

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SIMPONI®

golimumabe

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 50 mg/4,0 mL de golimumabe, em embalagem com 1 frasco-ampola.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 50 mg de golimumabe em 4,0 mL de solução injetável.

Excipientes: sorbitol, cloridrato de histidina monoidratado, histidina, polissorbato 80 e água para injetáveis. Não contém conservantes.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

ATENÇÃO: RISCO DE INFECÇÕES GRAVES

Veja o item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” dessa bula para mais informações.

Infecções graves que levaram à hospitalização ou óbito, como a tuberculose, sepse bacteriana, fúngica invasiva e outras infecções oportunistas, ocorreram em pacientes recebendo **SIMPONI®**.

SIMPONI® deve ser descontinuado se o paciente desenvolver uma infecção grave ou sepse. Submeter o paciente a exames para identificação de tuberculose latente; se positivo, iniciar um tratamento para a tuberculose antes de começar a utilizar **SIMPONI®**.

Monitorar todos os pacientes quanto ao desenvolvimento de tuberculose ativa durante o tratamento com **SIMPONI®**, mesmo se o teste de tuberculose latente inicial for negativo.

INDICAÇÕES

SIMPONI®, em combinação com metotrexato (MTX), é indicado para:

- Reduzir os sinais e sintomas
- Inibir a progressão do dano estrutural
- Melhorar a função física
- Melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde

em pacientes adultos com artrite reumatoide moderada a grave, quando a resposta à terapia com medicamento antirreumático modificador da doença (DMARD), incluindo MTX, foi inadequada.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de **SIMPONI**[®] foram avaliadas em 1 estudo de administração intravenosa (IV) multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em pacientes ≥ 18 anos de idade com AR (Artrite Reumatoide) moderada a gravemente ativa e diagnosticada segundo os critérios do “American College of Rheumatology” (ACR) há pelo menos 3 meses antes da triagem. Os pacientes apresentavam, pelo menos, 6 articulações edemaciadas e 6 articulações doloridas. **SIMPONI**[®] foi administrado através de uma infusão intravenosa na dose de 2 mg/kg com MTX nas Semanas 0 e 4 e, posteriormente, a cada 8 semanas. Os desfechos clínicos incluíram resposta ACR, DAS28, HAQ e avaliações da qualidade de vida relacionada à saúde.

O estudo GO-FURTHER avaliou 592 pacientes com AR ativa, apesar do tratamento concomitante com MTX. Os pacientes foram randomizados para receber 2 mg/kg de **SIMPONI**[®] IV (N=395) ou placebo IV (solução salina) (N=197) nas Semanas 0 e 4 e, posteriormente, a cada 8 semanas, em adição à sua dose de manutenção semanal de MTX. Todos os pacientes recebendo placebo IV + MTX receberam 2 mg/kg de **SIMPONI**[®] IV + MTX após a Semana 24, mas o estudo permaneceu duplo-cego até 52 semanas de tratamento. O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes alcançando resposta ACR 20 na Semana 14. Os principais desfechos secundários incluíram resposta DAS28 (usando a PCR) e variação do valor basal em HAQ-DI na Semana 14, assim como a resposta ACR 50 e a variação do valor basal de vdH-S na Semana 24. Outros desfechos pré-especificados incluíram melhora nos componentes de ACR, resposta ACR ao longo do tempo, melhora na função física e qualidade de vida relacionada à saúde, assim como avaliações de economia em saúde.

Redução dos Sinais e sintomas

O tratamento com **SIMPONI**[®] IV em pacientes com AR ativa apesar do MTX resultou em melhora nos sinais e sintomas, conforme demonstrado pela porcentagem de pacientes que alcançaram uma resposta ACR 20 na Semana 14. Uma porcentagem significativamente maior de pacientes no grupo **SIMPONI**[®] IV + MTX comparada ao grupo placebo IV + MTX alcançou uma resposta ACR 20 ($p < 0,001$). No grupo **SIMPONI**[®] IV + MTX, 58,5% dos pacientes alcançaram uma resposta ACR 20 em comparação a 24,9% no grupo placebo IV + MTX na Semana 14. A porcentagem de pacientes que alcançaram uma resposta ACR 20 na Semana 24 também foi significativamente maior para os pacientes recebendo **SIMPONI**[®] IV + MTX em comparação com placebo IV + MTX (62,8% comparado com 31,5%, respectivamente) (Tabela 1).

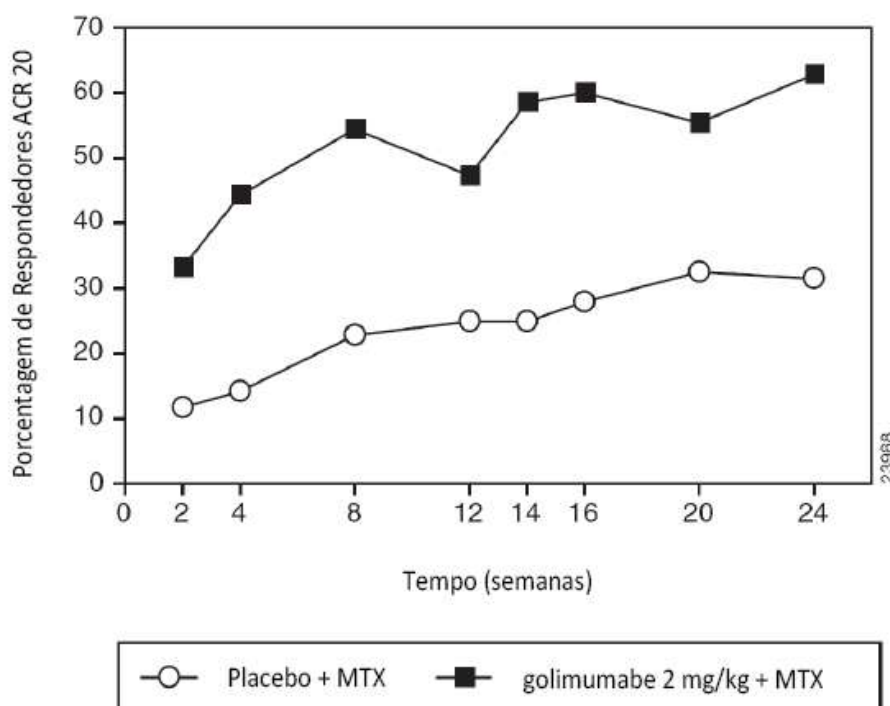


Figura 1: Porcentagem de pacientes que alcançaram resposta ACR 20 até a Semana 24; pacientes randomizados nos grupos placebo IV + MTX e SIMPONI® IV + MTX.

A porcentagem de pacientes que alcançaram respostas ACR 50 e ACR 70 também foi maior no grupo **SIMPONI® IV + MTX** em comparação com o grupo placebo IV + MTX (Tabela 1). A porcentagem de pacientes que alcançaram uma resposta ACR 50 nos grupos **SIMPONI® IV + MTX** e placebo IV + MTX foi, respectivamente, 29,9% e 8,6% na Semana 14 ($p < 0,001$) e 34,9% e 13,2%, respectivamente, na Semana 24 ($p < 0,001$). A porcentagem de pacientes que alcançaram uma resposta ACR 70 nos grupos **SIMPONI® IV + MTX** e placebo IV + MTX foi, respectivamente, 12,4% e 3,0% na Semana 14 ($p < 0,001$) e 17,5% e 4,1%, respectivamente, na Semana 24 ($p < 0,001$).

As proporções de pacientes que alcançaram resposta ACR 20, 50 ou 70 foram mantidas após a Semana 24 até a Semana 52.

A porcentagem de pacientes que alcançaram resposta DAS28 (usando a PCR) foi significativamente maior para aqueles pacientes tratados com **SIMPONI® IV + MTX** em comparação com aqueles que receberam placebo IV + MTX na Semana 14 (81,3% comparado com 40,1%; $p < 0,001$) e na Semana 24 (81,0% comparado com 44,7%; $p < 0,001$). A porcentagem de pacientes que alcançaram remissão DAS28 $< 2,6$ (usando a PCR) foi significativamente maior para aqueles pacientes tratados com **SIMPONI® IV + MTX** em comparação com aqueles que receberam placebo IV + MTX na Semana 14 (15,4% comparado com 4,6%; $p < 0,001$) e na Semana 24 (17,7% comparado com 5,1%; $p < 0,001$). Entre os pacientes tratados com **SIMPONI® IV + MTX** que alcançaram remissão DAS28, 43% não apresentavam articulações ativas, 27% apresentavam uma articulação ativa, 23% apresentavam duas articulações ativas e 7% apresentavam três ou mais articulações ativas, em que uma articulação ativa era aquela que foi classificada como dolorida ou edemaciada ou ambas. As proporções de

pacientes tratados com **SIMPONI® IV** que alcançaram resposta ou remissão DAS28 (usando a PCR) na Semana 24 foram mantidas até a Semana 52.

Tabela 1: Porcentagem de pacientes com AR com respostas ACR e respostas e remissão de DAS na Semana 14, Semana 24 e Semana 52			
	Placebo IV + MTX (N=197)^a	SIMPONI® IV + MTX (N=395)^a	Valor de p
ACR 20 (% de respondedores)			
Semana 14	24,9%	58,5%	p<0,001
Semana 24	31,5%	62,8%	p<0,001
Semana 52	N/A ^b	65,8%	
ACR 50 (% de respondedores)			
Semana 14	8,6%	29,9%	p<0,001
Semana 24	13,2%	34,9%	p<0,001
Semana 52	N/A ^b	38,7%	
ACR 70 (% de respondedores)			
Semana 14	3,0%	12,4%	p<0,001
Semana 24	4,1%	17,5%	p<0,001
Semana 52	N/A ^b	18,2%	
Resposta DAS28 (usando PCR) (% de respondedores)			
Semana 14	40,1%	81,3%	p<0,001
Semana 24	44,7%	81,0%	p<0,001
Semana 52	N/A ^b	81,3%	
Remissão de DAS28 (usando PCR) (% de pacientes)			
Semana 14	4,6%	15,4%	p<0,001
Semana 24	5,1%	17,7%	p<0,001
Semana 52	N/A ^b	20,3%	

^a N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis para cada desfecho pode variar por intervalo de tempo.

Uma resposta ACR 20 (Felson et al, 1995) foi definida como:

1. $\geq 20\%$ de melhora na contagem de articulações edemaciadas (66 articulações) e de articulações doloridas (68 articulações); e
2. $\geq 20\%$ de melhora em 3 das 5 avaliações seguintes:
 - Avaliação da dor pelo paciente em uma escala VAS de 0-10 cm (“sem dor” até a “pior dor possível”)
 - Avaliação global da atividade da doença pelo paciente em uma escala VAS de 0-10 cm (“muito bem” a “muito ruim”)
 - Avaliação global da atividade da doença pelo médico em uma escala VAS de 0-10 cm (“sem artrite ativa” até “artrite extremamente ativa”)
 - Avaliação da função física pelo paciente mensurada pelo HAQ em uma escala de 0 a 3 (“sem qualquer dificuldade” até “incapaz de fazer”)
 - PCR

Uma resposta ACR 50 ou ACR 70 foi definida como melhora $\geq 50\%$ ou $\geq 70\%$ nos itens 1 e 2 das avaliações acima.

DAS28 (usando PCR) foi calculada usando a contagem de 28 articulações para edema (edema 28) e dor/sensibilidade (sensibilidade 28), avaliação global da atividade da doença pelo paciente (GH) usando a fórmula a seguir, combinada com a PCR ou VHS: $DAS28 = 0,56 [\text{sqrt}(\text{dolorida } 28)] + 0,28 [\text{sqrt}(\text{edemaciada } 28)] + 0,36 [\text{Ln}(\text{PCR}+1)] + 0,70\text{Ln}(\text{VHS}) + 0,014 (\text{GH}) + 0,96$ (van der Linden, 2004; van Riel, 2000). A resposta DAS28 em uma visita foi baseada na pontuação DAS28 atual, assim como na melhora na pontuação DAS28 em relação ao valor basal. Os pacientes foram classificados como:

Melhora em DAS28 do valor basal

DAS28 Atual	>1,2	>0,6 a $\leq 1,2$	$\leq 0,6$
$\leq 3,2$	boa	moderada	nenhuma
>3,2 a $\leq 5,1$	moderada	moderada	nenhuma
>5,1	moderada	nenhuma	nenhuma

Respondedores DAS28 incluem pacientes com resposta moderada ou boa.

Remitentes DAS28 incluem pacientes com um valor de DAS28 $< 2,6$ em uma visita.

O tratamento com **SIMPONI**[®] IV + MTX também resultou em melhora significativamente maior para cada componente de ACR em comparação com o tratamento com placebo IV + MTX (Tabela 2). A contagem de articulações edemaciadas para os grupos **SIMPONI**[®] IV + MTX e placebo IV + MTX melhorou em 68% e 25%, respectivamente, na Semana 14, e 75% e 27%, respectivamente, na Semana 24. A melhora na contagem de articulações doloridas foi de 62% comparada com 13% na Semana 14 e 64% comparada com 14% na Semana 24, para o grupo **SIMPONI**[®] IV + MTX e placebo IV + MTX, respectivamente. As avaliações do paciente e do médico e a pontuação de HAQ também apresentaram melhora significativa para **SIMPONI**[®] IV + MTX em comparação com o placebo IV + MTX nas Semanas 14 e 24. Para **SIMPONI**[®] IV + MTX houve uma melhora de 78% na PCR comparada com 29% de melhora para placebo IV + MTX na Semana 14, e 77% comparada com 21% na Semana 24. A melhora observada na Semana 24 em todos os componentes de ACR foi mantida em cada visita até a Semana 52.

Tabela 2: Porcentagem de melhora nos componentes de ACR na Semana 14, 24, e 52; pacientes randomizados			
	Placebo IV + MTX (N=197)^a	SIMPONI® IV + MTX (N=395)^a	Valor-de p
Número de articulações edemaciadas			
Linha de base (mediana)	12,0	12,0	
Semana 14	25%	68%	p≤0,001
Semana 24	27%	75%	p≤0,001
Semana 52	N/A ^b	86%	
Número de articulações doloridas			
Linha de base (mediana)	22,0	24,0	
Semana 14	13%	62%	p≤0,001
Semana 24	14%	64%	p≤0,001
Semana 52	N/A ^b	71%	
Avaliação da dor pelo paciente			
Linha de base (mediana)	6,9	6,5	
Semana 14	7%	38%	p≤0,001
Semana 24	11%	43%	p≤0,001
Semana 52	N/A ^b	41%	
Avaliação global da atividade da doença pelo paciente			
Linha de base (mediana)	6,9	6,6	
Semana 14	7%	37%	p≤0,001
Semana 24	14%	41%	p≤0,001
Semana 52	N/A ^b	42%	
Avaliação global da atividade da doença pelo médico			
Linha de base (mediana)	6,3	6,3	
Semana 14	15%	52%	p≤0,001
Semana 24	24%	55%	p≤0,001
Semana 52	N/A ^b	61%	
Pontuação de HAQ			
Linha de base (mediana)	1,6	1,6	
Semana 14	7%	29%	p≤0,001

Tabela 2: Porcentagem de melhora nos componentes de ACR na Semana 14, 24, e 52; pacientes randomizados			
	Placebo IV + MTX (N=197)^a	SIMPONI® IV + MTX (N=395)^a	Valor-de p
Semana 24	9%	30%	p≤0,001
Semana 52	N/A ^b	30%	
PCR (mg/dL)			
Linha de base (mediana)	1,7	2,0	
Semana 14	29%	78%	p≤0,001
Semana 24	21%	77%	p≤0,001
Semana 52	N/A ^b	66%	

^a N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis para cada desfecho pode variar por intervalo de tempo.

^b Estes resultados não são relatados pois todos os pacientes receberam **SIMPONI® IV + MTX** após a Semana 24 devido ao desenho do estudo.

Número de articulações edemaciadas: o número de articulações edemaciadas (0-66) foi contado.

Número de articulações doloridas: o número de articulações doloridas (0-68) foi contado.

Avaliação da dor pelo paciente: foi solicitado aos pacientes que avaliassem a dor média durante a semana anterior em uma VAS. A escala variou de 0 (sem dor) a 10 (pior dor possível) cm.

Avaliação global da atividade da doença pelo paciente: os pacientes avaliaram a atividade da doença em uma VAS de avaliação global da atividade da doença. A escala variou de 0 (muito bem) a 10 (muito ruim) cm.

Avaliação global da atividade da doença pelo médico: os médicos avaliaram a atividade da doença em uma VAS de avaliação global da atividade da doença. A escala variou de 0 (sem atividade da artrite) a 10 (artrite extremamente ativa) cm.

HAQ: Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação da Saúde avalia o grau de dificuldade em 8 áreas funcionais (vestir-se, levantar-se, comer, andar, higiene, alcançar, pegar e atividades da vida diária). A melhora nas pontuações de HAQ (intervalo de 0-3) foi calculada de forma que valores positivos indicassem melhora (isto é, menos incapacidade) e valores negativos indicassem piora.

PCR: (Intervalo normal de 0,0-0,60 mg/dL).

Resposta Radiográfica

No estudo GO-FURTHER em AR, o dano estrutural da articulação (erosão e estreitamento do espaço articular – JSN) foi avaliado radiograficamente e expresso como uma mudança na pontuação de Sharp modificada por van der Heijde (vdH-S), na Semana 24, em relação ao valor basal. O grupo de tratamento com **SIMPONI® IV + MTX** inibiu significativamente a progressão do dano estrutural em comparação ao grupo placebo IV + MTX, de acordo com a avaliação da pontuação total de vdH-S, conforme apresentado na Tabela 3. A inibição da progressão radiográfica continuou a ser observada na Semana 52 nos pacientes recebendo **SIMPONI® IV + MTX**.

Tabela 3: Alteração radiográfica nas Semanas 24 e 52 em relação ao valor basal		
	Placebo IV + MTX (N=197)^a	SIMPONI[®] IV + MTX (N=395)^a
	Média (DP)	Média (DP)
Pontuação Total de vdH-S		
Valor basal	50,3 (± 59,8)	47,6 (± 54,6)
Variação do valor basal na Semana 24	1,1 (± 3,2)	0,03 (± 1,9)*
Variação do valor basal na Semana 52	1,2 (± 4,0) ^b	0,13 (± 3,1)
Pontuação de Erosão		
Valor basal	25,6 (± 32,3)	23,9 (± 29,0)
Variação do valor basal na Semana 24	0,5 (± 2,1)	-0,1 (± 1,1)*
Variação do valor basal na Semana 52	0,4 (± 2,4) ^b	-0,2 (± 1,8)
Pontuação de JSN		
Valor basal	24,6 (± 29,5)	23,7 (± 28,3)
Variação do valor basal na Semana 24	0,6 (± 1,7)	0,1 (± 1,3)*
Variação do valor basal na Semana 52	0,8 (± 2,2) ^b	0,3 (± 2,0)

^a N reflete os pacientes randomizados.

^b Estes resultados são baseados em pacientes que receberam SIMPONI[®] IV+ MTX por pelo menos 6 meses.

^c JSN = estreitamento do espaço articular

* p≤0,002.

Na Semana 24, uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo SIMPONI[®] IV + MTX (71%) não apresentou progressão do dano estrutural (variação na pontuação total de vdH-S ≤ 0), em comparação com 57% dos pacientes no grupo placebo IV + MTX (Tabela 4).

Tabela 4: Número de pacientes com variação ≤ 0 na pontuação total de vdH-S em relação ao valor basal (Semanas 24 e 52)			
	Placebo IV + MTX (N=197)	SIMPONI[®] IV + MTX (N=395)	Valor de p
Pacientes com variação ≤ 0	113 (57%)	279 (71%)	0,001

Tabela 4: Número de pacientes com variação ≤ 0 na pontuação total de vdH-S em relação ao valor basal (Semanas 24 e 52)			
	Placebo IV + MTX (N=197)	SIMPONI® IV + MTX (N=395)	Valor de p
na pontuação total de vdH-S em relação ao valor basal na Semana 24			
Pacientes com variação ≤ 0 na pontuação total de vdH-S em relação ao valor basal na Semana 52	117 (59%) ^a	278 (70%)	

^a Estes resultados são baseados nos pacientes que receberam **SIMPONI® IV + MTX** por pelo menos seis meses. Os valores são número (%).

Melhora na Função Física e Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

No estudo GO-FURTHER, a função física e a qualidade de vida relacionada à saúde foram avaliadas usando o índice de incapacidade do HAQ, a pesquisa de saúde SF-36 e a escala de Avaliação Funcional de Tratamento de Doença Crônica – Fadiga (FACIT-F). Os pacientes tratados com **SIMPONI® IV + MTX** mostraram melhoras medianas significativamente maiores no HAQ em comparação ao placebo IV + MTX na Semana 14 (mediana 0,50 versus 0,12; $p < 0,001$) e na Semana 24 (mediana 0,50 versus 0,12; $p < 0,001$). A melhora média (\pm DP) no HAQ em relação ao valor basal até a Semana 14 foi $0,50 \pm 0,58$ para o grupo **SIMPONI® IV + MTX** e $0,19 \pm 0,56$ para o grupo placebo IV + MTX. A melhora média do valor basal até a Semana 24 foi $0,53 \pm 0,64$ para o grupo **SIMPONI® IV + MTX** e $0,20 \pm 0,55$ para o grupo placebo (Tabela 5). A melhora média no HAQ foi mantida até a Semana 52. A proporção de pacientes que alcançou uma melhora clinicamente significativa $\geq 0,25$ do HAQ do valor basal até a Semana 14 foi maior no grupo **SIMPONI® IV + MTX** do que no grupo placebo IV + MTX (68% comparado com 43%; $p < 0,001$). Esta resposta foi mantida na Semana 24 (67% no grupo **SIMPONI® IV + MTX** versus 45% no grupo placebo IV + MTX; $p < 0,001$) e até a Semana 52.

Tabela 5: Melhora na função física medida pelo HAQ		
	Placebo IV + MTX (N=197)^a	SIMPONI® IV + MTX* (N=395)^a
Pontuação basal do HAQ		
Média \pm DP	1,57 \pm 0,62	1,56 \pm 0,67
Mediana	1,63	1,63
Melhora no HAQ		

Tabela 5: Melhora na função física medida pelo HAQ		
	Placebo IV + MTX (N=197)^a	SIMPONI[®] IV + MTX* (N=395)^a
Semana 14		
Média ± DP	0,19 ± 0,56	0,50 ± 0,58
Mediana	0,12	0,50
Semana 24		
Média ± DP	0,20 ± 0,55	0,53 ± 0,64
Mediana	0,12	0,50
Semana 52		
Média ± DP	N/A ^b	0,51 ± 0,65
Mediana	N/A ^b	0,38

* p<0,001 para todas as comparações; os calculos do valor de p são baseados nas comparações dos valores medianos.

^a N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis para cada desfecho pode variar por intervalo de tempo.

As melhoras nas pontuações do HAQ (intervalo de 0-3) foram calculadas de forma que os valores positivos indicassem melhora (isto é, menos incapacidade) e os valores negativos indicassem piora.

^b Estes resultados não são relatados pois todos os pacientes receberam **SIMPONI[®] IV + MTX** após a Semana 24 devido ao desenho do estudo.

No estudo GO-FURTHER, as variações medianas em relação ao valor basal em ambas as pontuações do componente físico resumido e do componente mental resumido de SF-36 foram significativamente maiores com **SIMPONI[®] IV + MTX** comparadas com os pacientes tratados com placebo IV + MTX nas Semanas 12, 16 e 24 (p<0,001 para cada componente em todos os intervalos de tempo). As melhoras nas pontuações do componente físico e do componente mental do SF-36 foram mantidas até a Semana 52.

SIMPONI[®] IV + MTX mostrou melhora mediana significativamente maior em relação ao valor basal na pontuação do componente físico resumido (PCS) do SF-36 em comparação ao placebo IV + MTX na Semana 12 (5,6 versus 2,6; p<0,001), Semana 16 (7,1 versus 1,9; p<0,001) e Semana 24 (7,4 versus 3,3; p<0,001). Na linha de base, as pontuações médias do PCS do SF-36 de 30,8 ± 6,8 no grupo **SIMPONI[®] IV + MTX** e 30,9 ± 7,3 no grupo placebo IV + MTX foram menores que o considerado normal de 50 ± 10, medido na população dos Estados Unidos. A melhora média em relação ao valor basal na pontuação do PCS do SF-36 na Semana 12 foi maior no grupo **SIMPONI[®] IV + MTX** do que no grupo placebo IV + MTX (5,9 ± 7,7 versus 3,2 ± 7,4, respectivamente). A melhora média na pontuação do PCS do SF-36 foi mantida até as Semanas 16, 24 e 52.

SIMPONI[®] IV + MTX mostrou melhora mediana significativamente maior na pontuação do componente mental resumido (MCS) do SF-36 em relação ao valor basal, em comparação com o placebo IV + MTX na Semana 12 (4,3 versus 0,6; p<0,001), Semana 16 (6,4 versus 1,9; p<0,001) e Semana 24 (6,4 versus 1,1; p<0,001). A variação média em relação ao valor basal na pontuação do MCS do SF-36 na Semana 12 foi maior no grupo

SIMPONI[®] IV + MTX do que no grupo placebo IV + MTX ($4,9 \pm 10,3$ versus $1,5 \pm 9,9$, respectivamente). A melhora média na pontuação do MCS do SF-36 foi mantida até as Semanas 16, 24 e 52.

Além disso, as oito escalas do SF-36 que abrangem as pontuações do PCS e MCS mostraram melhoras medianas maiores nas Semanas 12, 16 e 24 para o grupo **SIMPONI**[®] IV + MTX em comparação com o grupo placebo IV + MTX ($p < 0,001$ para todas as semanas e todas as escalas). Em comparação com a Semana 24, as melhoras em cada uma das oito escalas do SF-36 foram mantidas na Semana 52.

Os pacientes tratados com **SIMPONI**[®] IV + MTX apresentaram melhora mediana clinicamente significativa de fadiga, mensurada pela FACIT-F. A variação mediana em relação ao valor basal na pontuação da FACIT-F foi significativamente maior no grupo **SIMPONI**[®] IV + MTX em comparação com o grupo placebo IV + MTX na Semana 16 (7,0 versus 2,0; $p < 0,001$) e na Semana 24 (8,0 versus 2,0; $p < 0,001$). As melhoras na FACIT-F observadas na Semana 24 foram mantidas na Semana 52. A variação mediana nas pontuações da FACIT-F em relação ao valor basal até as Semanas 16 e 24 foi ≥ 4 pontos no grupo **SIMPONI**[®] IV + MTX, indicando melhora clinicamente significativa da fadiga. A variação média nas pontuações da FACIT-F em relação ao valor basal foi maior no grupo **SIMPONI**[®] IV + MTX do que no grupo placebo IV + MTX na Semana 16 ($7,54 \pm 10,546$ versus $2,16 \pm 9,700$, respectivamente). A melhora média na pontuação da FACIT-F foi mantida até a Semana 24 no grupo **SIMPONI**[®] IV + MTX quando comparada ao placebo ($7,96 \pm 10,793$ versus $2,54 \pm 10,219$, respectivamente; $p < 0,001$). Além disso, a proporção de pacientes que alcançaram melhora clinicamente significativa (≥ 4 pontos) para a FACIT-F na Semana 24 foi mantida na Semana 52.

Economia da Saúde

Os dados da economia da saúde na utilização dos recursos de assistência médica, tempo de trabalho perdido pelos pacientes e cuidadores, empregabilidade e produtividade do paciente no trabalho, escola ou em casa, foram coletados através de questionários na linha de base e, posteriormente, a cada 8 semanas. Os pacientes deveriam indicar quanto sua doença afetou a sua produtividade nas 4 semanas anteriores usando uma escala VAS de 0 a 10 cm (“não afetou de modo algum” até “afetou muito”). Apenas aquelas avaliações em que foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre **SIMPONI**[®] IV + MTX e placebo IV + MTX são apresentadas a seguir.

A variação mediana na escala VAS do estado de saúde (EQ VAS) em relação ao valor basal foi significativamente maior no grupo **SIMPONI**[®] IV + MTX do que no grupo placebo IV + MTX nas Semanas 16 e 24. Na Semana 24, a melhora mediana na escala EQ VAS em relação ao valor basal foi 20,00 no grupo **SIMPONI**[®] IV + MTX comparada a 6,00 no grupo placebo IV + MTX ($p < 0,001$) e excedeu o limiar de alteração clinicamente significativa definido como $\frac{1}{2}$ desvio padrão do valor basal ($24,86/2 = 12,5$).

A redução mediana no impacto auto-relatado da doença na produtividade foi significativamente maior no grupo **SIMPONI**[®] IV + MTX em comparação com o grupo placebo IV + MTX na Semana 24 (-2,9 versus -0,5; $p < 0,001$). A redução média \pm DP do impacto auto-relatado da doença na produtividade no grupo **SIMPONI**[®] IV + MTX e no grupo placebo IV + MTX foi $-2,78 \pm 2,92$ versus $-1,03 \pm 2,96$, respectivamente ($p < 0,001$) na Semana 24.

Imunogenicidade

Após a administração IV de **SIMPONI**[®] em combinação com MTX em pacientes com AR, foram detectados anticorpos para golimumabe em 4,2% (39/922) dos pacientes tratados com golimumabe por aproximadamente 1 ano. Todos os pacientes que foram positivos para anticorpos para golimumabe apresentavam anticorpos neutralizantes “in vitro”.

O pequeno número de pacientes positivos para anticorpos para **SIMPONI**[®] limita a capacidade de tirar conclusões definitivas referentes à relação entre os anticorpos para golimumabe e as medições de eficácia clínica ou segurança.

Os dados refletem a porcentagem de pacientes para os quais os resultados dos testes foram considerados positivos para anticorpos para **SIMPONI**[®] em um teste por ELISA, e são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do teste. Adicionalmente, a incidência observada da positividade de anticorpo em um teste pode ser influenciada por inúmeros fatores, incluindo manuseio da amostra, tempo da coleta da amostra, medicações concomitantes e doença subjacente. Por essas razões, comparação da incidência de anticorpos para **SIMPONI**[®] com a incidência de anticorpos para outros produtos pode levar a erros.

Referências bibliográficas:

Weinblatt ME, Bingham CO, Mendelsohn AM, et al. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, an Anti-TNF α Monoclonal Antibody, Administered Intravenously, in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy. *Annals of Rheumatic Diseases* 2012; 72(3): 381–9. [doi:10.1136/annrheumdis-2012-201411].

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano que forma complexos de alta afinidade e estabilidade, com ambas as formas bioativas solúveis e transmembranas do fator de necrose tumoral humano (TNF), que impede a ligação do TNF a seus receptores. Não foi observada ligação a outros ligantes da superfamília de TNF; em particular, o golimumabe não se liga nem neutraliza linfotóxina humana. O TNF-alfa é sintetizado, principalmente, por monócitos ativados, macrófagos e células-T como uma proteína transmembrana que se autoassocia para formar o homotrímero bioativo e é rapidamente liberado da superfície celular por proteólise. A ligação do TNF a outros receptores p55 ou p75 de TNF leva ao agrupamento dos domínios citoplasmáticos do receptor e inicia a sinalização. O TNF foi identificado como uma citocina sentinela chave que é produzida em resposta a vários estímulos e, subsequentemente, promove a resposta inflamatória através da rota de apoptose dependente de caspase e dos fatores de transcrição fator nuclear (NF)-kappaB e proteína de ativação-1 (AP-1). O TNF também modula a resposta imunológica através do seu papel na organização das células imunológicas nos centros germinativos.

Uma expressão elevada de TNF foi associada a doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide (AR) e espondiloartrites, como artrite psoriásica (AP) e espondilite anquilosante (EA), e é um importante mediador da inflamação articular e do dano estrutural, que são característicos dessas doenças.

Efeitos farmacodinâmicos pré-clínicos

A ligação do TNF humano pelo golimumabe demonstrou neutralizar a expressão na superfície celular induzida por TNF das moléculas de adesão seletina-E, molécula de adesão celular vascular (VCAM)-1 e molécula de adesão intercelular (ICAM)-1 pelas células endoteliais humanas. A secreção induzida por TNF de interleucina (IL)-6, IL-8 e fator estimulante de colônia de granulócito e macrófago (GM-CSF) por células endoteliais humanas também foi inibida pelo golimumabe. De forma semelhante a outros anticorpos humanos IgG1, o golimumabe é capaz de se ligar a receptores Fc e ativar o complemento. Entretanto, não foi observada lise celular mediada por golimumabe com monócitos humanos estimulados por lipopolissacarídeo (LPS) pela adição de complemento e células efetoras. Adicionalmente, não foi detectada apoptose induzida por golimumabe com células mononucleares humanas do sangue periférico estimuladas por LPS. O efeito de golimumabe “in vivo” foi testado em um modelo humano de TNF de camundongo transgênico de artrite experimental. O tratamento com golimumabe produziu um atraso estatisticamente significativo no início dos sintomas clínicos comparado com camundongos não tratados, assim como uma redução significativa na patologia articular.

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Não foram conduzidos estudos de golimumabe em longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico ou seus efeitos na fertilidade. Um estudo de fertilidade conduzido em camundongos usando o anticorpo anti-TNFalfa análogo de camundongo não mostrou comprometimento da fertilidade. Estudos de mutagenicidade não foram conduzidos com o golimumabe.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após uma administração IV única de 2 mg/kg de **SIMPONI**[®] foi observada uma $C_{máx}$ média de $44,4 \pm 11,3$ mcg/mL em pacientes com AR.

Distribuição

Após uma administração IV única, o volume médio de distribuição foi estimado em 115 ± 19 mL/kg em indivíduos saudáveis, e 151 ± 61 mL/kg em pacientes com AR. O volume de distribuição de **SIMPONI**[®] indica que a sua distribuição ocorre, principalmente, no sistema circulatório, com distribuição extravascular limitada.

Metabolismo

A via metabólica exata de **SIMPONI**[®] é desconhecida.

Eliminação

Após uma administração IV única, a depuração sistêmica de **SIMPONI**[®] foi estimada em $6,9 \pm 2,0$ mL/dia/kg em indivíduos saudáveis e $7,6 \pm 2,0$ mL/dia/kg em pacientes com AR.

A meia-vida terminal foi estimada em 12 ± 3 dias em indivíduos saudáveis.

Após a administração IV, nenhum efeito apreciável do metotrexato foi observado sobre a depuração de **SIMPONI**[®].

O nível de proteína C-reativa não mostrou efeito na depuração de **SIMPONI**[®] após a administração IV de 2 mg/kg de **SIMPONI**[®] nas Semanas 0, 4 e, posteriormente, a cada 8 semanas.

Os pacientes que desenvolveram anticorpos anti-**SIMPONI**[®] após a administração IV apresentavam, em geral, concentrações séricas mínimas baixas de **SIMPONI**[®] no estado de equilíbrio.

Linearidade de dose

Após a administração de uma dose IV única em pacientes com AR, **SIMPONI**[®] exibiu farmacocinética aproximadamente proporcional a um intervalo de dose de 0,1 a 10,0 mg/kg.

Dose única versus doses múltiplas

Os perfis de concentração sérica-tempo de **SIMPONI**[®] foram, em geral, previsíveis após administrações intravenosas únicas ou múltiplas.

Quando 2 mg/kg de **SIMPONI**[®] foram administrados por via intravenosa em pacientes com AR nas Semanas 0, 4 e, posteriormente, a cada 8 semanas, as concentrações séricas alcançaram o estado de equilíbrio na Semana 12. Em pacientes em tratamento concomitante com metotrexato, o tratamento com 2 mg/kg de **SIMPONI**[®] IV a cada 8 semanas resultou em concentração sérica média no estado de equilíbrio de aproximadamente $0,4 \pm 0,4$ mcg/mL em pacientes com AR ativa apesar do tratamento com metotrexato.

Efeito do peso na farmacocinética

Após a administração IV, os pacientes com peso corporal maior mostraram tendência para ter concentrações séricas maiores do golimumabe do que os pacientes com peso menor quando o golimumabe foi administrado com base em mg/kg (peso corporal). No entanto, com base na análise da farmacocinética da população, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na exposição ao golimumabe após a administração IV de 2 mg/kg de golimumabe em pacientes, em um intervalo de diferentes pesos corporais.

Populações especiais

Não foram observadas diferenças relacionadas ao sexo na farmacocinética de **SIMPONI**[®] após a correção para os pesos corporais dos pacientes.

Os parâmetros farmacocinéticos de **SIMPONI**[®] não foram influenciados pela idade em pacientes adultos. Pacientes com idade ≥ 65 anos tiveram depuração aparente de **SIMPONI**[®] semelhante a dos pacientes com idade < 65 anos.

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas relacionadas com a etnia entre caucasianos e asiáticos.

Não há dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com comprometimento da função renal ou hepática.

CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções

Houve relatos de infecções bacterianas (incluindo septicemia e pneumonia), micobacterianas (tuberculose), fúngicas invasivas e oportunistas, incluindo mortes, em pacientes recebendo agentes bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI**[®]. Pacientes têm apresentado frequentemente reações disseminadas ao invés de localizadas. Algumas dessas infecções graves ocorreram em pacientes recebendo terapia imunossupressora concomitante que, além de sua doença subjacente, podia predispor-los às infecções. No caso de pacientes que residiram em regiões em que infecções fúngicas invasivas, como histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose, são endêmicas (ou viajaram para essas regiões), os benefícios e os riscos do tratamento com **SIMPONI**[®] devem ser cuidadosamente considerados, antes de iniciar a terapia com **SIMPONI**[®]. Em pacientes de risco tratados com **SIMPONI**[®] deve-se suspeitar de uma infecção fúngica invasiva em caso do paciente se apresentar com uma doença sistêmica grave. Testes de antígenos e de anticorpos podem acusar resultado negativo em alguns pacientes com infecção ativa. Terapia antifúngica empírica apropriada deve ser considerada enquanto uma investigação diagnóstica for realizada. A decisão de administrar a terapia antifúngica empírica deve ser feita, se possível, em consulta com um médico com experiência no diagnóstico e tratamento de infecções fúngicas invasivas e deve ser levado em conta o risco de infecção fúngica grave e os riscos de terapia antifúngica. **SIMPONI**[®] não deve ser administrado a pacientes com infecção ativa e clinicamente importante. Recomenda-se cautela ao considerar o uso de **SIMPONI**[®] em pacientes com uma infecção crônica ou histórico de infecção recorrente. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição a fatores de risco potenciais para infecção, quando apropriado.

- Tuberculose

Os pacientes devem ser avaliados quanto a fatores de risco para tuberculose (incluindo contato próximo com uma pessoa com tuberculose ativa) e testados quanto à tuberculose latente antes do tratamento com **SIMPONI**[®]. O tratamento da infecção de tuberculose latente deve ser iniciado antes da terapia com **SIMPONI**[®].

O tratamento contra tuberculose deve ser considerado antes de iniciar a administração de **SIMPONI**[®] em pacientes com histórico de tuberculose latente ou ativa, em que o tratamento adequado não pode ser confirmado.

Os testes para tuberculose latente podem gerar resultados falso-negativos, especialmente em pacientes imunocomprometidos ou gravemente doentes. Antes de iniciar a administração de **SIMPONI**[®], o tratamento para tuberculose latente deve ser considerado em pacientes que têm fatores de risco significantes para tuberculose, apesar do teste negativo para tuberculose latente. A decisão de iniciar o tratamento contra tuberculose nesses pacientes só deve ser tomada após consulta com um médico com experiência no tratamento de tuberculose e levando em conta tanto o risco da infecção de tuberculose latente quanto da terapia contra tuberculose.

Em pacientes que receberam **SIMPONI**[®], a tuberculose frequentemente foi detectada como doença disseminada ou extrapulmonar. Ocorreram casos de tuberculose ativa em pacientes tratados com **SIMPONI**[®] durante e após o tratamento para tuberculose latente. Os pacientes recebendo **SIMPONI**[®] devem ser monitorados rigorosamente quanto aos sinais e sintomas de tuberculose ativa, incluindo pacientes que apresentaram resultado de teste negativo para tuberculose latente, pacientes que estão em tratamento para tuberculose latente, ou pacientes que foram previamente tratados para infecção de tuberculose.

Malignidades

Não é conhecido o papel potencial da terapia bloqueadora de TNF no desenvolvimento de malignidades. Deve se tomar cuidado ao considerar a terapia bloqueadora de TNF para pacientes com histórico de malignidade, ou quando se considera a continuação do tratamento em pacientes que desenvolvem malignidade.

- Malignidade Pediátrica

Após a comercialização, foram descritos casos de malignidades, alguns deles fatais, entre crianças, adolescentes e adultos jovens (até 22 anos de idade) que receberam agentes bloqueadores do TNF (início do tratamento com idade ≤ 18 anos) para tratar artrite idiopática juvenil, doença de Crohn ou outras condições. Aproximadamente a metade dos relatos foi de linfomas. Os outros casos representaram uma variedade de diferentes malignidades e incluíram aquelas que geralmente não são observadas em crianças e adolescentes. A maioria desses pacientes estava recebendo concomitantemente medicamentos imunossupressores, tais como metotrexato, azatioprina ou 6-mercaptopurina. O papel dos bloqueadores do TNF no desenvolvimento de malignidades em crianças e adolescentes ainda não está claro.

- Linfoma

Nas porções controladas de estudos clínicos de todos os agentes bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI**[®], mais casos de linfoma foram observados entre os pacientes recebendo tratamento com anti-TNF em comparação aos pacientes do grupo controle. Durante os estudos clínicos Fase 2 e 3 de **SIMPONI**[®] em AR, AP e EA, a incidência de linfoma em pacientes tratados com **SIMPONI**[®] foi maior do que a esperada na população em geral. Pacientes com artrite reumatoide e outras doenças inflamatórias crônicas, especialmente aqueles com doença altamente ativa e/ou exposição crônica a terapias imunossupressoras, podem estar sob risco maior (até várias vezes) do que a população em geral para o desenvolvimento de linfoma, mesmo na ausência de terapia bloqueadora de TNF.

Foram relatados casos raros de linfoma hepatoesplênico de células T em pacientes tratados com outros agentes bloqueadores de TNF. Este raro tipo de linfoma de células T possui uma evolução muito agressiva e é frequentemente fatal. Quase todos esses casos ocorreram em pacientes com doença de Crohn ou colite ulcerativa. A maioria dos casos ocorreu em adolescentes e jovens adultos do sexo masculino. Quase todos esses pacientes receberam tratamento com azatioprina ou 6-mercaptopurina concomitante a um bloqueador de TNF no momento ou antes do diagnóstico. O risco potencial com a combinação de azatioprina ou 6-mercaptopurina e **SIMPONI**[®] deve ser cuidadosamente considerado. Um risco de desenvolvimento de linfoma hepatoesplênico de células T em pacientes tratados com bloqueadores de TNF não pode ser excluído.

- Leucemia

Foram relatados casos de leucemia aguda e crônica com o uso de bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI**[®], no tratamento da artrite reumatoide e outras indicações. Mesmo na ausência de tratamento com bloqueador de TNF, os pacientes com artrite reumatoide podem estar sob risco maior (aproximadamente 2 vezes) em comparação com a população em geral, para desenvolvimento de leucemia.

- Malignidades com exceção do linfoma

Nas porções controladas dos estudos clínicos Fase 2 e Fase 3 de **SIMPONI**[®] em AR, AP e colite ulcerativa, a incidência de malignidades não-lyfoma (excluindo câncer de pele não-melanoma) foi semelhante entre os grupos tratados com **SIMPONI**[®] e o grupo controle.

Em um estudo clínico exploratório que avaliou o uso de **SIMPONI**[®] em pacientes com asma persistente grave, houve mais relatos de malignidades em pacientes tratados com **SIMPONI**[®] em comparação aos pacientes do grupo controle (vide “Reações adversas”). A significância desse achado é desconhecida.

- Displasia/carcinoma de cólon

Não se sabe se o tratamento com **SIMPONI**[®] influencia o risco de desenvolver displasia ou câncer de cólon. Todos os pacientes com colite ulcerativa que apresentam risco aumentado para displasia ou carcinoma de cólon (por exemplo, pacientes com colite ulcerativa de longa data ou colangite esclerosante primária), ou que apresentam um histórico de displasia ou carcinoma de cólon devem ser avaliados para displasia em intervalos regulares antes da terapia e durante todo o curso da doença. Esta avaliação deve incluir colonoscopia e biópsias de acordo com as recomendações locais. Em pacientes com displasia recentemente diagnosticada tratados com **SIMPONI**[®]. Os riscos e os benefícios para cada paciente devem ser cuidadosamente revistos e deve-se levar em consideração se a terapia deve ser continuada.

- Cânceres de pele

Foi relatado melanoma em pacientes tratados com agentes bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI**[®]. Carcinoma de células de Merkel foram relatados em pacientes tratados com outros agentes bloqueadores de TNF (vide “Reações adversas”). Recomenda-se um exame periódico da pele para todos os pacientes, particularmente para aqueles com fatores de risco para câncer de pele.

Reativação do vírus da hepatite B

Conforme observado com o uso de outros medicamentos imunossupressores, o uso de agentes bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI**[®], foi associado com a reativação do vírus da hepatite B em pacientes portadores crônicos (ou seja, positivos para antígeno de superfície). Os pacientes devem ser submetidos a teste para infecção pelo vírus da hepatite B antes de iniciar o tratamento com imunossupressores, incluindo **SIMPONI**[®]. Para os pacientes com resultado positivo para antígeno de superfície para hepatite B, recomenda-se uma consulta com especialista no tratamento da hepatite B. Os portadores crônicos de hepatite B devem ser adequadamente avaliados e monitorados antes e durante o tratamento com **SIMPONI**[®], assim como por vários meses após a sua descontinuação.

Insuficiência cardíaca congestiva

Casos de agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e de seu aparecimento foram relatados com o uso de bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI**[®]. Alguns casos apresentaram desfechos fatais. **SIMPONI**[®] não foi estudado em pacientes com ICC e deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca. Caso se tome a decisão de administrar **SIMPONI**[®] a pacientes com insuficiência cardíaca, eles devem ser monitorados rigorosamente durante a terapia e **SIMPONI**[®] deve ser descontinuado se houver novos sintomas ou agravamento da insuficiência cardíaca.

Distúrbios desmielinizantes

O uso de agentes bloqueadores de TNF foi associado a casos de novo início ou exacerbação de sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica de distúrbios desmielinizantes do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla e distúrbios desmielinizantes periféricos, incluindo síndrome de Guillain-Barré. Os médicos devem ter cautela ao considerar o uso de bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI**[®], em pacientes com distúrbios desmielinizantes do sistema nervoso central ou periférico. A descontinuação de **SIMPONI**[®] deve ser considerada na presença destes distúrbios.

Processos autoimunes

O tratamento com bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI**[®], pode resultar na formação de anticorpos antinucleares e, raramente, no desenvolvimento de uma síndrome semelhante ao lúpus (vide “Reações adversas”). Se um paciente apresentar sintomas sugestivos de uma síndrome semelhante ao lúpus após o tratamento com **SIMPONI**[®], o tratamento deve ser descontinuado.

Administração concomitante de **SIMPONI[®] com anacinra**

Foram observadas infecções graves e neutropenia em estudos clínicos com uso concomitante de anacinra e outro agente bloqueador de TNF, etanercepte, sem benefício clínico adicional. Devido à natureza dos eventos adversos observados com essa terapia combinada, toxicidades semelhantes também podem resultar da combinação de anacinra e outros agentes bloqueadores de TNF. Portanto, a combinação de **SIMPONI**[®] e anacinra não é recomendada.

Administração concomitante de **SIMPONI[®] com abatacepte**

Nos estudos clínicos, a administração concomitante de agentes bloqueadores de TNF e abatacepte foi associada a um risco aumentado de infecções, incluindo infecções graves em comparação com a administração de agentes bloqueadores de TNF isoladamente, sem benefício clínico adicional. Devido à natureza dos eventos adversos observados com a combinação de agentes bloqueadores de TNF e a terapia com abatacepte, a combinação de **SIMPONI**[®] e abatacepte não é recomendada.

Administração concomitante de **SIMPONI[®] com outros medicamentos biológicos**

Não há informação suficiente sobre o uso concomitante de **SIMPONI**[®] com outros medicamentos biológicos usados para tratar as mesmas condições de **SIMPONI**[®]. O uso concomitante de **SIMPONI**[®] com estes medicamentos biológicos não é recomendado devido à possibilidade de aumento do risco de infecção.

Troca entre medicamentos biológicos

Ao trocar um medicamento biológico por outro, os pacientes devem continuar a ser monitorados uma vez que a sobreposição da atividade biológica pode aumentar ainda mais o risco de infecção.

Reações hematológicas

Foram relatadas pancitopenia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia em pacientes tratados com agentes bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI**[®]. Recomenda-se cautela em pacientes tratados com **SIMPONI**[®] que apresentam, ou apresentaram no passado, citopenias significativas.

Vacinas de vírus vivos/agentes terapêuticos infecciosos

Os pacientes tratados com **SIMPONI**[®] podem receber vacinas concomitantes, com exceção das vacinas de vírus vivos. Dados limitados estão disponíveis em pacientes recebendo terapia anti-TNF sobre a resposta à vacinação com vacinas de vírus vivos, ou sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas de vírus vivos. O uso de vacinas de vírus vivos pode resultar em infecções clínicas, incluindo infecções generalizadas.

Outros usos de agentes terapêuticos infecciosos, tais como bactérias vivas atenuadas (por exemplo, instilação da bexiga com BCG para o tratamento de câncer) podem resultar em infecções clínicas, incluindo infecções generalizadas. Não é recomendado que agentes terapêuticos infecciosos sejam administrados com **SIMPONI**[®].

Vacinas de vírus inativados

Os pacientes com artrite psoriásica tratados com **SIMPONI**[®] via SC em um estudo Fase 3 em AP foram capazes de desenvolver respostas imunológicas eficazes de células B para a vacina polissacarídea pneumocócica. Números semelhantes de pacientes com artrite psoriásica recebendo ou não **SIMPONI**[®] via SC tiveram, pelo menos, um aumento de 2 vezes nos títulos de anticorpos. As proporções de pacientes com resposta à vacina pneumocócica foram menores entre os pacientes tratados com **SIMPONI**[®] via SC e os pacientes do grupo controle recebendo MTX em comparação com aqueles que não receberam MTX. No geral, os dados indicam que **SIMPONI**[®] via SC não suprime a resposta imunológica humoral a essa vacina.

Reações alérgicas

- Reações de hipersensibilidade

Na experiência pós-comercialização, reações sistêmicas graves de hipersensibilidade (incluindo reação anafilática) foram relatadas após a administração de **SIMPONI**[®]. Algumas dessas reações ocorreram após a primeira administração de **SIMPONI**[®]. Se ocorrerem reação anafilática ou outras reações alérgicas graves, a administração de **SIMPONI**[®] deve ser descontinuada imediatamente e um tratamento adequado deve ser instituído.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Populações especiais

- Uso geriátrico

Não foram observadas diferenças gerais nos eventos adversos, eventos adversos graves e nas infecções graves em pacientes com 65 anos ou mais que receberam **SIMPONI**[®], em comparação com pacientes mais jovens. Uma vez que existe uma maior incidência de infecções na população idosa em geral, recomenda-se cautela ao tratar idosos.

- Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos específicos de **SIMPONI**[®] em pacientes com insuficiência hepática.

- Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos específicos de **SIMPONI**[®] em pacientes com insuficiência renal.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas.

Gravidez e lactação

Uso durante a gravidez (Categoria B)

Foi conduzido um estudo de toxicologia embriofetal, no qual macacas *cynomolgus* grávidas foram tratadas com golimumabe durante o primeiro trimestre com doses de até 50 mg/kg duas vezes por semana (mais de 500 vezes maior, em termos da relação entre dose/peso corporal, que a dose clínica proposta de 50 mg a cada 4 semanas). A média do pico de concentração sérica materna obtida neste estudo (1.576 mcg/mL) é mais de 900 vezes maior que a mediana da $C_{\text{máx}}$ no estado de equilíbrio (1,71 mcg/mL) após a administração de 50 mg a cada 4 semanas, por via subcutânea, em pacientes com AR, AP e EA. As amostras do sangue do cordão umbilical coletadas no final do segundo trimestre mostraram que os fetos foram expostos ao golimumabe durante a gestação. As concentrações séricas fetais foram iguais a aproximadamente 50% das concentrações séricas maternas. Neste estudo, a exposição ao golimumabe no útero não produziu defeitos no desenvolvimento dos fetos.

Um estudo do desenvolvimento pré-natal e pós-natal foi conduzido em macacas *cynomolgus* grávidas tratadas com golimumabe durante o segundo e o terceiro trimestres e durante a lactação. O golimumabe estava presente no soro do neonato a partir do nascimento e por até seis meses após o parto. A média do pico de concentração sérica materna obtida neste estudo (1.482 mcg/mL) é mais de 860 vezes maior que a mediana da $C_{\text{máx}}$ no estado de equilíbrio (1,71 mcg/mL) após a administração subcutânea de 50 mg a cada 4 semanas em pacientes com AR, AP e EA. A exposição ao golimumabe durante a gestação e durante o período pós-natal não causou defeitos de

desenvolvimento nos bebês. No entanto, os estudos de reprodução e de desenvolvimento em animais nem sempre são preditivos da resposta em seres humanos.

O golimumabe atravessa a placenta. Após o tratamento com outro anticorpo monoclonal bloqueador de TNF durante a gravidez, o anticorpo foi detectado por até 6 meses no soro de bebês nascidos de pacientes tratadas. Consequentemente, estes bebês podem estar sob risco aumentado de infecção. A administração de vacinas vivas em bebês expostos ao golimumabe no útero não é recomendada durante os 6 meses posteriores à última injeção de golimumabe administrada na gestante (vide “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”).

Não se sabe se **SIMPONI**[®] pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de reprodução. **SIMPONI**[®] só deve ser administrado em gestantes se for claramente necessário.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a lactação

No estudo do desenvolvimento pré-natal e pós-natal em macacas *cynomolgus*, no qual o golimumabe foi administrado durante a gravidez e a lactação, golimumabe foi detectado no leite materno em concentrações que eram aproximadamente 350 vezes menores que as concentrações séricas maternas. Não se sabe se golimumabe é excretado no leite materno humano ou absorvido sistemicamente após a ingestão. Uma vez que muitos medicamentos e as imunoglobulinas são excretados no leite humano, e devido ao potencial de **SIMPONI**[®] para causar reações adversas em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou descontinuar o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa específicos para **SIMPONI**[®].

Uso concomitante de **SIMPONI[®] com outros medicamentos biológicos**

A combinação de **SIMPONI**[®] com outros medicamentos biológicos usados para tratar as mesmas condições de **SIMPONI**[®], incluindo anacinra e abatacepte, não é recomendada (vide “Advertências e precauções”).

Vacinas de vírus vivos/agentes infecciosos terapêuticos

Vacinas de vírus vivos não devem ser administradas concomitantemente a **SIMPONI**[®] (vide “Advertências e precauções”).

Agentes infecciosos terapêuticos não devem ser administrados concomitantemente a **SIMPONI**[®] (vide “Advertências e precauções”).

metotrexato

Não foi observado efeito significativo de metotrexato na depuração de **SIMPONI**[®] administrado por via intravenosa.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Manter o frasco-ampola na embalagem original até o momento do uso. Proteger da luz. Não congelar. Não agitar.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter a solução diluída em temperatura ambiente e protegida da luz por até 6 horas a partir da preparação.

Aspecto físico

SIMPONI[®] é uma solução incolor a levemente amarelada. A solução pode apresentar poucas partículas translúcidas finas, já que golimumabe é uma proteína.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso, manuseio e descarte

Realizar o procedimento em condições assépticas.

1. Calcule a dose e o número de frascos-ampola de **SIMPONI**[®] necessários, baseado no peso do paciente. Cada frasco-ampola de 4 mL de **SIMPONI**[®] contém 50 mg de golimumabe.
2. Verifique se a solução é incolor a levemente amarelada. A solução pode apresentar poucas partículas translúcidas finas, já que golimumabe é uma proteína. Não use se partículas opacas, descoloração ou outras partículas estranhas estiverem presentes. **NÃO** é recomendado retornar o frasco-ampola de **SIMPONI**[®] para o refrigerador, pois isso pode afetar a qualidade do produto. Não retire o frasco-ampola do refrigerador se o produto não for administrado.
3. Dilua o volume total da dose da solução de **SIMPONI**[®] para 100 mL com solução de cloreto de sódio 0,9% (p/v) para infusão. Esse procedimento pode ser realizado retirando-se um volume da solução de cloreto de sódio 0,9% (p/v) do frasco de vidro ou bolsa de infusão de 100 mL igual ao volume de **SIMPONI**[®] e descarte a solução retirada. Alternativamente, **SIMPONI** pode ser diluído usando o mesmo método descrito acima mas com solução de cloreto de sódio 0,45% (p/v) para infusão.

4. Lentamente, adicione o volume total de **SIMPONI**[®] para o frasco ou bolsa de infusão de 100 mL. Misture cuidadosamente.
5. Visualmente inspecione, antes da administração, os medicamentos parenterais para verificar a presença de material particulado ou descoloração. Não use o medicamento se partículas opacas visíveis, descoloração ou partículas estranhas forem observadas.
6. Realize a infusão da solução diluída durante um período de 30 ± 10 minutos. A infusão da solução diluída deve ser realizada em até 6 horas após a preparação.
7. Use apenas um equipo para infusão com um filtro em linha, estéril, não-pirogênico, de baixa ligação de proteína (tamanho de poro de 0,22 μ m ou menor). Não armazene qualquer porção da solução de infusão que não foi utilizada para reuso.
8. Não foram conduzidos estudos de compatibilidade física e bioquímica para avaliar a coadministração de **SIMPONI**[®] com outros agentes. Não realize a infusão de **SIMPONI**[®] concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros agentes.
9. Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com os requisitos locais.

Posologia

SIMPONI[®] é administrado em pacientes adultos com artrite reumatoide por infusão intravenosa.

2 mg/kg de **SIMPONI**[®] devem ser administrados através de uma infusão intravenosa de 30 minutos nas Semanas 0 e 4 e, posteriormente, a cada 8 semanas.

Não existem dados clínicos disponíveis para suportar a troca entre formulações de **SIMPONI**[®] por via subcutânea (SC) e intravenosa (IV).

A infusão intravenosa de **SIMPONI**[®] deve ser administrado sob orientação e supervisão de um médico ou profissional de saúde.

A infusão intravenosa de **SIMPONI**[®] deve ser realizada por profissionais qualificados e treinados para detectar quaisquer problemas relacionadas à infusão.

Caso o paciente não compareça para realizar a administração da dose de **SIMPONI**[®] IV na data pré-determinada, uma nova consulta deve ser agendada o mais breve possível. Após a administração da dose perdida, o paciente deve retomar o intervalo de dose recomendado mantendo o esquema posológico recomendado.

Populações especiais

- Uso pediátrico (menores de 18 anos)

A segurança e eficácia de **SIMPONI**[®] não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com menos de 18 anos; portanto, nenhuma recomendação de dose pode ser feita (vide “Propriedades farmacodinâmicas”).

- Uso geriátrico (65 anos de idade e acima)

Não é necessário ajuste na dose para pacientes idosos (vide “Advertências e precauções”).

REAÇÕES ADVERSAS

Nesta seção são apresentados os eventos adversos. As reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados com o uso de golimumabe com base na avaliação global das informações dos eventos adversos disponíveis. Uma relação causal com golimumabe não pode ser confiavelmente estabelecida em casos individuais. Além disso, pelo fato dos ensaios clínicos serem conduzidos sob condições muito variáveis, taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas nos ensaios clínicos de um outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Os dados de segurança dos estudos clínicos Fases 2 e 3 estão disponíveis para 5.717 pacientes tratados com golimumabe, incluindo 3.090 com artrite reumatoide (estudos C0524T02, C0524T05, C0524T06, C0524T11, C0524T12, C0524T28 e CNT0148ART3001), 394 com artrite psoriásica (estudo C0524T08), 564 com espondilite anquilosante, 1.245 com colite ulcerativa, 231 com asma persistente grave e 193 com espondiloartrite axial não radiográfica (nr-Axial SpA). As reações adversas ao medicamento, observadas com golimumabe, estão resumidas na Tabela 6.

Em geral, o perfil de segurança global foi semelhante para pacientes recebendo golimumabe pelas vias de administração subcutânea (SC) ou intravenosa (IV).

As reações adversas ao medicamento, nas classes de sistema/órgão, estão listadas de acordo com a frequência, usando a seguinte convenção: Muito comum ($\geq 1/10$); Comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 6: Resumo de reações adversas a golimumabe em estudos clínicos	
Infecções e infestações	
Muito comum	Infecção do trato respiratório superior (nasofaringite, faringite, laringite e rinite)
Comum	Infecções bacterianas (tais como celulite), infecção do trato respiratório inferior (pneumonia), infecções virais (tais como gripe e herpes), bronquite, sinusite e infecções fúngicas superficiais, abscesso
Incomum	Septicemia incluindo choque séptico, pielonefrite
Rara	Histoplasmose, coccidioidomicose, tuberculose, infecções oportunistas (infecções fúngicas invasivas, bacterianas, micobacterianas atípicas e protozoários), reativação de hepatite B, pneumocistose, artrite bacteriana, bursite infecciosa
Neoplasias benignas e malignas	
Rara	Linfoma, leucemia
Desconhecida	Malignidade pediátrica*
Exames laboratoriais	
Comum	Aumento na alanina aminotransferase, aumento na aspartato aminotransferase

Tabela 6: Resumo de reações adversas a golimumabe em estudos clínicos	
Incomum	Diminuição na contagem de neutrófilos
Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Comum	Anemia
Incomum	Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia
Distúrbios do sistema imunológico	
Comum	Positividade de autoanticorpos, reações alérgicas não-graves
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum	Tontura, parestesia
Rara	Distúrbios desmielinizantes (central e periférico)
Distúrbios cardíacos	
Rara	Insuficiência cardíaca congestiva (novo início ou piora)
Distúrbios vasculares	
Comum	Hipertensão
Rara	Vasculite (sistêmica)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Incomum	Doença intersticial pulmonar
Distúrbios gastrintestinais	
Incomum	Constipação
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Comum	Erupção cutânea, alopecia
Incomum	Psoríase: paradoxal, palmar/plantar e pustular
Rara	Vasculite (cutânea)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Rara	Síndrome semelhante ao lúpus
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Comum	Pirexia, reação no local da aplicação (eritema no local da aplicação, urticária, induração, dor, hematoma, prurido, irritação, parestesia)

(*) Observada com outros bloqueadores do TNF, mas não observada nos estudos clínicos com golimumabe.

Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas relatadas em estudos clínicos de Fase 2 e 3 administrado pela via subcutânea, exceto pelas “Reações infusionais”, as quais incluem dados da via subcutânea e intravenosa. Nesta seção, a duração mediana de acompanhamento (aproximadamente 4 anos) é geralmente apresentada por todas as utilizações de golimumabe. Onde a utilização de golimumabe é descrita por dose, a duração mediana de acompanhamento varia (aproximadamente 2 anos para 50 mg de dose, aproximadamente 3 anos para a dose de 100 mg) como os pacientes podem ter mudado entre as doses.

Infecções (vide “Advertências e precauções”)

No período monitorado dos estudos pivotais, infecção do trato respiratório superior foi a reação adversa mais comum relatada em 12,6% dos pacientes tratados com golimumabe (incidência por paciente-ano: 0,61; IC 95%: 0,55 - 0,67) em comparação com 11% dos pacientes do grupo controle (incidência por paciente-ano: 0,55; IC 95%: 0,46 - 0,64). Em porções controladas e não controladas dos estudos com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 4 anos, a incidência por paciente-ano de infecções do trato respiratório superior foi de 0,35 eventos; IC 95%: 0,34 - 0,36, para os pacientes tratados com golimumabe.

No período monitorado dos estudos pivotais, foram observadas infecções em 23% dos pacientes tratados com golimumabe (incidência por paciente-ano: 1,32; IC 95%: 1,23 - 1,41) em comparação com 20,2% dos pacientes do grupo controle (incidência por paciente-ano: 1,22; IC 95%: 1,09 - 1,36). Em porções controladas e não controladas dos estudos com um acompanhamento médio de aproximadamente 4 anos, a incidência de infecções por paciente-ano foi de 0,81 eventos; IC 95%: 0,79 - 0,83, para os pacientes tratados com golimumabe.

As infecções graves observadas em pacientes tratados com golimumabe incluíram septicemia, pneumonia, celulite, abscesso, infecções oportunistas e tuberculose. No período controlado de AR, AP, colite ulcerativa, EA e estudos de espondiloartrite axial não radiográfica, foram observadas infecções graves em 1,2% dos pacientes tratados com golimumabe e 1,2% dos pacientes tratados com placebo. A incidência de infecções graves por paciente-ano de acompanhamento no período controlado de AR, AP, colite ulcerativa, EA e estudos de espondiloartrite axial não radiográfica foi de 0,07; IC 95%: 0,05 - 0,11 para o grupo golimumabe 100 mg, 0,03; IC 95%: 0,01, 0,07 para o grupo de 50 mg de golimumabe e 0,04; IC 95%: 0,02, 0,06 para o grupo placebo. No período controlado dos estudos de colite ulcerativa de indução de golimumabe, foram observadas infecções graves em 0,8% dos pacientes tratados com golimumabe em comparação com 1,5% dos pacientes tratados com placebo. Nas porções controladas e não controladas dos estudos pivotais, com uma mediana de acompanhamento de até 3 anos, houve uma maior incidência de infecções graves, incluindo infecções oportunistas e TB, em pacientes que receberam golimumabe 100 mg em comparação com pacientes que receberam golimumabe 50 mg. A incidência por paciente-ano de todas as infecções graves foi de 0,04; IC 95%: 0,04, 0,05, em pacientes que receberam 100 mg de golimumabe e 0,03; IC 95%: 0,02, 0,03, em pacientes que receberam golimumabe 50 mg. Estes resultados podem ser confundidos com os desenhos dos estudos pivotais e diferentes durações de acompanhamento em todos os grupos de tratamento.

Malignidades (vide “Advertências e precauções”)

- Linfoma

A incidência de linfoma em pacientes tratados com golimumabe durante os estudos pivotais foi superior à esperada na população em geral. Nas porções controladas e não controladas destes estudos com uma mediana de acompanhamento de até 3 anos, uma maior incidência de linfoma foi observada em pacientes que receberam 100 mg golimumabe em comparação com pacientes que receberam golimumabe 50 mg. Estes resultados podem ser confundidos pelo pequeno número de eventos, desenhos dos estudos de Fase 3, e diferentes durações de acompanhamento em todos os grupos de tratamento. A maioria dos linfomas ocorreu no Estudo 2 de AR, que

envolveu recrutamento de pacientes previamente expostos a agentes anti-TNF que tinham maior tempo de doença e doença refratária.

- Malignidades com exceção do linfoma

Nos períodos monitorados dos estudos pivotais, a incidência de neoplasias malignas não-linfoma (excluindo o câncer de pele não-melanoma) foi similar entre o golimumabe e os grupos controle. Após aproximadamente 4 anos de acompanhamento, a incidência de neoplasias malignas exceto linfoma (excluindo o câncer de pele não-melanoma) foi semelhante à da população em geral.

Em um estudo clínico investigatório envolvendo pacientes com asma persistente grave, mais pacientes tratados com golimumabe tiveram neoplasias em comparação aos pacientes do grupo controle. A importância deste achado na população asmática é desconhecida. O papel potencial da terapia de bloqueio de TNF no desenvolvimento de malignidades é desconhecido.

Distúrbios desmielinizantes (vide “Advertências e precauções”)

Nos períodos controlados e não controlados dos estudos pivotais, com uma mediana de acompanhamento de até 3 anos, uma maior incidência de desmielinização foi observado em pacientes que receberam 100 mg de golimumabe em comparação com pacientes que receberam golimumabe 50 mg. Estes resultados podem ser confundidos pelo pequeno número de eventos, desenho do estudo pivotal e diferentes durações de acompanhamento em todos os grupos de tratamento.

Elevações nas enzimas hepáticas

No período controlado de AR e AP dos estudos pivotais, aumentos leves de ALT (> 1 e < 3 x LSN) ocorreram em proporções semelhantes de pacientes tratados com golimumabe e do grupo controle (22,1% a 27,4% dos pacientes); nos estudos EA e de espondiloartrite axial não radiográfica, mais pacientes tratados com golimumabe (26,9%) do que pacientes do grupo controle (10,6%) tiveram aumento leve de ALT. Nos períodos controlados e não controlados dos estudos pivotais AR e AP, com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 5 anos, a incidência de aumentos leves de ALT foi semelhante nos pacientes tratados com golimumabe e nos pacientes controle.

No período controlado dos estudos pivotais de colite ulcerativa na administração de golimumabe, pequenos aumentos de ALT (> 1 e < 3 x LSN) ocorreram em proporções semelhantes em pacientes tratados com golimumabe e pacientes do grupo controle (7,8% e 6,9%, respectivamente). Em períodos controlados e não controlados dos estudos pivotais de colite ulcerativa com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 2 anos, a proporção de pacientes com pequenos aumentos de ALT foi de 24,7% em pacientes que receberam golimumabe.

No período controlado de estudos pivotais de AR e EA, o aumento da ALT ≥ 5 x LSN foi pouco frequente e observado em pacientes tratados com golimumabe (0,4% a 0,9%) do que em pacientes do grupo controle (0,0%). Esta tendência não foi observada na população de AP. Nos períodos controlados e não controlados de AR, AP e do estudo pivotal EA, com uma mediana de acompanhamento de 5 anos, a incidência de aumentos da ALT ≥ 5 x LSN foi semelhante em ambos os pacientes tratados com golimumabe e do grupo controle. A maioria destes aumentos foi

assintomática. Não há casos notificados nos períodos controlados e não controlados do estudo de espondiloartrite axial não radiográfica (até 1 ano).

Nos períodos controlados dos estudos pivotais para colite ulcerativa na indução de golimumabe, a elevação da ALT $\geq 5 \times$ LSN ocorreu em proporções semelhantes nos pacientes tratados com golimumabe em comparação com os pacientes tratados com placebo (0,3% e 1,0%, respectivamente). Nos períodos controlados e não controlados dos estudos pivotais de colite ulcerativa com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 2 anos, a proporção de pacientes com elevações da ALT $\geq 5 \times$ LSN foi de 0,8% nos pacientes que receberam golimumabe.

Reações infusionais

Nos períodos controlados dos estudos pivotais, 5,4% dos pacientes tratados com golimumabe tiveram reações no local da injeção em comparação com 2,0% nos pacientes do grupo controle. A maioria das reações no local da injeção foi leve e moderada e a manifestação mais frequente foi o eritema no local da injeção.

Em estudos clínicos controlados de fase 3 com **SIMPONI**[®] IV em AR até a Semana 16, 2,5% dos pacientes tratados com placebo e 3,3% dos pacientes tratados com golimumabe apresentaram reações infusionais. Não foram relatadas reações infusionais graves.

Na fase 2 e/ou 3 estudos controlados em AR, AP, EA, de espondiloartrite axial não radiográfica, asma persistente grave, e estudos de fase 2/3 em colite ulcerativa, nenhum dos pacientes tratados com golimumabe desenvolveu reações anafiláticas que estariam relacionadas ao golimumabe.

Anticorpos antinucleares (ANA)/anticorpos anti-DNA de dupla hélice (dsDNA)

Nos períodos controlados e não controlados dos estudos pivotais, acompanhados durante um ano, 3,5% dos pacientes tratados com golimumabe e 2,3% dos pacientes do grupo controle foram recentemente diagnosticados ANA positivo (em títulos de 1:160 ou mais). A frequência de anticorpos anti dsDNA em 1 ano de acompanhamento em pacientes anti dsDNA negativo no início do estudo foi de 1,1% (vide “Advertências e precauções”).

Experiência pós-comercialização

As frequências fornecidas a seguir refletem as taxas de relatos de reações adversas a medicamentos a partir da experiência pós-comercialização com **SIMPONI**[®] em todo o mundo, e estimativas precisas da incidência não podem ser realizadas devido aos relatos voluntários a partir de uma população de tamanho incerto. Essas reações adversas são classificadas de acordo com a frequência, utilizando-se a seguinte convenção: Muito comum ($\geq 1/10$); Comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muito Rara ($< 1/10.000$, incluindo relatos isolados); Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 7: Reações adversas de pós-comercialização de golimumabe.

Classe de Sistema/Órgão	Reação Adversa	Frequência
-------------------------	----------------	------------

Distúrbios gerais e condição no local da administração	Reações relacionadas à infusão	Incomum
Neoplasias benignas e malignas	Melanoma	Rara
	Carcinoma das células de Merkel*, linfoma hepatoesplênico de células T*	Desconhecida
Distúrbios do sistema imunológico	Reações sistêmicas graves de hipersensibilidade (incluindo reação anafilática), sarcoidose	Rara
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Reações cutâneas bolhosas	Incomum
	Esfoliação da pele	Rara

* Observada com outros agentes bloqueadores de TNF.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Doses intravenosas únicas de até 10 mg/kg foram administradas em um estudo clínico sem toxicidade dose-limitante. Em caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos e o tratamento sintomático apropriado seja instituído imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3405

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Cilag AG,

Schaffhausen, Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos - SP

CNPJ 51.780.468/0002-68



Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/03/2016.

®Marca registrada.



CCDS 1602

VPS 02