Le second « clic » indique que l'injection est terminée et que l'aiguille est rentrée dans le stylo prérempli. Si vous avez des problèmes d'audition et que vous n'entendez pas le second « clic », comptez 15 secondes à partir du moment où vous appuyez la première fois sur le bouton, puis levez le stylo prérempli du site d'injection.
- Enlevez le stylo prérempli du site d'injection.

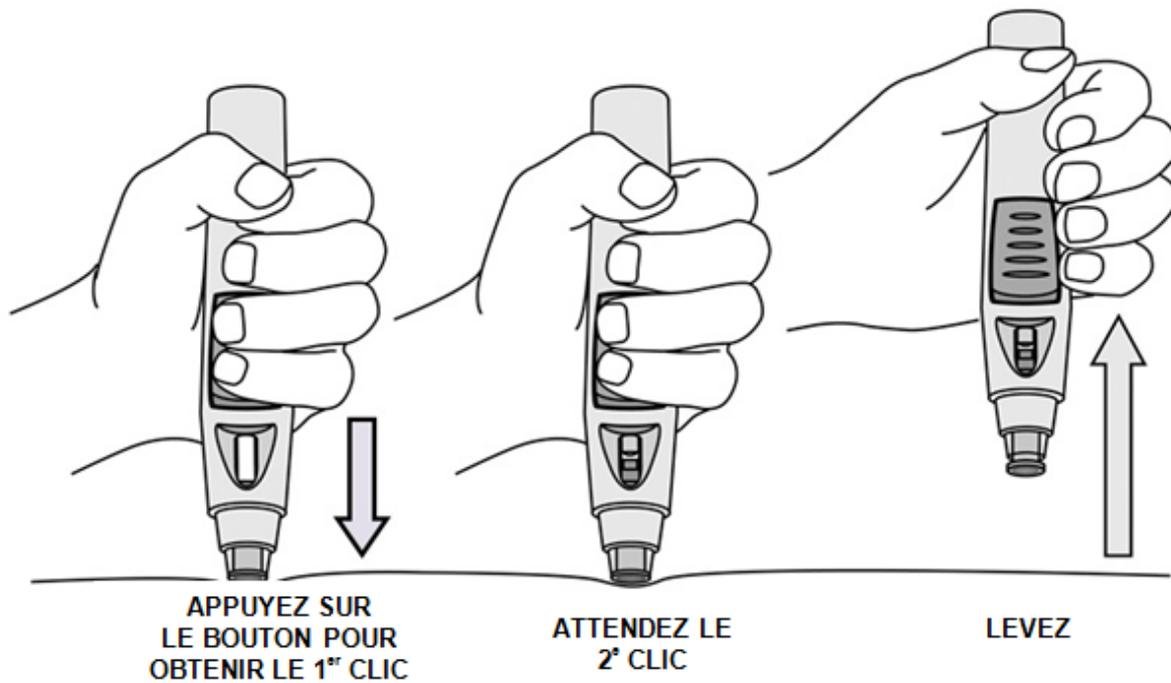


Figure 8

#### 4. Après l'injection

##### Utilisez un coton ou de la gaze

- Il est possible qu'un peu de sang ou de liquide apparaisse sur le site d'injection. Cela est normal.
- Vous pouvez appuyer avec un coton ou de la gaze sur le site d'injection pendant 10 secondes.
- Vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection, si nécessaire.
- Ne frottez pas la peau.

##### Vérifiez la fenêtre de lecture – un indicateur jaune vous confirme que l'administration a été correctement réalisée (voir figure 9)

- L'indicateur jaune est relié au piston du stylo prérempli. Si l'indicateur jaune n'est pas visible dans la fenêtre de lecture, le piston n'a pas suffisamment avancé, et l'injection n'a pas eu lieu.
- L'indicateur jaune remplira environ la moitié de la fenêtre de lecture. Ceci est normal.
- Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien si l'indicateur jaune n'est pas visible dans la fenêtre de lecture ou si vous pensez que vous pouvez ne pas avoir reçu une dose complète. N'administrez pas de deuxième dose sans en parler à votre médecin.

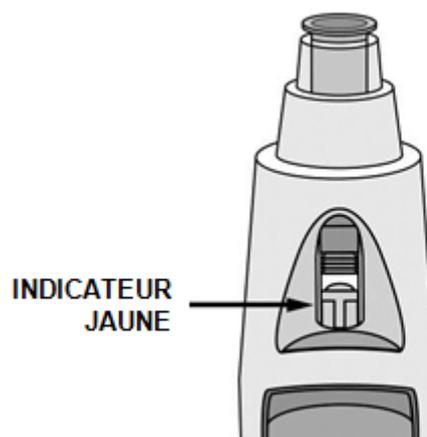


Figure 9

**Jetez le stylo prérempli (voir figure 10)**

- Jetez immédiatement le stylo dans un collecteur de déchets. Assurez-vous d'éliminer le collecteur comme votre médecin ou infirmière vous l'a indiqué quand le collecteur est plein.

Si vous avez un doute sur le bon déroulement de l'injection, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.



Figure 10

## Notice : information de l'utilisateur

### Simponi 50 mg, solution injectable en seringue préremplie golimumab

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Votre médecin vous remettra également une carte de signalement patient contenant des informations importantes de sécurité que vous devez connaître avant et pendant le traitement par Simponi.

#### **Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce que Simponi et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Simponi
3. Comment prendre Simponi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Simponi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Simponi et dans quel cas est-il utilisé ?**

Simponi contient une substance active appelée golimumab.

Simponi appartient à un groupe de médicaments appelés « agents bloquants du TNF ». Il est utilisé **chez les adultes** présentant les maladies inflammatoires suivantes :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Rhumatisme psoriasique
- Spondyloarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique
- Rectocolite hémorragique

**Chez les enfants** pesant au moins 40 kg, Simponi est utilisé dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

Simponi agit en bloquant l'action d'une protéine appelée « facteur nécrosant des tumeurs alpha » (TNF- $\alpha$ ). Cette protéine est impliquée dans le processus inflammatoire de l'organisme, et en la bloquant, l'inflammation de l'organisme peut être réduite.

#### **Polyarthrite rhumatoïde**

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations. Si vous présentez une polyarthrite rhumatoïde active, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Simponi vous sera prescrit et vous le prendrez en association avec un autre médicament appelé méthotrexate afin de :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie.
- ralentir la destruction de vos os et de vos articulations.
- améliorer vos capacités physiques.

### **Rhumatisme psoriasique**

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations, généralement associée au psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Si vous êtes atteint de rhumatisme psoriasique actif, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Simponi vous sera prescrit afin de :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie.
- ralentir la destruction de vos os et de vos articulations.
- améliorer vos capacités physiques.

### **Spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique**

La spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale non radiographique sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale. Si vous êtes atteint de spondylarthrite ankylosante ou de spondyloarthrite axiale non radiographique, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Simponi vous sera administré afin de :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie.
- améliorer vos capacités physiques.

### **Rectocolite hémorragique**

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire des intestins. Si vous êtes atteint de rectocolite hémorragique, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Simponi vous sera administré pour traiter votre maladie.

### **Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire**

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est une maladie inflammatoire qui provoque des douleurs et gonflements articulaires chez les enfants. Si votre enfant a une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, il recevra initialement d'autres médicaments. Si votre enfant ne répond pas suffisamment bien à ces médicaments, Simponi lui sera administré en association avec le méthotrexate pour traiter sa maladie.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Simponi ?**

### **Ne prenez jamais Simponi :**

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au golimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez la tuberculose (TB) ou une autre infection grave.
- Si vous présentez une insuffisance cardiaque modérée à sévère.

Si vous n'êtes pas sûr de savoir si l'une des mentions ci-dessus vous concerne, veuillez consulter votre médecin, pharmacien ou infirmière avant de prendre Simponi.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmière avant de prendre Simponi.

#### Infections

Informez immédiatement votre médecin si vous avez déjà ou si vous développez des symptômes d'infection pendant ou après votre traitement par Simponi. Les symptômes d'infection comprennent : fièvre, toux, essoufflement, symptômes pseudo-grippaux, diarrhée, plaies, problèmes dentaires ou sensation de brûlure à la miction.

- Vous pouvez contracter plus facilement des infections pendant votre traitement par Simponi.
- Les infections peuvent progresser plus rapidement et être éventuellement plus graves. De plus, certaines infections antérieures pourraient réapparaître.

### *Tuberculose (TB)*

Informez immédiatement votre médecin si vous développez des symptômes de la TB pendant ou après votre traitement. Les symptômes de la TB comprennent : toux persistante, perte de poids, fatigue, fièvre ou sueurs nocturnes.

- Des cas de TB ont été rapportés chez des patients traités par Simponi, dans de rares cas, même chez des patients qui ont été traités avec des médicaments contre la TB. Votre médecin vous fera faire des tests de dépistage de la TB et les inscrira sur votre carte de signalement patient.
- Il est très important que vous informiez votre médecin si vous avez déjà eu la TB ou si vous avez été en contact avec une personne qui a eu ou qui a actuellement la TB.
- Si votre médecin pense que vous présentez un risque de TB, vous pourrez recevoir un traitement antituberculeux avant de commencer le traitement par Simponi.

### *Virus de l'hépatite B (VHB)*

- Veuillez informer votre médecin si vous êtes porteur du VHB ou si vous avez ou avez eu une hépatite B avant de prendre Simponi.
- Veuillez informer votre médecin si vous pensez que vous pourriez être exposé au risque de contracter le VHB
- Votre médecin doit rechercher la présence du VHB
- Le traitement par anti-TNF tel que Simponi risque de réactiver le VHB chez des patients porteurs du virus, ce qui peut être une menace vitale dans certains cas.

### *Infections fongiques invasives*

Si vous avez vécu ou séjourné dans une région où des infections dues à des espèces spécifiques de champignons pouvant affecter les poumons ou d'autres parties du corps (appelées histoplasmosse, coccidioidomycose, ou blastomycose) sont fréquentes, veuillez en informer immédiatement votre médecin. Consultez votre médecin si vous ne savez pas si ces infections fongiques sont courantes dans la région où vous avez vécu ou séjourné.

### Cancer et lymphome

Veillez informer votre médecin si un lymphome (un type de cancer du sang) ou tout autre cancer vous a déjà été diagnostiqué avant de recevoir Simponi.

- La prise de Simponi ou tout autre anti-TNF peut augmenter le risque de développer un lymphome ou un autre cancer.
- Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère et d'autres maladies inflammatoires et dont l'affection dure depuis longtemps, peuvent présenter un risque plus important que la moyenne de développer un lymphome.
- Il y a eu des cas de cancers, incluant des types peu communs, chez des enfants et des adolescents traités par agents anti-TNF, qui parfois ont entraîné le décès.
- En de rares occasions, un type spécifique et sévère de lymphome, appelé lymphome T hépatosplénique, a été observé chez des patients recevant d'autres agents anti-TNF. La plupart de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Ce type de cancer a généralement entraîné le décès. Presque tous ces patients avaient également reçu des médicaments connus comme l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Informez votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec Simponi.
- Les patients souffrant d'asthme persistant sévère, de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou les patients gros fumeurs peuvent présenter un risque augmenté de cancer sous Simponi. Si vous présentez un asthme persistant sévère, une BPCO ou si vous êtes un gros fumeur, vous devez discuter avec votre médecin afin de déterminer si le traitement par anti-TNF est approprié dans votre cas.
- Des patients traités par golimumab ont développé certains types de cancers de la peau. Veuillez informer votre médecin de tout changement d'aspect ou d'apparition de grosseurs au niveau de votre peau pendant ou après le traitement.

### Insuffisance cardiaque

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de votre insuffisance cardiaque s'aggravent. Les symptômes de l'insuffisance cardiaque comprennent un essoufflement ou un gonflement des pieds.

- L'apparition de symptômes ou l'aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportées avec des anti-TNF, y compris Simponi. Certains de ces patients sont décédés.
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque légère et que vous êtes traité par Simponi, vous devez être étroitement surveillé par votre médecin.

### Troubles du système nerveux central

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous présentez ou avez déjà présenté les symptômes d'une maladie démyélinisante, telle que la sclérose en plaques. Ces symptômes peuvent comprendre une altération de la vision, une faiblesse dans les bras ou les jambes ou encore un engourdissement ou des fourmillements à tout endroit du corps. Votre médecin décidera si vous pouvez ou non prendre Simponi.

### Opérations ou chirurgie dentaire

- Si vous prévoyez de subir une intervention chirurgicale ou dentaire, parlez-en à votre médecin.
- Informez votre chirurgien ou le dentiste réalisant l'intervention que vous êtes sous traitement par Simponi en lui montrant votre carte de signalement patient.

### Maladie auto-immune

Veillez informer votre médecin si vous développez des symptômes d'une maladie appelée lupus. Ces symptômes comprennent un érythème persistant, de la fièvre, des douleurs articulaires et de la fatigue.

- En de rares occasions, des personnes traitées par des anti-TNF ont développé un lupus.

### Maladie du sang

Chez certains patients, l'organisme n'arrive plus à produire suffisamment de cellules sanguines qui aident votre organisme à lutter contre les infections ou à arrêter les saignements. Si vous avez une fièvre qui ne disparaît pas, des ecchymoses, ou si vous saignez facilement ou si vous êtes très pâle, appelez immédiatement votre médecin. Votre médecin pourra décider d'arrêter le traitement.

Si vous n'êtes pas sûr que ce qui précède vous concerne, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Simponi.

### Vaccination

Si vous avez été vacciné ou si vous prévoyez de le faire, parlez-en à votre médecin.

- Vous ne devez pas recevoir certains vaccins (vivants) pendant votre traitement par Simponi.
- Certaines vaccinations peuvent provoquer des infections. Si vous avez reçu Simponi pendant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque accru de telles infections jusqu'à approximativement 6 mois après la dernière dose reçue au cours de votre grossesse. Il est important d'informer votre pédiatre et les autres professionnels de santé de votre traitement par Simponi afin qu'ils puissent décider quand votre bébé devra être vacciné.

Parlez-en au médecin de votre enfant concernant ses vaccinations. Si possible, votre enfant doit être à jour avec toutes les vaccinations avant d'utiliser Simponi.

### Agents infectieux thérapeutiques

Veillez informer votre médecin si vous avez reçu récemment ou avez prévu de recevoir un traitement avec un agent infectieux thérapeutique (tel que l'instillation de BCG utilisé pour le traitement d'un cancer).

### Réactions allergiques

Prévenez immédiatement votre médecin si vous développez des symptômes d'une réaction allergique après votre traitement par Simponi. Les symptômes d'une réaction allergique peuvent inclure un

gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant gêner la déglutition ou la respiration, une éruption cutanée, une urticaire, un gonflement des mains, des pieds ou des chevilles.

- Certaines de ces réactions peuvent être graves ou, rarement, une menace vitale.
- Certaines de ces réactions surviennent après la première administration de Simponi.

### **Enfants et adolescents**

Simponi n'est pas recommandé chez les enfants pesant moins de 40 kg avec une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans dans toute autre maladie.

### **Autres médicaments et Simponi**

- Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique ou de la rectocolite hémorragique.
- Vous ne devez pas prendre Simponi avec des médicaments contenant la substance active anakinra ou abatacept. Ces médicaments sont utilisés pour traiter des maladies rhumatoïdes.
- Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments qui affectent votre système immunitaire.
- Vous ne devez pas recevoir certains vaccins (vivants) pendant l'utilisation de Simponi.

Si vous n'êtes pas sûr que l'un des cas ci-dessus vous concerne, veuillez-en parler à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Simponi.

### **Grossesse et allaitement**

Avertissez votre médecin avant de prendre Simponi si :

- Vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir au cours du traitement par Simponi. Les effets de ce médicament chez la femme enceinte sont inconnus. L'utilisation de Simponi chez la femme enceinte n'est pas recommandée. Si vous êtes traité par Simponi, vous devez éviter de tomber enceinte en utilisant une méthode contraceptive appropriée pendant la durée du traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière injection de Simponi.
- Avant de débiter l'allaitement, votre dernière injection de Simponi doit avoir été effectuée au moins 6 mois avant. Vous devez arrêter d'allaiter si vous prévoyez de prendre Simponi.
- Si vous avez reçu Simponi au cours de votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque accru d'infections. Il est important d'informer votre pédiatre et les autres professionnels de santé de votre traitement par Simponi avant que votre bébé ne soit vacciné (pour plus d'informations voir rubrique sur la vaccination).

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Simponi peut avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous pouvez ressentir des vertiges après l'injection de Simponi. Si cela se produit, ne conduisez pas de véhicules, n'utilisez pas de machine.

### **Simponi contient du latex et du sorbitol**

#### Hypersensibilité au latex

Une partie de la seringue préremplie, le protège aiguille contient du latex. Le latex pouvant provoquer des réactions allergiques sévères, si vous êtes allergique au latex ou si la personne qui s'occupe de vos soins l'est discutez-en avec votre médecin avant de prendre Simponi.

#### Intolérance au Sorbitol

Simponi contient du sorbitol (E420). Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

### 3. Comment prendre Simponi

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

#### Quelle quantité de Simponi sera administrée

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, et spondyloarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique :

- La dose recommandée est de 50 mg (le contenu d'une seringue préremplie) administrée une fois par mois, chaque fois à la même date.
- Contactez votre médecin avant de prendre votre quatrième dose. Votre médecin déterminera si vous pouvez poursuivre le traitement par Simponi.
  - Si vous pesez plus de 100 kg, la dose pourra éventuellement être augmentée à 100 mg (le contenu de 2 seringues préremplies) administrée une fois par mois, chaque fois à la même date.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

- La dose recommandée est de 50 mg administrée une fois par mois, chaque fois à la même date.
- Contactez le médecin de votre enfant avant qu'il ne prenne sa quatrième dose. Le médecin de votre enfant déterminera s'il peut poursuivre le traitement par Simponi.

Rectocolite hémorragique

- Le tableau ci-dessous montre comment vous allez normalement utiliser ce médicament.

Traitement initial	Dose initiale de 200 mg (le contenu de 4 seringues préremplies) suivie de 100 mg (le contenu de 2 seringues préremplies) 2 semaines plus tard.
Traitement d'entretien	<ul style="list-style-type: none"><li>• Chez les patients pesant moins de 80 kg, 50 mg (le contenu de 1 seringue préremplie) 4 semaines après votre dernier traitement, puis par la suite toutes les 4 semaines.</li><li>• Chez les patients pesant 80 kg ou plus, 100 mg (le contenu de 2 seringues préremplies) 4 semaines après votre dernier traitement, puis par la suite toutes les 4 semaines.</li></ul>

#### Comment Simponi est-il administré

- Simponi est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée).
- Au début, votre médecin ou infirmière pourra vous faire l'injection. Toutefois, vous et votre médecin pouvez décider que vous êtes capable de vous injecter vous-même Simponi. Dans ce cas, vous serez formé(e) sur la manière d'injecter vous-même Simponi.

Si vous avez des questions à ce sujet, parlez-en à votre médecin. Vous trouverez les « Instructions d'administration » à la fin de cette notice.

#### Si vous avez pris plus de Simponi que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé ou si l'on vous a administré plus de Simponi que vous n'auriez dû en recevoir (soit en injectant une dose trop importante en une fois, soit en faisant des injections trop fréquentes), veuillez informer immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Gardez toujours avec vous le carton d'emballage, même s'il est vide, et cette notice.

#### Si vous oubliez de prendre Simponi

Si vous oubliez de prendre Simponi à la date prévue, injectez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

À quel moment injecter la dose suivante :

- Si vous avez moins de 2 semaines de retard, injectez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez et poursuivez selon votre calendrier initial.

- Si vous avez plus de 2 semaines de retard, injectez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez et demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien pour savoir quand prendre la dose suivante.

Si vous n'êtes pas sûr de savoir quoi faire, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

### **Si vous arrêtez de prendre Simponi**

Si vous envisagez d'arrêter de prendre Simponi, parlez-en d'abord avec votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière.

## **4. Effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains patients peuvent développer des effets indésirables graves qui nécessitent un traitement approprié. Le risque de certains effets indésirables est plus élevé avec une dose de 100 mg comparé à une dose de 50 mg. Des effets indésirables peuvent se manifester même plusieurs mois après la dernière injection.

Veuillez informer immédiatement votre médecin si vous constatez l'un des effets indésirables graves suivants qui comprennent :

- **réactions allergiques qui peuvent être graves, ou rarement devenir une menace pour la vie (rare).** Les symptômes d'une réaction allergique peuvent comprendre un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant gêner la déglutition ou la respiration, une éruption cutanée, une urticaire, un gonflement des mains, des pieds ou des chevilles. Certaines de ces réactions surviennent après la première administration de Simponi.
- **infections graves (y compris la TB, les infections bactériennes y compris les infections graves du sang et la pneumonie, les infections fongiques graves et les autres infections opportunistes) (fréquent).** Les symptômes d'une infection peuvent comprendre fièvre, fatigue, toux (persistante), essoufflement, symptômes pseudo-grippaux, perte de poids, sueurs nocturnes, diarrhée, plaies, problèmes dentaires et une sensation de brûlure à la miction.
- **réactivation du virus de l'hépatite B si vous êtes porteur ou avez déjà eu l'hépatite B (rare).** Les symptômes peuvent comprendre un jaunissement de la peau et des yeux, urines de couleur brun foncé, douleurs abdominales du côté droit, fièvre, nausées, vomissements et sensations de fatigue intense.
- **maladie du système nerveux telle que sclérose en plaques (rare).** Les symptômes des troubles du système nerveux peuvent comprendre une altération de votre vision, faiblesse dans vos bras ou vos jambes, engourdissement ou sensation de picotement dans n'importe quelle partie de votre corps.
- **cancer des ganglions lymphatiques (lymphome) (rare).** Les symptômes d'un lymphome peuvent comprendre un gonflement des ganglions lymphatiques, perte de poids, ou fièvre.
- **insuffisance cardiaque (rare).** Les symptômes d'une insuffisance cardiaque peuvent comprendre un essoufflement ou gonflement de vos pieds.
- **signes de troubles du système immunitaire appelé :**
  - **lupus (rare).** Les symptômes peuvent comprendre une douleur articulaire ou éruption sensible au soleil sur les joues ou les bras.
  - **sarcoïdose (rare).** Les symptômes peuvent comprendre une toux persistante, un essoufflement, une douleur thoracique, de la fièvre, un gonflement des ganglions lymphatiques, une perte de poids, des éruptions cutanées, et une vision floue.
- **gonflement des petits vaisseaux sanguins (vascularite) (rare).** Les symptômes peuvent comprendre de la fièvre, des maux de tête, une perte de poids, des sueurs nocturnes, des éruptions cutanées et des troubles nerveux tels que engourdissement et picotement.

- **cancer de la peau (peu fréquent).** Les symptômes du cancer de la peau peuvent comprendre des changements dans l'apparence de votre peau ou une excroissance de votre peau.
- **maladie du sang (fréquent).** Les symptômes d'une maladie du sang peuvent comprendre une fièvre persistante, ecchymoses ou saignements survenant facilement ou pâleur.
- **cancer du sang (leucémie) (rare).** Les symptômes de la leucémie peuvent comprendre de la fièvre, une sensation de fatigue, des infections fréquentes, une tendance aux ecchymoses, et des sueurs nocturnes.

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous constatez un des symptômes ci-dessus.

**Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été observés avec Simponi :**

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Infections des voies respiratoires hautes, mal de gorge ou enrouement, écoulement nasal

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Anomalies du bilan hépatique (augmentation des enzymes hépatiques) décelées au cours d'analyses de sang faites par votre médecin.
- Sensation de vertige
- Maux de tête
- Sensation d'engourdissement ou de fourmillements
- Infections fongiques superficielles
- Abscesses
- Infections bactériennes (telle que cellulite)
- Faible nombre de globules rouges dans le sang
- Test sanguin positif au lupus
- Réactions allergiques
- Indigestion
- Douleur à l'estomac
- Sensation de ne pas être bien (nausées)
- Grippe
- Bronchite
- Infection des sinus
- Herpès labial
- Hypertension
- Fièvre
- Asthme, essoufflement, sifflement
- Troubles de l'estomac et de l'intestin comprenant inflammation de la muqueuse de l'estomac et du côlon et pouvant provoquer de la fièvre
- Douleur et ulcères au niveau de la bouche
- Réactions au site d'injection (notamment rougeur, rigidité, douleurs, hématome, démangeaisons, fourmillements et irritation)
- Perte de cheveux
- Éruptions cutanées et démangeaisons de la peau
- Difficulté à dormir
- Dépression
- Sensation de faiblesse
- Fractures osseuses
- Gêne dans la poitrine

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Infection rénale
- Cancers, y compris cancer de la peau et grosseurs non cancéreuses ou masses, y compris les grains de beauté
- Vésicules cutanées

- Psoriasis (y compris sur les paumes de vos mains et/ou sur les plantes de vos pieds et/ou sous forme de vésicules)
- Faible nombre de plaquettes
- Faible nombre de globules blancs
- Faible nombre à la fois de plaquettes, globules rouges et globules blancs
- Troubles thyroïdiens
- Augmentation du taux de sucre dans le sang
- Augmentation du taux de cholestérol dans le sang
- Troubles de l'équilibre
- Troubles de la vision
- Sensation de battements irréguliers du cœur
- Rétrécissements des vaisseaux sanguins du cœur
- Caillots sanguins
- Rougeur
- Constipation
- Etat inflammatoire chronique des poumons
- Reflux acide
- Calculs biliaires
- Troubles du foie
- Troubles mammaires
- Troubles menstruels

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Défaillance de la moelle osseuse dans la production des cellules sanguines
- Infections des articulations ou des tissus les entourant
- Retard de cicatrisation
- Inflammation des vaisseaux sanguins des organes internes
- Leucémie
- Mélanome (un type de cancer de la peau)
- Desquamation de la peau
- Troubles immunitaires qui pourraient affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (le plus souvent sous forme d'une sarcoidose)
- Douleur et coloration anormale des doigts ou des orteils
- Perturbation du goût
- Troubles de la vessie
- Troubles des reins
- Inflammation des vaisseaux sanguins de votre peau qui entraîne une éruption cutanée

Effets indésirables pour lesquels la fréquence est indéterminée :

- Carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau)
- Un type rare de cancer sanguin affectant principalement des personnes jeunes (lymphome à cellule T hépatosplénique)

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Simponi**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Conservez la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le liquide n'est pas limpide à légèrement jaune, opalescent ou si le liquide contient des particules étrangères.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Simponi

La substance active est le golimumab. Une seringue préremplie de 0,5 mL contient 50 mg de golimumab.

Les autres composants sont le sorbitol (E420), L-histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

### Qu'est-ce que Simponi et contenu de l'emballage extérieur

Simponi est présenté sous la forme d'une solution injectable en seringue préremplie à usage unique. Simponi est disponible en boîte contenant 1 seringue préremplie et en conditionnement multiple contenant 3 (3 boîtes de 1) seringues préremplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La solution est limpide à légèrement opalescente (brillance type perle), incolore à légèrement jaunâtre et peut contenir quelques petites particules de protéine translucides ou blanches. Ne pas utiliser Simponi si la solution est jaunée, trouble ou si vous y voyez des particules étrangères.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+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 BVBA/SPRL  
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 2612)  
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: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.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 BV  
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  
msd-medizin@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  
clic@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**

Merck Sharp &amp; Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

## INSTRUCTIONS D'ADMINISTRATION

**Si vous souhaitez vous injecter vous-même Simponi, vous devez être formé par un professionnel de santé à la préparation de l'injection et à l'auto-injection. Si vous n'avez pas eu cette formation, veuillez contacter votre médecin, infirmière ou pharmacien afin d'organiser une session de formation.**

Dans ces instructions :

1. Préparation à l'utilisation de la seringue préremplie
2. Choisir et préparer le site d'injection
3. Injecter le médicament
4. Après l'injection

Le schéma ci-dessous (voir figure 1) représente la seringue préremplie.

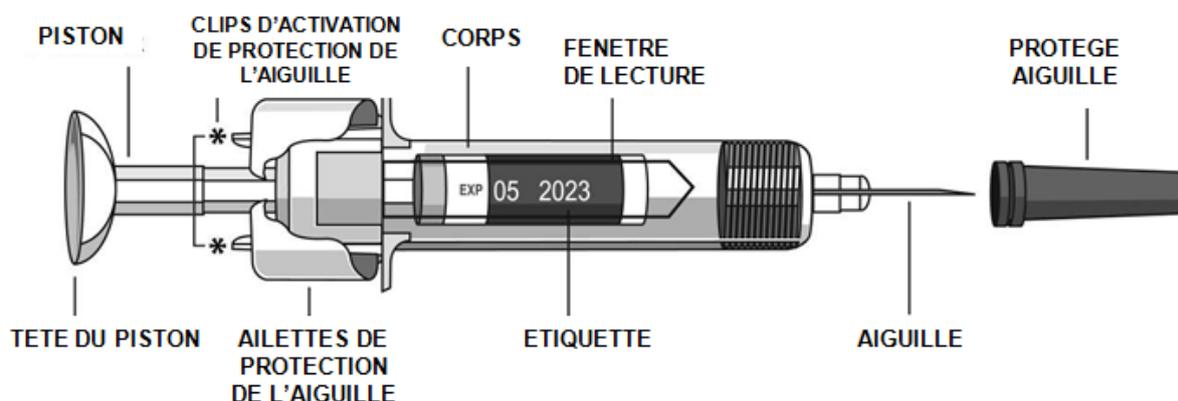


Figure 1

### 1. Préparation à l'utilisation de la seringue préremplie

#### Tenez la seringue préremplie par le corps de la seringue préremplie

- Ne la tenez pas par la tête du piston, le piston, les ailettes de protection de l'aiguille, ou le protège aiguille.
- Ne tirez pas sur le piston.
- Ne secouez pas la seringue préremplie.
- Ne retirez pas le protège aiguille de la seringue préremplie avant qu'il vous soit indiqué de le faire.
- Ne touchez pas les clips d'activation de protection de l'aiguille (indiqué par les astérisques\* sur la figure 1) pour éviter prématurément le retrait de l'aiguille du protège aiguille.

#### Vérifiez le nombre de seringues préremplies

Vérifiez les seringues préremplies pour vous assurer :

- du nombre de seringues préremplies et de l'exactitude du dosage
  - Si votre dose est de 50 mg, vous recevrez une seringue préremplie de 50 mg
  - Si votre dose est de 100 mg, vous recevrez deux seringues préremplies de 50 mg et vous devrez vous administrer deux injections. Choisissez deux endroits différents pour ces injections (par exemple, une injection dans la cuisse droite et l'autre injection dans la cuisse gauche) et administrez les injections l'une après l'autre.
  - Si votre dose est de 200 mg, vous recevrez quatre seringues préremplies de 50 mg et vous devrez vous administrer quatre injections. Choisissez des endroits différents pour ces injections et administrez les injections l'une après l'autre.

#### Vérifiez la date de péremption (voir la figure 2)

- Vérifiez la date de péremption (indiquée par « EXP ») sur l'étiquette au travers de la fenêtre d'observation sur le corps de la seringue préremplie.

- Si vous n'arrivez pas à voir la date de péremption au travers de la fenêtre d'observation, tenez la seringue préremplie par son corps et tournez le protège aiguille jusqu'à ce que la date de péremption apparaisse dans la fenêtre d'observation.
- Vous pouvez également vérifier la date de péremption imprimée sur la boîte.

N'utilisez pas la seringue préremplie si la date de péremption est dépassée. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois. Veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez besoin d'aide.

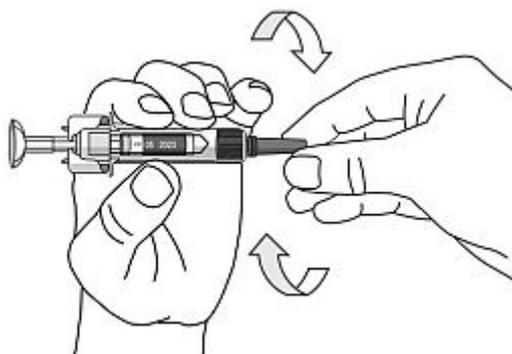


Figure 2

### **Patientez 30 minutes pour permettre à la seringue préremplie d'atteindre la température ambiante**

- Afin de garantir une injection correcte, laissez la seringue préremplie à température ambiante hors de sa boîte pendant 30 minutes et hors de la portée des enfants.
- Ne réchauffez pas la seringue d'une autre manière (par exemple, ne la mettez pas au four micro-ondes ni dans l'eau chaude).
- N'enlevez pas le protège aiguille de la seringue préremplie pendant qu'elle se réchauffe à température ambiante.

### **Préparez le reste du matériel**

Pendant que vous patientez, vous pouvez préparer le reste du matériel, notamment un tampon imbibé d'alcool, du coton ou de la gaze ainsi qu'un collecteur de déchets.

### **Vérifiez le liquide dans la seringue préremplie**

- Tenez la seringue préremplie par son corps avec le protège aiguille dirigée vers le bas.
- Regardez au travers de la fenêtre d'observation afin de vous assurer que le liquide dans la seringue préremplie est limpide à légèrement opalescent (brillant type perle) et qu'il est incolore à légèrement jaune. La solution peut être utilisée si elle contient quelques petites particules de protéine translucides ou blanches.
- Si vous n'arrivez pas à voir le liquide au travers de la fenêtre d'observation, tenez la seringue préremplie par son corps et tournez le protège aiguille jusqu'à ce que le liquide apparaisse dans la fenêtre d'observation (voir figure 2).

N'utilisez pas la seringue préremplie si le liquide n'est pas de la bonne couleur, est trouble ou s'il contient des particules plus grandes. Si c'est le cas, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

## **2. Choisir et préparer le site d'injection (voir figure 3)**

- Le médicament s'injecte généralement sur le devant du milieu des cuisses.
- Vous pouvez également l'injecter en-dessous de l'estomac (abdomen) sous le nombril, sauf dans la zone d'environ 5 cm directement en-dessous du nombril.
- N'injectez pas dans des zones où la peau présente un hématome ou est sensible, rouge, squameuse, rigide ou au niveau d'une cicatrice ou de vergetures.
- Si plusieurs injections sont nécessaires, les injections doivent être administrées à différents endroits du corps.

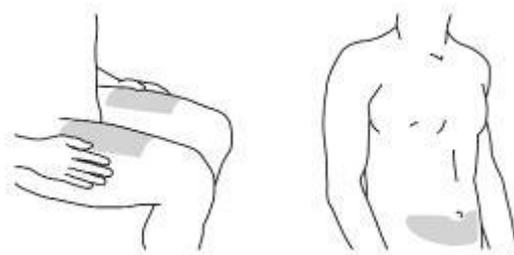


Figure 3

#### **Choix du site d'injection pour la personne soignante (voir figure 4)**

- Si l'injection est faite par une personne soignante, elle peut également injecter le produit sur la partie extérieure du bras.
- Encore une fois, tout endroit mentionné peut être utilisé, quelle que soit votre morphologie.



Figure 4

#### **Préparez le site d'injection**

- Lavez-vous bien les mains au savon et à l'eau chaude.
  - Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.
  - Laissez sécher la peau avant d'injecter. Ne pas éventer ni souffler sur la zone nettoyée.
- Ne touchez plus cette zone avant d'effectuer l'injection.

#### **3. Injectez le médicament**

Ne retirez pas le protège aiguille avant d'être prêt à injecter. Le médicament doit être injecté dans les 5 minutes suivant le retrait du protège aiguille.

Ne touchez pas le piston lors du retrait du protège aiguille.

#### **Retirez le protège aiguille (figure 5)**

- Lorsque vous êtes prêt à effectuer l'injection, tenez le corps de la seringue préremplie avec une main.
- Retirez selon une ligne droite le protège aiguille et jetez-le après l'injection. Ne touchez pas le piston lors du retrait du protège aiguille.
- Vous pouvez observer une bulle d'air dans la seringue préremplie ou une goutte de liquide à l'extrémité de l'aiguille. La présence de la bulle d'air ou goutte de liquide est normale et aucune d'entre elles ne nécessite d'être retirée.
- Injectez la dose immédiatement après avoir retiré le protège aiguille.

Ne touchez pas l'aiguille ou évitez qu'elle n'entre en contact avec une surface.

N'utilisez pas la seringue préremplie si elle est tombée alors que le protège aiguille était retiré. Si cela se produit, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

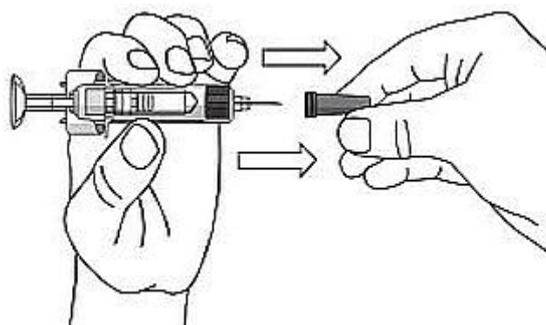


Figure 5

### Position de la seringue préremplie lors de l'injection

- Tenez le corps de la seringue préremplie avec une main entre le majeur et l'index et placez le pouce au-dessus de la tête du piston et utilisez l'autre main pour pincer légèrement la surface de la peau que vous avez préalablement nettoyée. Maintenez fermement.

Ne tirez pas sur le piston.

### Injectez le médicament

- Réalisez un angle d'environ 45° entre l'aiguille et la peau pincée. En un seul mouvement rapide, insérez l'aiguille dans la peau autant que possible (voir figure 6).

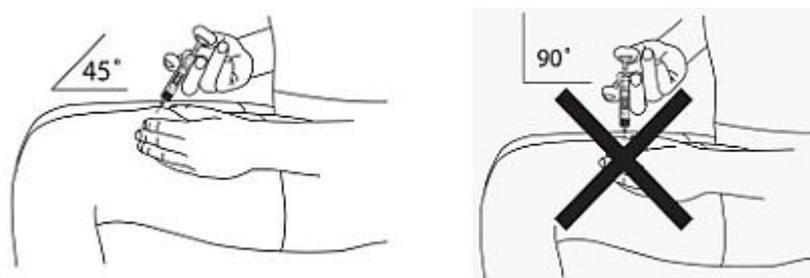


Figure 6

- Injectez la totalité du médicament en enfonçant le piston jusqu'à ce que la tête du piston se trouve entièrement entre les ailettes de protection de l'aiguille (voir figure 7).

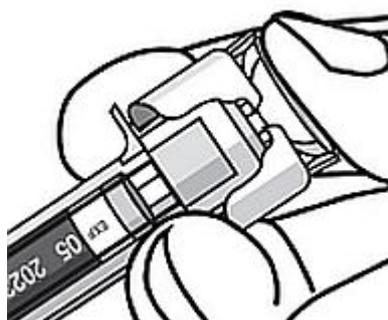


Figure 7

- Lorsque le piston est poussé aussi loin que possible, maintenez appuyé votre pouce sur la tête du piston, retirez l'aiguille et relâchez la peau (voir figure 8).

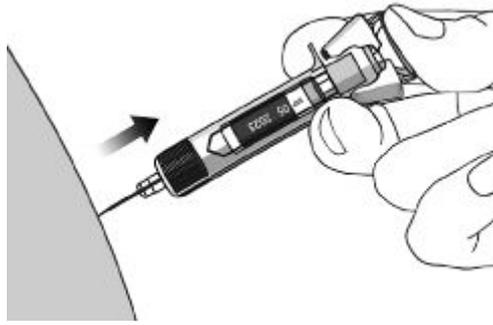


Figure 8

- Retirez doucement votre pouce de la tête du piston pour permettre à la seringue préremplie vide de se déplacer jusqu'à ce que la totalité de l'aiguille rentre dans le protège aiguille, comme le montre la figure 9 :

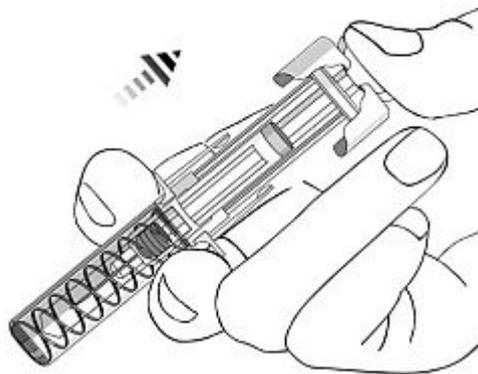


Figure 9

#### 4. Après l'injection

##### Utilisez un coton ou de la gaze

- Il est possible qu'un peu de sang ou de liquide apparaisse sur le site d'injection. Cela est normal.
- Vous pouvez appuyer avec un coton ou de la gaze sur le site d'injection pendant 10 secondes.
- Vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection, si nécessaire.

Ne frottez pas la peau.

##### Jetez la seringue préremplie (voir figure 10)

- Jetez immédiatement la seringue préremplie dans un collecteur de déchets. Assurez-vous d'éliminer le collecteur comme votre médecin ou infirmière vous l'a indiqué.

N'essayez pas de recouvrir l'aiguille.

Pour votre sécurité et votre santé et la sécurité d'autrui, ne réutilisez jamais la seringue préremplie.

Si vous avez un doute sur le bon déroulement de l'injection, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

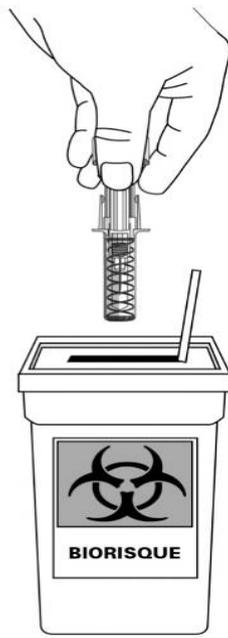


Figure 10

## Notice : information de l'utilisateur

### Simponi 100 mg, solution injectable en stylo prérempli golimumab

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Votre médecin vous remettra également une carte de signalement patient contenant des informations importantes de sécurité que vous devez connaître avant et pendant le traitement par Simponi.

#### **Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce que Simponi et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Simponi
3. Comment prendre Simponi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Simponi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Simponi et dans quel cas est-il utilisé ?**

Simponi contient une substance active appelée golimumab.

Simponi appartient à un groupe de médicaments appelés « agents bloquants du TNF ». Il est utilisé **chez les adultes** présentant les maladies inflammatoires suivantes :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Rhumatisme psoriasique
- Spondyloarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique
- Rectocolite hémorragique

Simponi agit en bloquant l'action d'une protéine appelée « facteur nécrosant des tumeurs alpha » (TNF- $\alpha$ ). Cette protéine est impliquée dans le processus inflammatoire de l'organisme, et en la bloquant, l'inflammation de l'organisme peut être réduite.

#### **Polyarthrite rhumatoïde**

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations. Si vous présentez une polyarthrite rhumatoïde active, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Simponi vous sera prescrit et vous le prendrez en association avec un autre médicament appelé méthotrexate afin de :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie.
- ralentir la destruction de vos os et de vos articulations.
- améliorer vos capacités physiques.

#### **Rhumatisme psoriasique**

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations, généralement associée au psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Si vous êtes atteint de rhumatisme psoriasique actif, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Simponi vous sera prescrit afin de :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie.
- ralentir la destruction de vos os et de vos articulations.
- améliorer vos capacités physiques.

### **Spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique**

La spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale non radiographique sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale. Si vous êtes atteint de spondylarthrite ankylosante ou de spondyloarthrite axiale non radiographique, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Simponi vous sera administré afin de :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie.
- améliorer vos capacités physiques.

### **Rectocolite hémorragique**

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire des intestins. Si vous êtes atteint de rectocolite hémorragique, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Simponi vous sera administré pour traiter votre maladie.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Simponi ?**

### **Ne prenez jamais Simponi :**

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au golimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez la tuberculose (TB) ou une autre infection grave.
- Si vous présentez une insuffisance cardiaque modérée à sévère.

Si vous n'êtes pas sûr de savoir si l'une des mentions ci-dessus vous concerne, veuillez consulter votre médecin, pharmacien ou infirmière avant de prendre Simponi.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmière avant de prendre Simponi.

#### Infections

Informez immédiatement votre médecin si vous avez déjà ou si vous développez des symptômes d'infection pendant ou après votre traitement par Simponi. Les symptômes d'infection comprennent : fièvre, toux, essoufflement, symptômes pseudo-grippaux, diarrhée, plaies, problèmes dentaires ou sensation de brûlure à la miction.

- Vous pouvez contracter plus facilement des infections pendant votre traitement par Simponi.
- Les infections peuvent progresser plus rapidement et être éventuellement plus graves. De plus, certaines infections antérieures pourraient réapparaître.

#### *Tuberculose (TB)*

Informez immédiatement votre médecin si vous développez des symptômes de la TB pendant ou après votre traitement. Les symptômes de la TB comprennent : toux persistante, perte de poids, fatigue, fièvre ou sueurs nocturnes.

- Des cas de TB ont été rapportés chez des patients traités par Simponi, dans de rares cas, même chez des patients qui ont été traités avec des médicaments contre la TB. Votre médecin vous fera faire des tests de dépistage de la TB et les inscrira sur votre carte de signalement patient.
- Il est très important que vous informiez votre médecin si vous avez déjà eu la TB ou si vous avez été en contact avec une personne qui a eu ou qui a actuellement la TB.
- Si votre médecin pense que vous présentez un risque de TB, vous pourrez recevoir un traitement antituberculeux avant de commencer le traitement par Simponi.

### *Virus de l'hépatite B (VHB)*

- Veuillez informer votre médecin si vous êtes porteur du VHB ou si vous avez ou avez eu une hépatite B avant de prendre Simponi.
- Veuillez informer votre médecin si vous pensez que vous pourriez être exposé au risque de contracter le VHB
- Votre médecin doit rechercher la présence du VHB
- Le traitement par anti-TNF tel que Simponi risque de réactiver le VHB chez des patients porteurs du virus, ce qui peut être une menace vitale dans certains cas.

### *Infections fongiques invasives*

Si vous avez vécu ou séjourné dans une région où des infections dues à des espèces spécifiques de champignons pouvant affecter les poumons ou d'autres parties du corps (appelées histoplasmosse, coccidioidomycose, ou blastomycose) sont fréquentes, veuillez en informer immédiatement votre médecin. Consultez votre médecin si vous ne savez pas si ces infections fongiques sont courantes dans la région où vous avez vécu ou séjourné.

### Cancer et lymphome

Veillez informer votre médecin si un lymphome (un type de cancer du sang) ou tout autre cancer vous a déjà été diagnostiqué avant de recevoir Simponi.

- La prise de Simponi ou tout autre anti-TNF peut augmenter le risque de développer un lymphome ou un autre cancer.
- Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère et d'autres maladies inflammatoires et dont l'affection dure depuis longtemps, peuvent présenter un risque plus important que la moyenne de développer un lymphome.
- Il y a eu des cas de cancers, incluant des types peu communs, chez des enfants et des adolescents traités par agents anti-TNF, qui parfois ont entraîné le décès.
- En de rares occasions, un type spécifique et sévère de lymphome, appelé lymphome T hépatosplénique, a été observé chez des patients recevant d'autres agents anti-TNF. La plupart de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Ce type de cancer a généralement entraîné le décès. Presque tous ces patients avaient également reçu des médicaments connus comme l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Informez votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec Simponi.
- Les patients souffrant d'asthme persistant sévère, de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou les patients gros fumeurs peuvent présenter un risque augmenté de cancer sous Simponi. Si vous présentez un asthme persistant sévère, une BPCO ou si vous êtes un gros fumeur, vous devez discuter avec votre médecin afin de déterminer si le traitement par anti-TNF est approprié dans votre cas.
- Des patients traités par golimumab ont développé certains types de cancers de la peau. Veuillez informer votre médecin de tout changement d'aspect ou d'apparition de grosseurs au niveau de votre peau pendant ou après le traitement.

### Insuffisance cardiaque

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de votre insuffisance cardiaque s'aggravent. Les symptômes de l'insuffisance cardiaque comprennent un essoufflement ou un gonflement des pieds.

- L'apparition de symptômes ou l'aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportées avec des anti-TNF, y compris Simponi. Certains de ces patients sont décédés.
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque légère et que vous êtes traité par Simponi, vous devez être étroitement surveillé par votre médecin.

### Troubles du système nerveux central

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous présentez ou avez déjà présenté les symptômes d'une maladie démyélinisante, telle que la sclérose en plaques. Ces symptômes peuvent comprendre une altération de la vision, une faiblesse dans les bras ou les jambes ou encore un

engourdissement ou des fourmillements à tout endroit du corps. Votre médecin décidera si vous pouvez ou non prendre Simponi.

#### Opérations ou chirurgie dentaire

- Si vous prévoyez de subir une intervention chirurgicale ou dentaire, parlez-en à votre médecin.
- Informez votre chirurgien ou le dentiste réalisant l'intervention que vous êtes sous traitement par Simponi en lui montrant votre carte de signalement patient.

#### Maladie auto-immune

Veillez informer votre médecin si vous développez des symptômes d'une maladie appelée lupus. Ces symptômes comprennent un érythème persistant, de la fièvre, des douleurs articulaires et de la fatigue.

- En de rares occasions, des personnes traitées par des anti-TNF ont développé un lupus.

#### Maladie du sang

Chez certains patients, l'organisme n'arrive plus à produire suffisamment de cellules sanguines qui aident votre organisme à lutter contre les infections ou à arrêter les saignements. Si vous avez une fièvre qui ne disparaît pas, des ecchymoses, ou si vous saignez facilement ou si vous êtes très pâle, appelez immédiatement votre médecin. Votre médecin pourra décider d'arrêter le traitement.

Si vous n'êtes pas sûr que ce qui précède vous concerne, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Simponi.

#### Vaccination

Si vous avez été vacciné ou si vous prévoyez de le faire, parlez-en à votre médecin.

- Vous ne devez pas recevoir certains vaccins (vivants) pendant votre traitement par Simponi.
- Certaines vaccinations peuvent provoquer des infections. Si vous avez reçu Simponi pendant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque accru de telles infections jusqu'à approximativement 6 mois après la dernière dose reçue au cours de votre grossesse. Il est important d'informer votre pédiatre et les autres professionnels de santé de votre traitement par Simponi afin qu'ils puissent décider quand votre bébé devra être vacciné.

#### Agents infectieux thérapeutiques

Veillez informer votre médecin si vous avez reçu récemment ou avez prévu de recevoir un traitement avec un agent infectieux thérapeutique (tel que l'instillation de BCG utilisé pour le traitement d'un cancer).

#### Réactions allergiques

Prévenez immédiatement votre médecin si vous développez des symptômes d'une réaction allergique après votre traitement par Simponi. Les symptômes d'une réaction allergique peuvent inclure un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant gêner la déglutition ou la respiration, une éruption cutanée, une urticaire, un gonflement des mains, des pieds ou des chevilles.

- Certaines de ces réactions peuvent être graves ou, rarement, une menace vitale.
- Certaines de ces réactions surviennent après la première administration de Simponi.

#### **Enfants et adolescents**

Simponi 100 mg n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans).

#### **Autres médicaments et Simponi**

- Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique ou de la rectocolite hémorragique.
- Vous ne devez pas prendre Simponi avec des médicaments contenant la substance active anakinra ou abatacept. Ces médicaments sont utilisés pour traiter des maladies rhumatoïdes.
- Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments qui affectent votre système immunitaire.

- Vous ne devez pas recevoir certains vaccins (vivants) pendant l'utilisation de Simponi.

Si vous n'êtes pas sûr que l'un des cas ci-dessus vous concerne, veuillez-en parler à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Simponi.

### **Grossesse et allaitement**

Avertissez votre médecin avant de prendre Simponi si :

- Vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir au cours du traitement par Simponi. Les effets de ce médicament chez la femme enceinte sont inconnus. L'utilisation de Simponi chez la femme enceinte n'est pas recommandée. Si vous êtes traité par Simponi, vous devez éviter de tomber enceinte en utilisant une méthode contraceptive appropriée pendant la durée du traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière injection de Simponi.
- Avant de débiter l'allaitement, votre dernière injection de Simponi doit avoir été effectuée au moins 6 mois avant. Vous devez arrêter d'allaiter si vous prévoyez de prendre Simponi.
- Si vous avez reçu Simponi au cours de votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque accru d'infections. Il est important d'informer votre pédiatre et les autres professionnels de santé de votre traitement par Simponi avant que votre bébé ne soit vacciné (pour plus d'informations voir rubrique sur la vaccination).

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Simponi peut avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous pouvez ressentir des vertiges après l'injection de Simponi. Si cela se produit, ne conduisez pas de véhicules, n'utilisez pas de machine.

### **Simponi contient du latex et du sorbitol**

#### Hypersensibilité au latex

Une partie du stylo prérempli, le protège aiguille contient du latex. Le latex pouvant provoquer des réactions allergiques sévères, si vous êtes allergique au latex ou si la personne qui s'occupe de vos soins l'est discutez-en avec votre médecin avant de prendre Simponi.

#### Intolérance au Sorbitol

Simponi contient du sorbitol (E420). Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Simponi**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Quelle quantité de Simponi sera administrée**

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, et spondyloarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique :

- La dose recommandée est de 50 mg administrée une fois par mois, chaque fois à la même date.
- Contactez votre médecin avant de prendre votre quatrième dose. Votre médecin déterminera si vous pouvez poursuivre le traitement par Simponi.
  - Si vous pesez plus de 100 kg, la dose pourra éventuellement être augmentée à 100 mg (le contenu de 1 stylo prérempli) administrée une fois par mois, chaque fois à la même date.

### **Rectocolite hémorragique**

- Le tableau ci-dessous montre comment vous allez normalement utiliser ce médicament.

Traitement initial	Dose initiale de 200 mg (le contenu de 2 stylos préremplis) suivie de 100 mg (le contenu de 1 stylo prérempli) 2 semaines plus tard.
Traitement d'entretien	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chez les patients pesant moins de 80 kg, 50 mg (le stylo prérempli ou la seringue préremplie de 50 mg doivent être utilisés pour administrer cette dose) 4 semaines après votre dernier traitement, puis par la suite toutes les 4 semaines.</li> <li>Chez les patients pesant 80 kg ou plus, 100 mg (le contenu de 1 stylo prérempli) 4 semaines après votre dernier traitement, puis par la suite toutes les 4 semaines.</li> </ul>

### Comment Simponi est-il administré

- Simponi est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée).
- Au début, votre médecin ou infirmière pourra vous faire l'injection. Toutefois, vous et votre médecin pouvez décider que vous êtes capable de vous injecter vous-même Simponi. Dans ce cas, vous serez formé(e) sur la manière d'injecter vous-même Simponi.

Si vous avez des questions à ce sujet, parlez-en à votre médecin. Vous trouverez les « Instructions d'administration » à la fin de cette notice.

### Si vous avez pris plus de Simponi que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé ou si l'on vous a administré plus de Simponi que vous n'auriez dû en recevoir (soit en injectant une dose trop importante en une fois, soit en faisant des injections trop fréquentes), veuillez informer immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Gardez toujours avec vous le carton d'emballage, même s'il est vide, et cette notice.

### Si vous oubliez de prendre Simponi

Si vous oubliez de prendre Simponi à la date prévue, injectez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

À quel moment injecter la dose suivante :

- Si vous avez moins de 2 semaines de retard, injectez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez et poursuivez selon votre calendrier initial.
- Si vous avez plus de 2 semaines de retard, injectez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez et demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien pour savoir quand prendre la dose suivante.

Si vous n'êtes pas sûr de savoir quoi faire, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

### Si vous arrêtez de prendre Simponi

Si vous envisagez d'arrêter de prendre Simponi, parlez-en d'abord avec votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière.

## 4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains patients peuvent développer des effets indésirables graves qui nécessitent un traitement approprié. Le risque de certains effets indésirables est plus élevé avec une dose de 100 mg comparé à une dose de 50 mg. Des effets indésirables peuvent se manifester même plusieurs mois après la dernière injection.

Veuillez informer immédiatement votre médecin si vous constatez l'un des effets indésirables graves suivants qui comprennent :

- **réactions allergiques qui peuvent être graves, ou rarement devenir une menace pour la vie (rare).** Les symptômes d'une réaction allergique peuvent comprendre un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant gêner la déglutition ou la respiration, une éruption cutanée, une urticaire, un gonflement des mains, des pieds ou des chevilles. Certaines de ces réactions surviennent après la première administration de Simponi.
- **infections graves (y compris la TB, les infections bactériennes y compris les infections graves du sang et la pneumonie, les infections fongiques graves et les autres infections opportunistes) (fréquent).** Les symptômes d'une infection peuvent comprendre fièvre, fatigue, toux (persistante), essoufflement, symptômes pseudo-grippaux, perte de poids, sueurs nocturnes, diarrhée, plaies, problèmes dentaires et une sensation de brûlure à la miction.
- **réactivation du virus de l'hépatite B si vous êtes porteur ou avez déjà eu l'hépatite B (rare).** Les symptômes peuvent comprendre un jaunissement de la peau et des yeux, urines de couleur brun foncé, douleurs abdominales du côté droit, fièvre, nausées, vomissements et sensations de fatigue intense.
- **maladie du système nerveux telle que sclérose en plaques (rare).** Les symptômes des troubles du système nerveux peuvent comprendre une altération de votre vision, faiblesse dans vos bras ou vos jambes, engourdissement ou sensation de picotement dans n'importe quelle partie de votre corps.
- **cancer des ganglions lymphatiques (lymphome) (rare).** Les symptômes d'un lymphome peuvent comprendre un gonflement des ganglions lymphatiques, perte de poids, ou fièvre.
- **insuffisance cardiaque (rare).** Les symptômes d'une insuffisance cardiaque peuvent comprendre un essoufflement ou gonflement de vos pieds.
- **signes de troubles du système immunitaire appelé :**
  - **lupus (rare).** Les symptômes peuvent comprendre une douleur articulaire ou éruption sensible au soleil sur les joues ou les bras.
  - **sarcoïdose (rare).** Les symptômes peuvent comprendre une toux persistante, un essoufflement, une douleur thoracique, de la fièvre, un gonflement des ganglions lymphatiques, une perte de poids, des éruptions cutanées, et une vision floue.
- **gonflement des petits vaisseaux sanguins (vascularite) (rare).** Les symptômes peuvent comprendre de la fièvre, des maux de tête, une perte de poids, des sueurs nocturnes, des éruptions cutanées et des troubles nerveux tels que engourdissement et picotement.
- **cancer de la peau (peu fréquent).** Les symptômes du cancer de la peau peuvent comprendre des changements dans l'apparence de votre peau ou une excroissance de votre peau.
- **maladie du sang (fréquent).** Les symptômes d'une maladie du sang peuvent comprendre une fièvre persistante, ecchymoses ou saignements survenant facilement ou pâleur.
- **cancer du sang (leucémie) (rare).** Les symptômes de la leucémie peuvent comprendre de la fièvre, une sensation de fatigue, des infections fréquentes, une tendance aux ecchymoses, et des sueurs nocturnes.

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous constatez un des symptômes ci-dessus.

#### **Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été observés avec Simponi :**

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Infections des voies respiratoires hautes, mal de gorge ou enrouement, écoulement nasal

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Anomalies du bilan hépatique (augmentation des enzymes hépatiques) décelées au cours d'analyses de sang faites par votre médecin.
- Sensation de vertige
- Maux de tête
- Sensation d'engourdissement ou de fourmillements
- Infections fongiques superficielles
- Absès
- Infections bactériennes (telle que cellulite)
- Faible nombre de globules rouges dans le sang
- Test sanguin positif au lupus

- Réactions allergiques
- Indigestion
- Douleur à l'estomac
- Sensation de ne pas être bien (nausées)
- Grippe
- Bronchite
- Infection des sinus
- Herpès labial
- Hypertension
- Fièvre
- Asthme, essoufflement, sifflement
- Troubles de l'estomac et de l'intestin comprenant inflammation de la muqueuse de l'estomac et du côlon et pouvant provoquer de la fièvre
- Douleur et ulcères au niveau de la bouche
- Réactions au site d'injection (notamment rougeur, rigidité, douleurs, hématome, démangeaisons, fourmillements et irritation)
- Perte de cheveux
- Éruption cutanée et démangeaisons de la peau
- Difficulté à dormir
- Dépression
- Sensation de faiblesse
- Fractures osseuses
- Gêne dans la poitrine

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Infection rénale
- Cancers, y compris cancer de la peau et grosseurs non cancéreuses ou masses, y compris les grains de beauté
- Vésicules cutanées
- Psoriasis (y compris sur les paumes de vos mains et/ou sur les plantes de vos pieds et/ou sous forme de vésicules)
- Faible nombre de plaquettes
- Faible nombre de globules blancs
- Faible nombre à la fois de plaquettes, globules rouges et globules blancs
- Troubles thyroïdiens
- Augmentation du taux de sucre dans le sang
- Augmentation du taux de cholestérol dans le sang
- Troubles de l'équilibre
- Troubles de la vision
- Sensation de battements irréguliers du cœur
- Rétrécissements des vaisseaux sanguins du cœur
- Caillots sanguins
- Rougeur
- Constipation
- Etat inflammatoire chronique des poumons
- Reflux acide
- Calculs biliaires
- Troubles du foie
- Troubles mammaires
- Troubles menstruels

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Défaillance de la moelle osseuse dans la production des cellules sanguines
- Infections des articulations ou des tissus les entourant

- Retard de cicatrisation
- Inflammation des vaisseaux sanguins des organes internes
- Leucémie
- Mélanome (un type de cancer de la peau)
- Desquamation de la peau
- Troubles immunitaires qui pourraient affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (le plus souvent sous forme d'une sarcoïdose)
- Douleur et coloration anormale des doigts ou des orteils
- Perturbation du goût
- Troubles de la vessie
- Troubles des reins
- Inflammation des vaisseaux sanguins de votre peau qui entraîne une éruption cutanée

Effets indésirables pour lesquels la fréquence est indéterminée :

- Carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau)
- Un type rare de cancer sanguin affectant principalement des personnes jeunes (lymphome à cellule T hépatosplénique)

#### Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament

## **5. Comment conserver Simponi**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Conservez le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le liquide n'est pas limpide à légèrement jaune, opalescent ou si le liquide contient des particules étrangères.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Simponi**

La substance active est le golimumab. Un stylo prérempli de 1 mL contient 100 mg de golimumab.

Les autres composants sont le sorbitol (E420), L-histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

### **Qu'est-ce que Simponi et contenu de l'emballage extérieur**

Simponi est présenté sous la forme d'une solution injectable en stylo prérempli à usage unique. Simponi est disponible en boîte contenant 1 stylo prérempli et en conditionnement multiple contenant 3 (3 boîtes de 1) stylos préremplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La solution est limpide à légèrement opalescente (brillance type perle), incolore à légèrement jaunâtre et peut contenir quelques petites particules de protéine translucides ou blanches. Ne pas utiliser Simponi si la solution est jaunie, trouble ou si vous y voyez des particules étrangères.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@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 2612)  
e-mail@msd.de

#### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

#### **Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
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

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
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  
msd-medizin@merck.com

#### **Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@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: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
clic@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**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

## INSTRUCTIONS D'ADMINISTRATION

**Si vous souhaitez vous injecter vous-même Simponi, vous devez être formé par un professionnel de santé à la préparation de l'injection et à l'auto-injection. Si vous n'avez pas eu cette formation, veuillez contacter votre médecin, infirmière ou pharmacien afin d'organiser une session de formation.**

Dans ces instructions :

1. Préparation à l'utilisation du stylo prérempli
2. Choisir et préparer le site d'injection
3. Injecter le médicament
4. Après l'injection

Le schéma ci-dessous (voir figure 1) représente le stylo prérempli « SmartJect ».

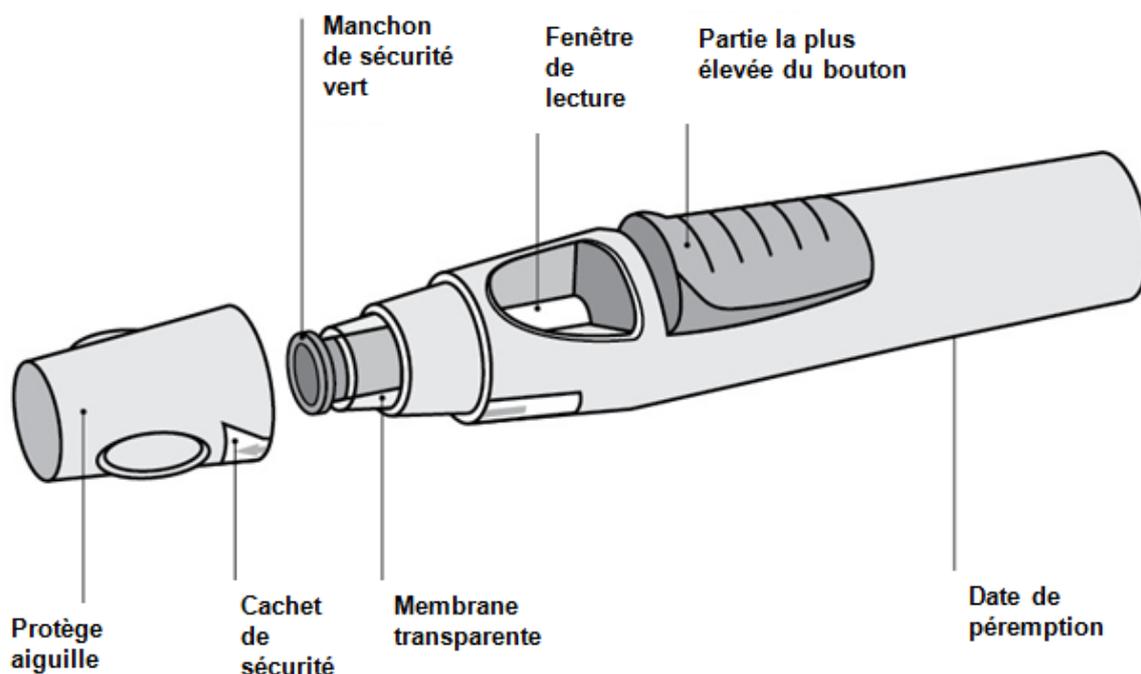


Figure 1

### 1. Préparation à l'utilisation du stylo prérempli

- Ne secouez jamais le stylo prérempli.
- Ne retirez le protège aiguille du stylo prérempli qu'au dernier moment avant l'injection.

#### Vérifiez le nombre de stylos pré-remplis

Vérifiez les stylos pré-remplis pour vous assurer :

- du nombre de stylos pré-remplis et de l'exactitude du dosage
  - Si votre dose est de 100 mg, vous recevrez un stylo prérempli de 100 mg
  - Si votre dose est de 200 mg, vous recevrez deux stylos préremplis de 100 mg et vous devrez vous administrer deux injections. Choisissez des endroits différents pour ces injections et administrez les injections l'une après l'autre.

#### Vérifiez la date de péremption

- Vérifiez la date de péremption (indiquée par « EXP ») sur le stylo prérempli.
- Vous pouvez également vérifier la date de péremption imprimée sur la boîte.

- N'utilisez pas le stylo prérempli si la date de péremption est dépassée. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois. Veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez besoin d'aide.

#### **Vérifiez le cachet de sécurité**

- Vérifiez le cachet de sécurité qui scelle le protège aiguille du stylo prérempli.
- N'utilisez pas le stylo prérempli si le cachet est brisé. Veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Patiencez 30 minutes pour permettre au stylo prérempli d'atteindre la température ambiante**

- Afin de garantir une injection correcte, laissez le stylo prérempli à température ambiante hors de sa boîte pendant 30 minutes et hors de la portée des enfants.
- Ne réchauffez pas le stylo prérempli d'une autre manière (par exemple, ne le mettez pas au four micro-ondes ni dans l'eau chaude).
- N'enlevez pas le protège aiguille du stylo prérempli pendant qu'il se réchauffe à température ambiante.

#### **Préparez le reste du matériel**

- Pendant que vous patientez, vous pouvez préparer le reste du matériel, notamment un tampon imbibé d'alcool, du coton ou de la gaze ainsi qu'un collecteur de déchets.

#### **Vérifiez le liquide dans le stylo prérempli**

- Regardez au travers de la fenêtre d'observation afin de vous assurer que le liquide dans le stylo prérempli est limpide à légèrement opalescent (brillant type perle) et qu'il est incolore à légèrement jaune. La solution peut être utilisée si elle contient quelques petites particules de protéine translucides ou blanches.
- Vous remarquerez également une bulle d'air, ce qui est normal.
- N'utilisez pas le stylo prérempli si le liquide n'est pas de la bonne couleur, est trouble ou s'il contient des particules plus grandes. Si c'est le cas, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

## **2. Choisir et préparer le site d'injection (voir figure 2)**

- Le médicament s'injecte généralement sur le devant du milieu des cuisses.
- Vous pouvez également l'injecter au niveau de l'estomac (abdomen) sous le nombril, sauf dans la zone d'environ 5 cm directement en-dessous du nombril.
- N'injectez pas dans des zones où la peau présente un hématome ou est sensible, rouge, squameuse, rigide ou au niveau d'une cicatrice ou de vergetures.
- Si plusieurs injections sont nécessaires, les injections doivent être administrées à différents endroits du corps.

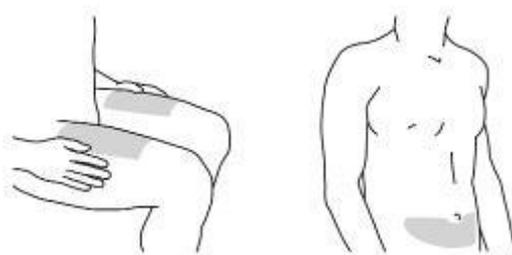


Figure 2

#### **Choix du site d'injection pour la personne soignante si vous ne faites pas l'injection vous-même (voir figure 3)**

- Si l'injection est faite par une personne soignante, elle peut également injecter le produit sur la partie extérieure du bras.
- Encore une fois, tout endroit mentionné peut être utilisé, quelle que soit votre morphologie.

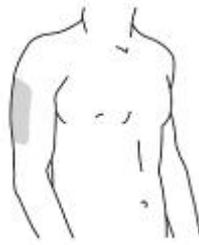


Figure 3

### Préparez le site d'injection

- Lavez-vous bien les mains au savon et à l'eau chaude.
- Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.
- Laissez sécher la peau avant d'injecter. Ne pas éventer ni souffler sur la zone nettoyée.
- Ne touchez plus cette zone avant d'effectuer l'injection.

### 3. Injectez le médicament

- Ne retirez pas le protège aiguille avant d'être prêt à injecter.
- Le médicament doit être injecté dans les 5 minutes suivant le retrait du protège aiguille.

### Retirez le protège aiguille (figure 4)

- Lorsque vous êtes prêt à effectuer l'injection, tordez légèrement le protège aiguille pour briser le cachet de sécurité.
- Retirez le protège aiguille et jetez-le après l'injection.
- Ne remettez pas le protège aiguille en place car cela peut endommager l'aiguille dans le stylo prérempli.
- N'utilisez pas le stylo prérempli s'il est tombé alors que le protège aiguille était retiré. Si cela se produit, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

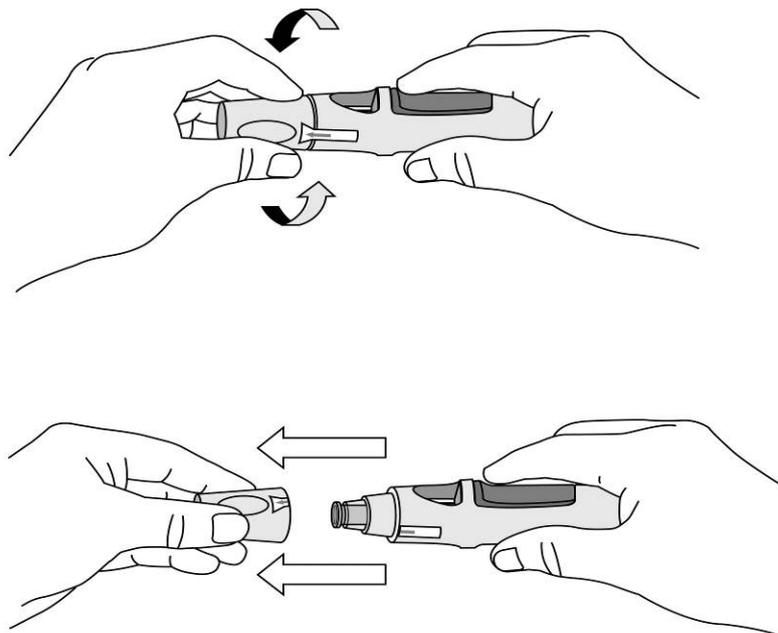


Figure 4

### Appuyez fermement le stylo prérempli contre la peau (voir figures 5 et 6)

- Tenez le stylo prérempli confortablement dans la main. **NE PAS** appuyer sur le bouton à ce moment.
- Vous pouvez choisir entre 2 modalités d'injection. L'injection sans pincer la peau est recommandée (figure 5a). Toutefois, si vous préférez, vous pouvez pincer la peau pour créer une surface plus ferme pour l'injection (figure 5b).
- Poussez l'extrémité ouverte du stylo prérempli fermement contre la peau avec un angle de 90 degrés jusqu'à ce que le manchon de sécurité glisse entièrement sous la membrane transparente (figure 6).

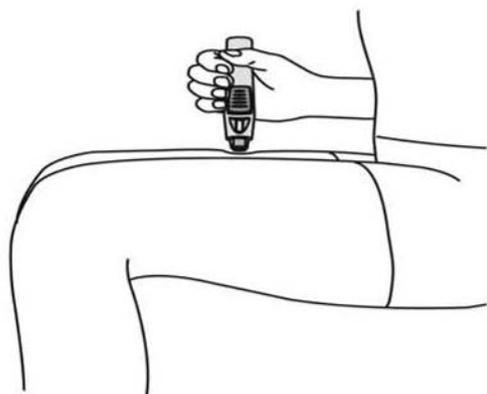


Figure 5a

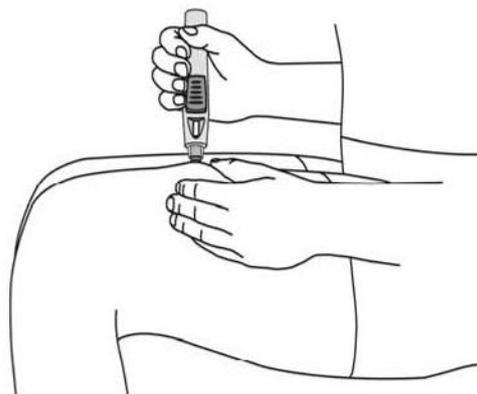


Figure 5b

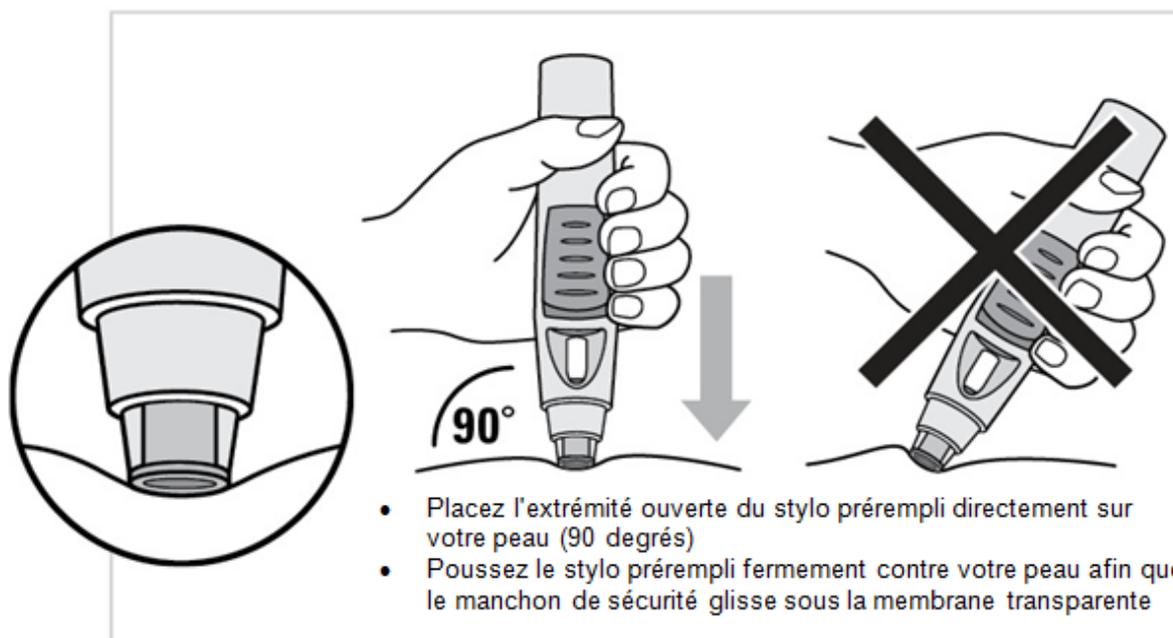


Figure 6

### Appuyez sur le bouton pour injecter (voir figure 7)

- **Maintenez le stylo prérempli appuyé fermement contre votre peau et appuyez sur la partie la plus élevée du bouton avec vos doigts ou le pouce.** Vous ne serez en mesure d'appuyer sur le bouton que si le stylo prérempli est **poussé fermement contre votre peau** et si le manchon de sécurité a glissé sous la membrane transparente.
- Lorsque vous avez appuyé sur le bouton, il restera enfoncé, vous n'avez donc pas besoin de continuer à appuyer dessus.

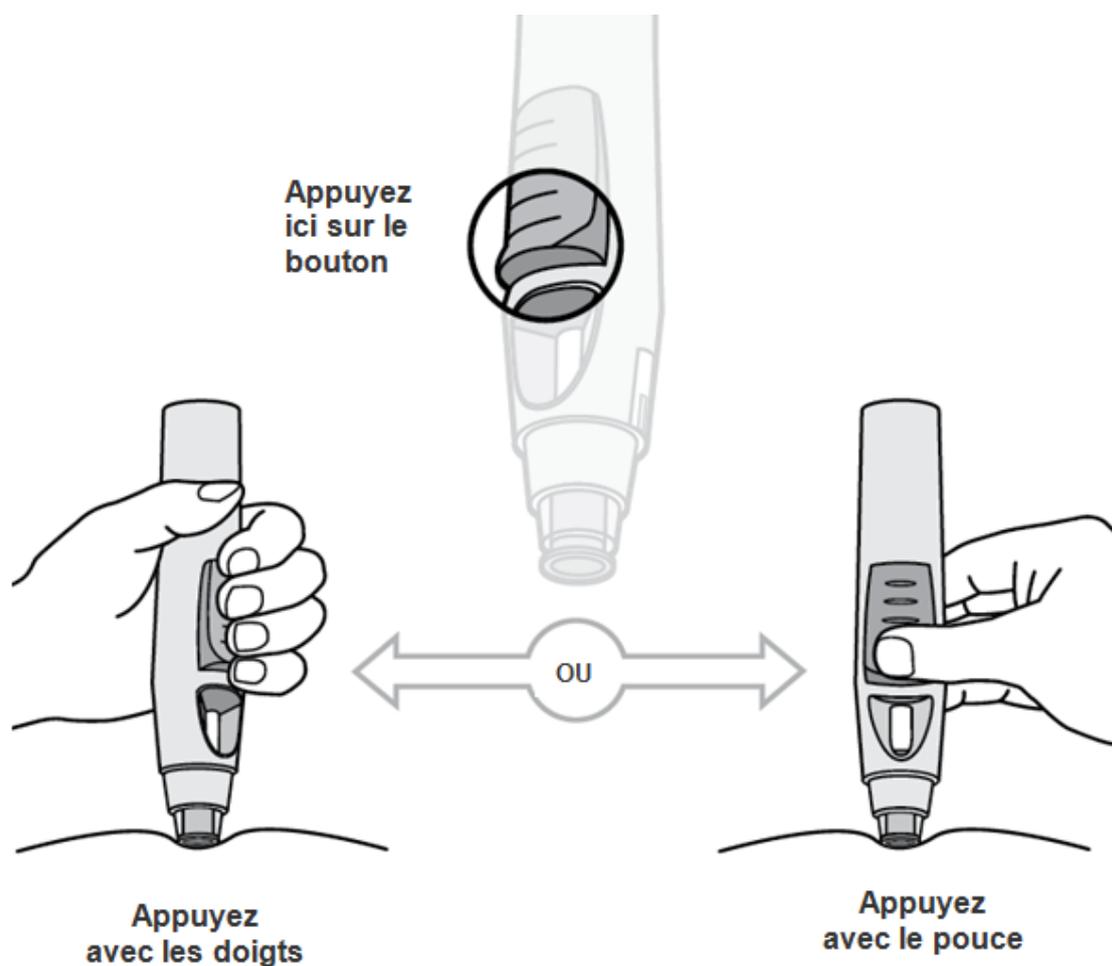


Figure 7

- **Vous entendrez le son d'un « clic » - ne vous inquiétez pas.** Le premier « clic » indique que l'aiguille a été insérée et que l'injection a démarré. Vous pouvez ou pas sentir une aiguille vous piquer à ce moment-là.

**Ne levez pas le stylo prérempli de votre peau. Si vous retirez le stylo prérempli de votre peau, vous risquez de ne pas avoir votre dose complète de médicament.**

**Maintenez appuyé jusqu'au second « clic » (voir figure 8)**

- **Maintenez le stylo prérempli fermement vers le bas contre votre peau jusqu'à ce que vous entendiez un second « clic ».** Il faut généralement attendre 3 à 6 secondes, mais parfois il faudra attendre jusqu'à 15 secondes pour entendre le second « clic ».
- Le second « clic » indique que l'injection est terminée et que l'aiguille est rentrée dans le stylo prérempli. Si vous avez des problèmes d'audition et que vous n'entendez pas le second « clic », comptez 15 secondes à partir du moment où vous appuyez la première fois sur le bouton, puis levez le stylo prérempli du site d'injection.
- Enlevez le stylo prérempli du site d'injection.

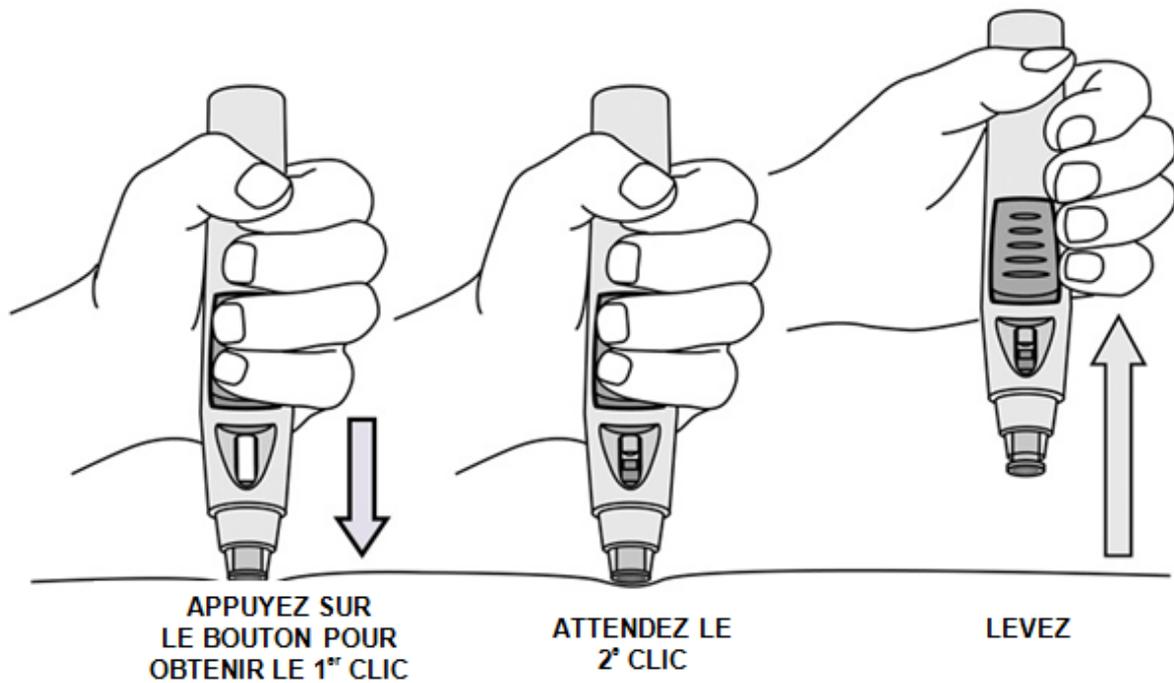


Figure 8

#### 4. Après l'injection

##### Utilisez un coton ou de la gaze

- Il est possible qu'un peu de sang ou de liquide apparaisse sur le site d'injection. Cela est normal.
- Vous pouvez appuyer avec un coton ou de la gaze sur le site d'injection pendant 10 secondes.
- Vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection, si nécessaire.
- Ne frottez pas la peau.

##### Vérifiez la fenêtre de lecture – un indicateur jaune vous confirme que l'administration a été correctement réalisée (voir figure 9)

- L'indicateur jaune est relié au piston du stylo prérempli. Si l'indicateur jaune n'est pas visible dans la fenêtre de lecture, le piston n'a pas suffisamment avancé, et l'injection n'a pas eu lieu.
- L'indicateur jaune remplira environ la moitié de la fenêtre de lecture. Ceci est normal.
- Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien si l'indicateur jaune n'est pas visible dans la fenêtre de lecture ou si vous pensez que vous pouvez ne pas avoir reçu une dose complète. N'administrez pas de deuxième dose sans en parler à votre médecin.

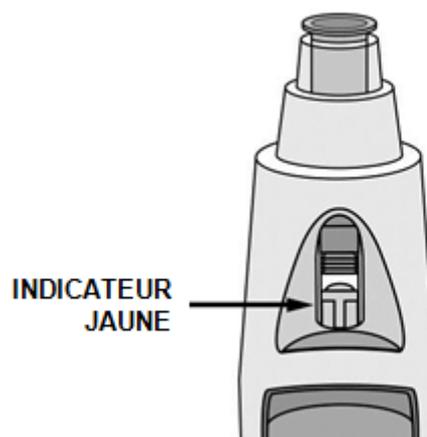


Figure 9

**Jetez le stylo prérempli (voir figure 10)**

- Jetez immédiatement le stylo prérempli dans un collecteur de déchets. Assurez-vous d'éliminer le collecteur comme votre médecin ou infirmière vous l'a indiqué quand le collecteur est plein.

Si vous avez un doute sur le bon déroulement de l'injection, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.



Figure 10

## Notice : information de l'utilisateur

### Simponi 100 mg, solution injectable en seringue préremplie golimumab

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Votre médecin vous remettra également une carte de signalement patient contenant des informations importantes de sécurité que vous devez connaître avant et pendant le traitement par Simponi.

#### **Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce que Simponi et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Simponi
3. Comment prendre Simponi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Simponi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Simponi et dans quel cas est-il utilisé ?**

Simponi contient une substance active appelée golimumab.

Simponi appartient à un groupe de médicaments appelés « agents bloquants du TNF ». Il est utilisé **chez les adultes** présentant les maladies inflammatoires suivantes :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Rhumatisme psoriasique
- Spondyloarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique
- Rectocolite hémorragique

Simponi agit en bloquant l'action d'une protéine appelée « facteur nécrosant des tumeurs alpha » (TNF- $\alpha$ ). Cette protéine est impliquée dans le processus inflammatoire de l'organisme, et en la bloquant, l'inflammation de l'organisme peut être réduite.

#### **Polyarthrite rhumatoïde**

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations. Si vous présentez une polyarthrite rhumatoïde active, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Simponi vous sera prescrit et vous le prendrez en association avec un autre médicament appelé méthotrexate afin de :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie.
- ralentir la destruction de vos os et de vos articulations.
- améliorer vos capacités physiques.

#### **Rhumatisme psoriasique**

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations, généralement associée au psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Si vous êtes atteint de rhumatisme psoriasique actif, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Simponi vous sera prescrit afin de :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie.
- ralentir la destruction de vos os et de vos articulations.
- améliorer vos capacités physiques.

### **Spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique**

La spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale non radiographique sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale. Si vous êtes atteint de spondylarthrite ankylosante ou de spondyloarthrite axiale non radiographique, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Simponi vous sera administré afin de :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie.
- améliorer vos capacités physiques.

### **Rectocolite hémorragique**

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire des intestins. Si vous êtes atteint de rectocolite hémorragique, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Simponi vous sera administré pour traiter votre maladie.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Simponi ?**

### **Ne prenez jamais Simponi :**

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au golimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez la tuberculose (TB) ou une autre infection grave.
- Si vous présentez une insuffisance cardiaque modérée à sévère.

Si vous n'êtes pas sûr de savoir si l'une des mentions ci-dessus vous concerne, veuillez consulter votre médecin, pharmacien ou infirmière avant de prendre Simponi.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmière avant de prendre Simponi.

#### Infections

Informez immédiatement votre médecin si vous avez déjà ou si vous développez des symptômes d'infection pendant ou après votre traitement par Simponi. Les symptômes d'infection comprennent : fièvre, toux, essoufflement, symptômes pseudo-grippaux, diarrhée, plaies, problèmes dentaires ou sensation de brûlure à la miction.

- Vous pouvez contracter plus facilement des infections pendant votre traitement par Simponi.
- Les infections peuvent progresser plus rapidement et être éventuellement plus graves. De plus, certaines infections antérieures pourraient réapparaître.

#### *Tuberculose (TB)*

Informez immédiatement votre médecin si vous développez des symptômes de la TB pendant ou après votre traitement. Les symptômes de la TB comprennent : toux persistante, perte de poids, fatigue, fièvre ou sueurs nocturnes.

- Des cas de TB ont été rapportés chez des patients traités par Simponi, dans de rares cas, même chez des patients qui ont été traités avec des médicaments contre la TB. Votre médecin vous fera faire des tests de dépistage de la TB et les inscrira sur votre carte de signalement patient.
- Il est très important que vous informiez votre médecin si vous avez déjà eu la TB ou si vous avez été en contact avec une personne qui a eu ou qui a actuellement la TB.
- Si votre médecin pense que vous présentez un risque de TB, vous pourrez recevoir un traitement antituberculeux avant de commencer le traitement par Simponi.

### *Virus de l'hépatite B (VHB)*

- Veuillez informer votre médecin si vous êtes porteur du VHB ou si vous avez ou avez eu une hépatite B avant de prendre Simponi.
- Veuillez informer votre médecin si vous pensez que vous pourriez être exposé au risque de contracter le VHB
- Votre médecin doit rechercher la présence du VHB
- Le traitement par anti-TNF tel que Simponi risque de réactiver le VHB chez des patients porteurs du virus, ce qui peut être une menace vitale dans certains cas.

### *Infections fongiques invasives*

Si vous avez vécu ou séjourné dans une région où des infections dues à des espèces spécifiques de champignons pouvant affecter les poumons ou d'autres parties du corps (appelées histoplasmoses, coccidioïdomycose, ou blastomycose) sont fréquentes, veuillez en informer immédiatement votre médecin. Consultez votre médecin si vous ne savez pas si ces infections fongiques sont courantes dans la région où vous avez vécu ou séjourné.

### Cancer et lymphome

Veillez informer votre médecin si un lymphome (un type de cancer du sang) ou tout autre cancer vous a déjà été diagnostiqué avant de recevoir Simponi.

- La prise de Simponi ou tout autre anti-TNF peut augmenter le risque de développer un lymphome ou un autre cancer.
- Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère et d'autres maladies inflammatoires et dont l'affection dure depuis longtemps, peuvent présenter un risque plus important que la moyenne de développer un lymphome.
- Il y a eu des cas de cancers, incluant des types peu communs, chez des enfants et des adolescents traités par agents anti-TNF, qui parfois ont entraîné le décès.
- En de rares occasions, un type spécifique et sévère de lymphome, appelé lymphome T hépatosplénique, a été observé chez des patients recevant d'autres agents anti-TNF. La plupart de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Ce type de cancer a généralement entraîné le décès. Presque tous ces patients avaient également reçu des médicaments connus comme l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Informez votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec Simponi.
- Les patients souffrant d'asthme persistant sévère, de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou les patients gros fumeurs peuvent présenter un risque augmenté de cancer sous Simponi. Si vous présentez un asthme persistant sévère, une BPCO ou si vous êtes un gros fumeur, vous devez discuter avec votre médecin afin de déterminer si le traitement par anti-TNF est approprié dans votre cas.
- Des patients traités par golimumab ont développé certains types de cancers de la peau. Veuillez informer votre médecin de tout changement d'aspect ou d'apparition de grosseurs au niveau de votre peau pendant ou après le traitement.

### Insuffisance cardiaque

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de votre insuffisance cardiaque s'aggravent. Les symptômes de l'insuffisance cardiaque comprennent un essoufflement ou un gonflement des pieds.

- L'apparition de symptômes ou l'aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportées avec des anti-TNF, y compris Simponi. Certains de ces patients sont décédés.
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque légère et que vous êtes traité par Simponi, vous devez être étroitement surveillé par votre médecin.

### Troubles du système nerveux central

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous présentez ou avez déjà présenté les symptômes d'une maladie démyélinisante, telle que la sclérose en plaques. Ces symptômes peuvent comprendre une altération de la vision, une faiblesse dans les bras ou les jambes ou encore un

engourdissement ou des fourmillements à tout endroit du corps. Votre médecin décidera si vous pouvez ou non prendre Simponi.

#### Opérations ou chirurgie dentaire

- Si vous prévoyez de subir une intervention chirurgicale ou dentaire, parlez-en à votre médecin.
- Informez votre chirurgien ou le dentiste réalisant l'intervention que vous êtes sous traitement par Simponi en lui montrant votre carte de signalement patient.

#### Maladie auto-immune

Veillez informer votre médecin si vous développez des symptômes d'une maladie appelée lupus. Ces symptômes comprennent un érythème persistant, de la fièvre, des douleurs articulaires et de la fatigue.

- En de rares occasions, des personnes traitées par des anti-TNF ont développé un lupus.

#### Maladie du sang

Chez certains patients, l'organisme n'arrive plus à produire suffisamment de cellules sanguines qui aident votre organisme à lutter contre les infections ou à arrêter les saignements. Si vous avez une fièvre qui ne disparaît pas, des ecchymoses, ou si vous saignez facilement ou si vous êtes très pâle, appelez immédiatement votre médecin. Votre médecin pourra décider d'arrêter le traitement.

Si vous n'êtes pas sûr que ce qui précède vous concerne, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Simponi.

#### Vaccination

Si vous avez été vacciné ou si vous prévoyez de le faire, parlez-en à votre médecin.

- Vous ne devez pas recevoir certains vaccins (vivants) pendant votre traitement par Simponi.
- Certaines vaccinations peuvent provoquer des infections. Si vous avez reçu Simponi pendant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque accru de telles infections jusqu'à approximativement 6 mois après la dernière dose reçue au cours de votre grossesse. Il est important d'informer votre pédiatre et les autres professionnels de santé de votre traitement par Simponi afin qu'ils puissent décider quand votre bébé devra être vacciné.

#### Agents infectieux thérapeutiques

Veillez informer votre médecin si vous avez reçu récemment ou avez prévu de recevoir un traitement avec un agent infectieux thérapeutique (tel que l'instillation de BCG utilisé pour le traitement d'un cancer).

#### Réactions allergiques

Prévenez immédiatement votre médecin si vous développez des symptômes d'une réaction allergique après votre traitement par Simponi. Les symptômes d'une réaction allergique peuvent inclure un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant gêner la déglutition ou la respiration, une éruption cutanée, une urticaire, un gonflement des mains, des pieds ou des chevilles.

- Certaines de ces réactions peuvent être graves ou, rarement, une menace vitale.
- Certaines de ces réactions surviennent après la première administration de Simponi.

#### **Enfants et adolescents**

Simponi 100 mg n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans).

#### **Autres médicaments et Simponi**

- Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique ou de la rectocolite hémorragique.
- Vous ne devez pas prendre Simponi avec des médicaments contenant la substance active anakinra ou abatacept. Ces médicaments sont utilisés pour traiter des maladies rhumatoïdes.
- Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments qui affectent votre système immunitaire.

- Vous ne devez pas recevoir certains vaccins (vivants) pendant l'utilisation de Simponi.

Si vous n'êtes pas sûr que l'un des cas ci-dessus vous concerne, veuillez-en parler à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Simponi.

### **Grossesse et allaitement**

Avertissez votre médecin avant de prendre Simponi si :

- Vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir au cours du traitement par Simponi. Les effets de ce médicament chez la femme enceinte sont inconnus. L'utilisation de Simponi chez la femme enceinte n'est pas recommandée. Si vous êtes traité par Simponi, vous devez éviter de tomber enceinte en utilisant une méthode contraceptive appropriée pendant la durée du traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière injection de Simponi.
- Avant de débiter l'allaitement, votre dernière injection de Simponi doit avoir été effectuée au moins 6 mois avant. Vous devez arrêter d'allaiter si vous prévoyez de prendre Simponi.
- Si vous avez reçu Simponi au cours de votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque accru d'infections. Il est important d'informer votre pédiatre et les autres professionnels de santé de votre traitement par Simponi avant que votre bébé ne soit vacciné (pour plus d'informations voir rubrique sur la vaccination).

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Simponi peut avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous pouvez ressentir des vertiges après l'injection de Simponi. Si cela se produit, ne conduisez pas de véhicules, n'utilisez pas de machine.

### **Simponi contient du latex et du sorbitol**

#### Hypersensibilité au latex

Une partie de la seringue préremplie, le protège aiguille contient du latex. Le latex pouvant provoquer des réactions allergiques sévères, si vous êtes allergique au latex ou si la personne qui s'occupe de vos soins l'est discutez-en avec votre médecin avant de prendre Simponi.

#### Intolérance au Sorbitol

Simponi contient du sorbitol (E420). Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Simponi**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Quelle quantité de Simponi sera administrée**

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, et spondyloarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique :

- La dose recommandée est de 50 mg administrée une fois par mois, chaque fois à la même date.
- Contactez votre médecin avant de prendre votre quatrième dose. Votre médecin déterminera si vous pouvez poursuivre le traitement par Simponi.
  - Si vous pesez plus de 100 kg, la dose pourra éventuellement être augmentée à 100 mg (le contenu de 1 seringue préremplie) administrée une fois par mois, chaque fois à la même date.

### **Rectocolite hémorragique**

- Le tableau ci-dessous montre comment vous allez normalement utiliser ce médicament.

Traitement initial	Dose initiale de 200 mg (le contenu de 2 seringues préremplies) suivie de 100 mg (le contenu de 1 seringue préremplie) 2 semaines plus tard.
Traitement d'entretien	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chez les patients pesant moins de 80 kg, 50 mg (le stylo prérempli ou la seringue préremplie de 50 mg doivent être utilisés pour administrer cette dose) 4 semaines après votre dernier traitement, puis par la suite toutes les 4 semaines.</li> <li>Chez les patients pesant 80 kg ou plus, 100 mg (le contenu de 1 seringue préremplie) 4 semaines après votre dernier traitement, puis par la suite toutes les 4 semaines.</li> </ul>

### Comment Simponi est-il administré

- Simponi est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée).
- Au début, votre médecin ou infirmière pourra vous faire l'injection. Toutefois, vous et votre médecin pouvez décider que vous êtes capable de vous injecter vous-même Simponi. Dans ce cas, vous serez formé(e) sur la manière d'injecter vous-même Simponi.

Si vous avez des questions à ce sujet, parlez-en à votre médecin. Vous trouverez les « Instructions d'administration » à la fin de cette notice.

### Si vous avez pris plus de Simponi que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé ou si l'on vous a administré plus de Simponi que vous n'auriez dû en recevoir (soit en injectant une dose trop importante en une fois, soit en faisant des injections trop fréquentes), veuillez informer immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Gardez toujours avec vous le carton d'emballage, même s'il est vide, et cette notice.

### Si vous oubliez de prendre Simponi

Si vous oubliez de prendre Simponi à la date prévue, injectez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

À quel moment injecter la dose suivante :

- Si vous avez moins de 2 semaines de retard, injectez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez et poursuivez selon votre calendrier initial.
- Si vous avez plus de 2 semaines de retard, injectez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez et demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien pour savoir quand prendre la dose suivante.

Si vous n'êtes pas sûr de savoir quoi faire, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

### Si vous arrêtez de prendre Simponi

Si vous envisagez d'arrêter de prendre Simponi, parlez-en d'abord avec votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière.

## 4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains patients peuvent développer des effets indésirables graves qui nécessitent un traitement approprié. Le risque de certains effets indésirables est plus élevé avec une dose de 100 mg comparé à une dose de 50 mg. Des effets indésirables peuvent se manifester même plusieurs mois après la dernière injection.

Veuillez informer immédiatement votre médecin si vous constatez l'un des effets indésirables graves suivants qui comprennent :

- **réactions allergiques qui peuvent être graves, ou rarement devenir une menace pour la vie (rare).** Les symptômes d'une réaction allergique peuvent comprendre un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant gêner la déglutition ou la respiration, une éruption cutanée, une urticaire, un gonflement des mains, des pieds ou des chevilles. Certaines de ces réactions surviennent après la première administration de Simponi.
- **infections graves (y compris la TB, les infections bactériennes y compris les infections graves du sang et la pneumonie, les infections fongiques graves et les autres infections opportunistes) (fréquent).** Les symptômes d'une infection peuvent comprendre fièvre, fatigue, toux (persistante), essoufflement, symptômes pseudo-grippaux, perte de poids, sueurs nocturnes, diarrhée, plaies, problèmes dentaires et une sensation de brûlure à la miction.
- **réactivation du virus de l'hépatite B si vous êtes porteur ou avez déjà eu l'hépatite B (rare).** Les symptômes peuvent comprendre un jaunissement de la peau et des yeux, urines de couleur brun foncé, douleurs abdominales du côté droit, fièvre, nausées, vomissements et sensations de fatigue intense.
- **maladie du système nerveux telle que sclérose en plaques (rare).** Les symptômes des troubles du système nerveux peuvent comprendre une altération de votre vision, faiblesse dans vos bras ou vos jambes, engourdissement ou sensation de picotement dans n'importe quelle partie de votre corps.
- **cancer des ganglions lymphatiques (lymphome) (rare).** Les symptômes d'un lymphome peuvent comprendre un gonflement des ganglions lymphatiques, perte de poids, ou fièvre.
- **insuffisance cardiaque (rare).** Les symptômes d'une insuffisance cardiaque peuvent comprendre un essoufflement ou gonflement de vos pieds.
- **signes de troubles du système immunitaire appelé :**
  - **lupus (rare).** Les symptômes peuvent comprendre une douleur articulaire ou éruption sensible au soleil sur les joues ou les bras.
  - **sarcoïdose (rare).** Les symptômes peuvent comprendre une toux persistante, un essoufflement, une douleur thoracique, de la fièvre, un gonflement des ganglions lymphatiques, une perte de poids, des éruptions cutanées, et une vision floue.
- **gonflement des petits vaisseaux sanguins (vascularite) (rare).** Les symptômes peuvent comprendre de la fièvre, des maux de tête, une perte de poids, des sueurs nocturnes, des éruptions cutanées et des troubles nerveux tels que engourdissement et picotement.
- **cancer de la peau (peu fréquent).** Les symptômes du cancer de la peau peuvent comprendre des changements dans l'apparence de votre peau ou une excroissance de votre peau.
- **maladie du sang (fréquent).** Les symptômes d'une maladie du sang peuvent comprendre une fièvre persistante, ecchymoses ou saignements survenant facilement ou pâleur.
- **cancer du sang (leucémie) (rare).** Les symptômes de la leucémie peuvent comprendre de la fièvre, une sensation de fatigue, des infections fréquentes, une tendance aux ecchymoses, et des sueurs nocturnes.

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous constatez un des symptômes ci-dessus.

#### **Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été observés avec Simponi :**

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Infections des voies respiratoires hautes, mal de gorge ou enrrouement, écoulement nasal

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Anomalies du bilan hépatique (augmentation des enzymes hépatiques) décelées au cours d'analyses de sang faites par votre médecin.
- Sensation de vertige
- Maux de tête
- Sensation d'engourdissement ou de fourmillements
- Infections fongiques superficielles
- Abscesses
- Infections bactériennes (telle que cellulite)
- Faible nombre de globules rouges dans le sang
- Test sanguin positif au lupus

- Réactions allergiques
- Indigestion
- Douleur à l'estomac
- Sensation de ne pas être bien (nausées)
- Grippe
- Bronchite
- Infection des sinus
- Herpès labial
- Hypertension
- Fièvre
- Asthme, essoufflement, sifflement
- Troubles de l'estomac et de l'intestin comprenant inflammation de la muqueuse de l'estomac et du côlon et pouvant provoquer de la fièvre
- Douleur et ulcères au niveau de la bouche
- Réactions au site d'injection (notamment rougeur, rigidité, douleurs, hématome, démangeaisons, fourmillements et irritation)
- Perte de cheveux
- Éruption cutanée et démangeaisons de la peau
- Difficulté à dormir
- Dépression
- Sensation de faiblesse
- Fractures osseuses
- Gêne dans la poitrine

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Infection rénale
- Cancers, y compris cancer de la peau et grosseurs non cancéreuses ou masses, y compris les grains de beauté
- Vésicules cutanées
- Psoriasis (y compris sur les paumes de vos mains et/ou sur les plantes de vos pieds et/ou sous forme de vésicules)
- Faible nombre de plaquettes
- Faible nombre de globules blancs
- Faible nombre à la fois de plaquettes, globules rouges et globules blancs
- Troubles thyroïdiens
- Augmentation du taux de sucre dans le sang
- Augmentation du taux de cholestérol dans le sang
- Troubles de l'équilibre
- Troubles de la vision
- Sensation de battements irréguliers du cœur
- Rétrécissements des vaisseaux sanguins du cœur
- Caillots sanguins
- Rougeur
- Constipation
- Etat inflammatoire chronique des poumons
- Reflux acide
- Calculs biliaires
- Troubles du foie
- Troubles mammaires
- Troubles menstruels

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Défaillance de la moelle osseuse dans la production des cellules sanguines
- Infections des articulations ou des tissus les entourant

- Retard de cicatrisation
- Inflammation des vaisseaux sanguins des organes internes
- Leucémie
- Mélanome (un type de cancer de la peau)
- Desquamation de la peau
- Troubles immunitaires qui pourraient affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (le plus souvent sous forme d'une sarcoïdose)
- Douleur et coloration anormale des doigts ou des orteils
- Perturbation du goût
- Troubles de la vessie
- Troubles des reins
- Inflammation des vaisseaux sanguins de votre peau qui entraîne une éruption cutanée

Effets indésirables pour lesquels la fréquence est indéterminée :

- Carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau)
- Un type rare de cancer sanguin affectant principalement des personnes jeunes (lymphome à cellule T hépatosplénique)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament

## **5. Comment conserver Simponi**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Conservez la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le liquide n'est pas limpide à légèrement jaune, opalescent ou si le liquide contient des particules étrangères.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Simponi**

La substance active est le golimumab. Une seringue préremplie de 1 mL contient 100 mg de golimumab.

Les autres composants sont le sorbitol (E420), L-histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

### **Qu'est-ce que Simponi et contenu de l'emballage extérieur**

Simponi est présenté sous la forme d'une solution injectable en seringue préremplie à usage unique. Simponi est disponible en boîte contenant 1 seringue préremplie et en conditionnement multiple contenant 3 (3 boîtes de 1) seringues préremplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La solution est limpide à légèrement opalescente (brillance type perle), incolore à légèrement jaunâtre et peut contenir quelques petites particules de protéine translucides ou blanches. Ne pas utiliser Simponi si la solution est jaunie, trouble ou si vous y voyez des particules étrangères.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@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 2612)  
e-mail@msd.de

#### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

#### **Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
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

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
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  
msd-medizin@merck.com

#### **Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@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: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
clic@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**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

## INSTRUCTIONS D'ADMINISTRATION

**Si vous souhaitez vous injecter vous-même Simponi, vous devez être formé par un professionnel de santé à la préparation de l'injection et à l'auto-injection. Si vous n'avez pas eu cette formation, veuillez contacter votre médecin, infirmière ou pharmacien afin d'organiser une session de formation.**

Dans ces instructions :

1. Préparation à l'utilisation de la seringue préremplie
2. Choisir et préparer le site d'injection
3. Injecter le médicament
4. Après l'injection

Le schéma ci-dessous (voir figure 1) représente la seringue préremplie.

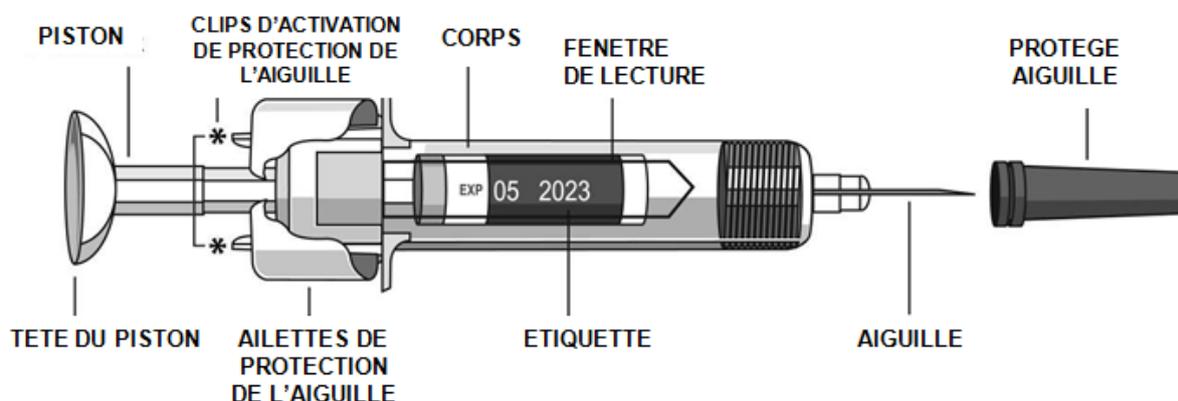


Figure 1

### 1. Préparation à l'utilisation de la seringue préremplie

#### Tenez la seringue préremplie par le corps de la seringue préremplie

- Ne la tenez pas par la tête du piston, le piston, les ailettes de protection de l'aiguille, ou le protège aiguille.
- Ne tirez pas sur le piston.
- Ne secouez pas la seringue préremplie.
- Ne retirez pas le protège aiguille de la seringue préremplie avant qu'il vous soit indiqué de le faire.
- Ne touchez pas les clips d'activation de protection de l'aiguille (indiqué par les astérisques\* sur la figure 1) pour éviter prématurément le retrait de l'aiguille du protège aiguille.

#### Vérifiez le nombre de seringues pré-remplies

Vérifiez les seringues pré-remplies pour vous assurer :

- du nombre de seringues pré-remplies et de l'exactitude du dosage
  - Si votre dose est de 100 mg, vous recevrez une seringue préremplie de 100 mg
  - Si votre dose est de 200 mg, vous recevrez deux seringues préremplies de 100 mg et vous devrez vous administrer deux injections. Choisissez des endroits différents pour ces injections et administrez les injections l'une après l'autre.

#### Vérifiez la date de péremption (voir la figure 2)

- Vérifiez la date de péremption (indiquée par « EXP ») sur l'étiquette au travers de la fenêtre d'observation sur le corps de la seringue préremplie.
- Si vous n'arrivez pas à voir la date de péremption au travers de la fenêtre d'observation, tenez la seringue préremplie par son corps et tournez le protège aiguille jusqu'à ce que la date de péremption apparaisse dans la fenêtre d'observation.
- Vous pouvez également vérifier la date de péremption imprimée sur la boîte.

N'utilisez pas la seringue préremplie si la date de péremption est dépassée. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois. Veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez besoin d'aide.

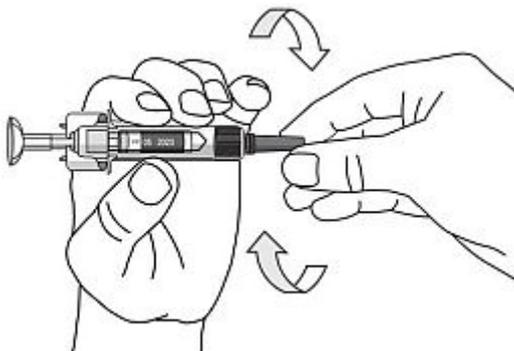


Figure 2

### **Patientez 30 minutes pour permettre à la seringue préremplie d'atteindre la température ambiante**

- Afin de garantir une injection correcte, laissez la seringue préremplie à température ambiante hors de sa boîte pendant 30 minutes et hors de la portée des enfants.

Ne réchauffez pas la seringue préremplie d'une autre manière (par exemple, ne la mettez pas au four micro-ondes ni dans l'eau chaude).

N'enlevez pas le protège aiguille de la seringue préremplie pendant qu'elle se réchauffe à température ambiante.

### **Préparez le reste du matériel**

Pendant que vous patientez, vous pouvez préparer le reste du matériel, notamment un tampon imbibé d'alcool, du coton ou de la gaze ainsi qu'un collecteur de déchets.

### **Vérifiez le liquide dans la seringue préremplie**

- Tenez la seringue préremplie par son corps avec le protège aiguille dirigée vers le bas.
- Regardez au travers de la fenêtre d'observation afin de vous assurer que le liquide dans la seringue préremplie est limpide à légèrement opalescent (brillant type perle) et qu'il est incolore à légèrement jaune. La solution peut être utilisée si elle contient quelques petites particules de protéine translucides ou blanches.
- Si vous n'arrivez pas à voir le liquide au travers de la fenêtre d'observation, tenez la seringue préremplie par son corps et tournez le protège aiguille jusqu'à ce que le liquide apparaisse dans la fenêtre d'observation (voir figure 2).

N'utilisez pas la seringue préremplie si le liquide n'est pas de la bonne couleur, est trouble ou s'il contient des particules plus grandes. Si c'est le cas, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

## **2. Choisir et préparer le site d'injection (voir figure 3)**

- Le médicament s'injecte généralement sur le devant du milieu des cuisses.
- Vous pouvez également l'injecter en-dessous de l'estomac (abdomen) sous le nombril, sauf dans la zone d'environ 5 cm directement en-dessous du nombril.
- N'injectez pas dans des zones où la peau présente un hématome ou est sensible, rouge, squameuse, rigide ou au niveau d'une cicatrice ou de vergetures.
- Si plusieurs injections sont nécessaires, les injections doivent être administrées à différents endroits du corps.

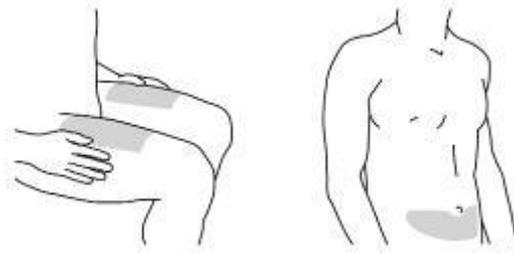


Figure 3

**Choix du site d'injection pour la personne soignante (voir figure 4)**

- Si l'injection est faite par une personne soignante, elle peut également injecter le produit sur la partie extérieure du bras.
- Encore une fois, tout endroit mentionné peut être utilisé, quelle que soit votre morphologie.

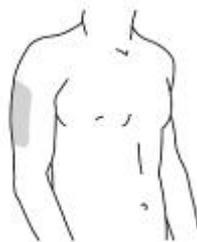


Figure 4

**Préparez le site d'injection**

- Lavez-vous bien les mains au savon et à l'eau chaude.
  - Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.
  - Laissez sécher la peau avant d'injecter. Ne pas éventer ni souffler sur la zone nettoyée.
- Ne touchez plus cette zone avant d'effectuer l'injection.

**3. Injectez le médicament**

Ne retirez pas le protège aiguille avant d'être prêt à injecter. Le médicament doit être injecté dans les 5 minutes suivant le retrait du protège aiguille.

Ne touchez pas le piston lors du retrait du protège aiguille.

**Retirez le protège aiguille (figure 5)**

- Lorsque vous êtes prêt à effectuer l'injection, tenez le corps de la seringue préremplie avec une main.
- Retirez selon une ligne droite le protège aiguille et jetez-le après l'injection. Ne touchez pas le piston lors du retrait du protège aiguille.
- Vous pouvez observer une bulle d'air dans la seringue préremplie ou une goutte de liquide à l'extrémité de l'aiguille. La présence de la bulle d'air ou goutte de liquide est normale et aucune d'entre elles ne nécessite d'être retirée.
- Injectez la dose immédiatement après avoir retiré le protège aiguille.

Ne touchez pas l'aiguille ou évitez qu'elle n'entre en contact avec une surface.

N'utilisez pas la seringue préremplie si elle est tombée alors que le protège aiguille était retiré. Si cela se produit, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

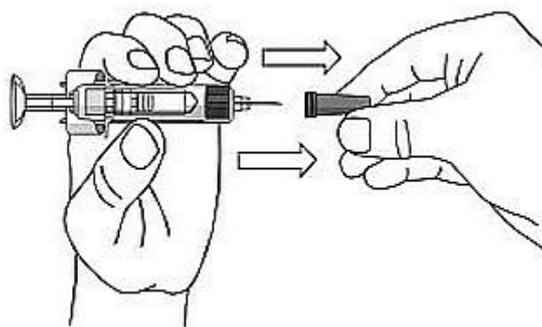


Figure 5

### Position de la seringue préremplie lors de l'injection

- Tenez le corps de la seringue préremplie avec une main entre le majeur et l'index et placez le pouce au-dessus de la tête du piston et utilisez l'autre main pour pincer légèrement la surface de la peau que vous avez préalablement nettoyée. Maintenez fermement. Ne tirez pas sur le piston.

### Injectez le médicament

- Réalisez un angle d'environ  $45^\circ$  entre l'aiguille et la peau pincée. En un seul mouvement rapide, insérez l'aiguille dans la peau autant que possible (voir figure 6).

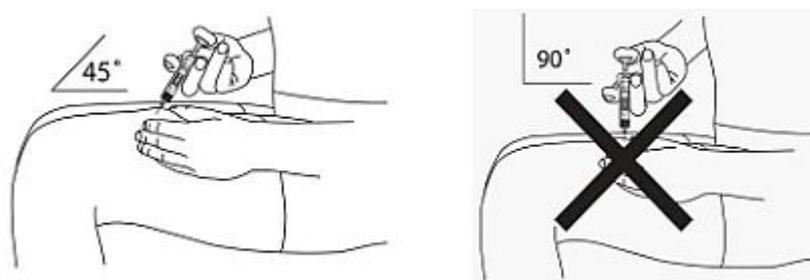


Figure 6

- Injectez la totalité du médicament en enfonçant le piston jusqu'à ce que la tête du piston se trouve entièrement entre les ailettes de protection de l'aiguille (voir figure 7).

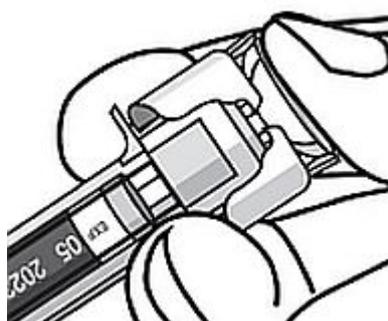


Figure 7

- Lorsque le piston est poussé aussi loin que possible, maintenez appuyé votre pouce sur la tête du piston, retirez l'aiguille et relâchez la peau (voir figure 8).

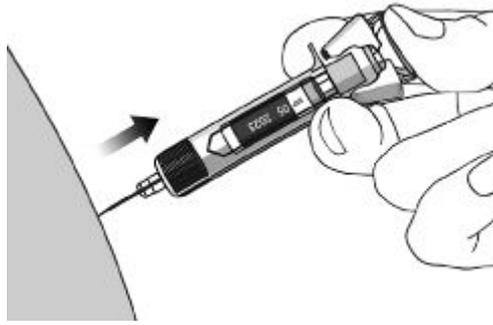


Figure 8

- Retirez doucement votre pouce de la tête du piston pour permettre à la seringue préremplie vide de se déplacer jusqu'à ce que la totalité de l'aiguille rentre dans le protège aiguille, comme le montre la figure 9 :

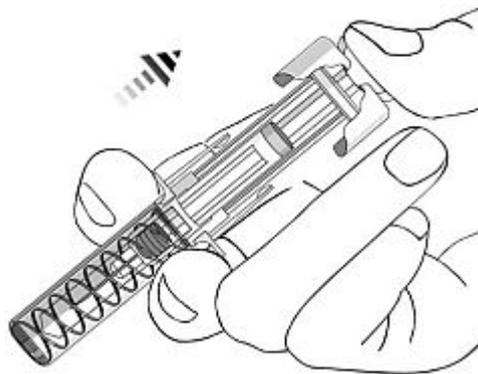


Figure 9

#### 4. Après l'injection

##### Utilisez un coton ou de la gaze

- Il est possible qu'un peu de sang ou de liquide apparaisse sur le site d'injection. Cela est normal.
- Vous pouvez appuyer avec un coton ou de la gaze sur le site d'injection pendant 10 secondes.
- Vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection, si nécessaire.

Ne frottez pas la peau.

##### Jetez la seringue préremplie (voir figure 10)

- Jetez immédiatement la seringue préremplie dans un collecteur de déchets. Assurez-vous d'éliminer le collecteur comme votre médecin ou infirmière vous l'a indiqué.

N'essayez pas de recouvrir l'aiguille.

Pour votre sécurité et votre santé et la sécurité d'autrui, ne réutilisez jamais la seringue préremplie.

Si vous avez un doute sur le bon déroulement de l'injection, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

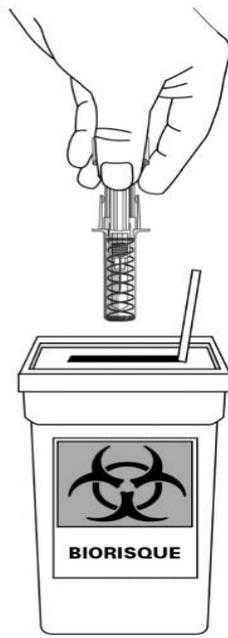


Figure 10