

SIMPONI[®]

(golimumabe)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

solução injetável

50 mg / 0,5 mL

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SIMPONI®

golimumabe

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 50 mg/0,5 mL de golimumabe, em embalagem com 1 caneta aplicadora.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada caneta aplicadora contém 50 mg de golimumabe em 0,5 mL de solução injetável.

Excipientes: sorbitol, 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, septicemia bacteriana, fúngica invasiva e outras infecções oportunistas, ocorreram em pacientes recebendo **SIMPONI®**.

SIMPONI® deve ser descontinuado se o paciente desenvolver uma infecção grave ou septicemia.

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

Artrite reumatoide:

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

- o tratamento da artrite reumatoide ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia com medicamento antirreumático modificador da doença (DMARD), incluindo MTX, foi inadequada;
- o tratamento da artrite reumatoide ativa em pacientes adultos não tratados previamente com MTX.

SIMPONI®, em combinação com metotrexato, também demonstrou reduzir a taxa de progressão do dano articular, conforme avaliação por raio-X, melhorar a função física e a qualidade de vida relacionada à saúde.

SIMPONI® pode ser usado em pacientes previamente tratados com um ou mais inibidor(es) de TNF.

Artrite psoriásica:

SIMPONI[®], isoladamente ou em combinação com MTX, é indicado para:

O tratamento de artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia prévia com DMARD foi inadequada. **SIMPONI**[®] também demonstrou melhorar a função física e a qualidade de vida relacionada à saúde.

Espondilite anquilosante:

SIMPONI[®] é indicado para:

O tratamento da espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos quando a resposta à terapia convencional foi inadequada. **SIMPONI**[®] também demonstrou melhorar a função física e a qualidade de vida relacionada à saúde.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Artrite reumatoide: A eficácia e segurança de **SIMPONI**[®] foram avaliadas em três estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo em mais de 1.500 pacientes ≥ 18 anos de idade com AR moderada a gravemente ativa e diagnosticada segundo os critérios do American College of Rheumatology (ACR) pelo menos 3 meses antes da triagem. Os pacientes tinham, pelo menos, 4 articulações dolorosas e 4 edemaciadas. **SIMPONI**[®] foi administrado subcutaneamente nas doses de 50 mg ou 100 mg, com ou sem MTX, a cada 4 semanas. Dados de eficácia controlados por placebo foram coletados e analisados até a semana 24.

O estudo GO-FORWARD avaliou 444 pacientes com AR ativa apesar de receberem uma dose estável de, pelo menos, 15 mg/semana de MTX e que não haviam sido previamente tratados com um agente anti-TNF. Os pacientes foram randomizados para receber placebo + MTX (n = 133), **SIMPONI**[®] 50 mg + MTX (n = 89), **SIMPONI**[®] 100 mg + MTX (n = 89) ou monoterapia com 100 mg de **SIMPONI**[®] + placebo (n = 133). O estudo GO-AFTER avaliou 445 pacientes que haviam sido previamente tratados com um ou mais agentes anti-TNF: adalimumabe, etanercepte ou infliximabe. Os pacientes foram randomizados para receber placebo (n = 150), **SIMPONI**[®] 50 mg (n = 147) ou **SIMPONI**[®] 100 mg (n = 148). Foi permitido que os pacientes continuassem a utilizar uma terapia concomitante com droga antirreumática modificadora da doença (DMARD), MTX, sulfassalazina e/ou hidroxicloroquina durante o estudo. A descontinuação de terapias anti-TNF anteriores pode ter ocorrido por motivos incluindo falta de eficácia (58%), intolerância (17%) e/ou outros motivos que não a segurança e a eficácia (40%).

O estudo GO-BEFORE avaliou 637 pacientes com AR ativa sem tratamento prévio com MTX e não tratados previamente com um agente anti-TNF. Os pacientes foram randomizados para receber placebo + MTX (n = 160), **SIMPONI**[®] 50 mg + MTX (n = 159), **SIMPONI**[®] 100 mg + MTX (n = 159) ou monoterapia com 100 mg de **SIMPONI**[®] + placebo (n = 159). No caso dos pacientes recebendo MTX, este foi administrado em uma dose de 10 mg/semana começando na Semana 0, que foi aumentada para 20 mg/semana na Semana 8.

O desfecho coprimário do estudo GO-FORWARD e o primário do GO-AFTER foram a porcentagem de pacientes que conseguiram resposta ACR 20 na Semana 14. O outro desfecho coprimário do estudo GO-FORWARD foi a melhora desde o período inicial no score do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ) na Semana 24. O desfecho primário para o estudo GO-BEFORE foi a porcentagem de pacientes que conseguiram resposta ACR 50 na Semana 24. Além dos desfechos primários, foram realizadas avaliações adicionais sobre o

impacto do tratamento de **SIMPONI**[®] nos sinais e sintomas de artrite, função física e qualidade de vida relacionada à saúde.

Os principais resultados para a dose de 50 mg são mostrados nas Tabelas 1, 2 e 3 a seguir. Em geral, não foi observada nenhuma diferença clinicamente significativa nas medidas de eficácia entre os esquemas de dosagem de 50 mg e 100 mg de **SIMPONI**[®].

Sinais e sintomas

Em todos os estudos Fase 3 com AR, uma porcentagem maior de pacientes tratados com **SIMPONI**[®] conseguiu respostas ACR e Escore de Atividade de Doença 28 (DAS28) nas Semanas 14 e 24 do que aqueles dos grupos controle. Foram observadas respostas na primeira avaliação (Semana 4) após a administração inicial de **SIMPONI**[®], que se mantiveram até a Semana 24.

Tabela 1: Principais resultados de eficácia dos estudos GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE

	GO-FORWARD AR ativa apesar de MTX		GO-AFTER AR ativa, previamente tratada com um ou mais agente(s) anti-TNF		GO-BEFORE AR ativa, sem tratamento prévio com MTX	
	Placebo + MTX	SIMPONI [®] 50 mg + MTX	Placebo	SIMPONI [®] 50 mg	Placebo + MTX	SIMPONI [®] 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Responsivos, % de pacientes						
ACR 20						
Semana 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Semana 24	28%	60%*	16%	31%* p = 0,002	49%	62% p = 0,028
ACR 50						
Semana 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Semana 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40% p = 0,042 ^b
ACR 70						
Semana 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Semana 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24% p = 0,064
Resposta DAS28^c						
Semana 14	52%	74%*	29%	56%*	NA	NA
Semana 24	47%	74%*	22%	47%*	61%	76% p = 0,005
Remissão de DAS28^c						
Semana 14	13%	35%*	6%	14% p = 0,028	NA	NA
Semana 24	15%	37%*	5%	15% p = 0,006	28%	38% p = 0,05

	GO-FORWARD AR ativa apesar de MTX		GO-AFTER AR ativa, previamente tratada com um ou mais agente(s) anti-TNF		GO-BEFORE AR ativa, sem tratamento prévio com MTX	
	Placebo + MTX	SIMPONI [®] 50 mg + MTX	Placebo	SIMPONI [®] 50 mg	Placebo + MTX	SIMPONI [®] 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
<p>^a: N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis para cada desfecho pode variar segundo o ponto no tempo.</p> <p>*: $p \leq 0,001$</p> <p>^b: Esse valor de p (50 mg vs. placebo) não deve ser interpretado como tendo implicação de significância estatística, já que o valor de p para a análise primária (grupos combinados de SIMPONI[®] 50 e 100 mg vs. placebo) não foi estatisticamente significativo ($p = 0,053$) e uma abordagem hierárquica foi utilizada para as análises estatísticas.</p> <p>^c: Usando PCR.</p> <p>NA: Não aplicável, já que os dados não foram coletados na Semana 14 nesse estudo.</p>						

Nos estudos GO-FORWARD e GO-AFTER, todos os componentes individuais dos critérios de resposta ACR [número de articulações dolorosas e edemaciadas, avaliação da dor segundo o paciente, avaliação global da atividade da doença segundo o paciente e o médico, índice de incapacidade (segundo medição por HAQ) e PCR] foram significativamente melhores nos pacientes tratados com **SIMPONI**[®] em comparação com os do controle ($p < 0,001$). Os resultados dos componentes dos critérios da resposta ACR são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2: Melhora em % nos componentes da Resposta ACR nos estudos clínicos em AR GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE

	GO-FORWARD AR ativa apesar de MTX		GO-AFTER AR ativa, previamente tratada com um ou mais agente(s) anti-TNF		GO-BEFORE AR ativa, sem tratamento prévio com MTX	
	Placebo + MTX	SIMPONI [®] 50 mg + MTX*	Placebo	SIMPONI [®] 50 mg*	Placebo + MTX	SIMPONI [®] 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Número de articulações edemaciadas						
Período Inicial	12,0	13,0	14	15	11	13
Semana 14	38%	62%	20%	44%	NA	NA
Semana 24	32%	72%	1%	33%	67%	76% ($p = 0,127$)
Número de articulações dolorosas						
Período Inicial	21,0	26,0	26	28	26	26
Semana 14	30%	60%	6%	34%	NA	NA
Semana 24	21%	62%	-7%	29%	57%	67% ($p = 0,023$)
Avaliação de dor segundo o paciente						

	GO-FORWARD AR ativa apesar de MTX		GO-AFTER AR ativa, previamente tratada com um ou mais agente(s) anti-TNF		GO-BEFORE AR ativa, sem tratamento prévio com MTX	
	Placebo + MTX	SIMPONI [®] 50 mg + MTX*	Placebo	SIMPONI [®] 50 mg*	Placebo + MTX	SIMPONI [®] 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Período Inicial	5,7	6,1	7,1	7,0	7	7
Semana 14	18%	55%	12%	25%	NA	NA
Semana 24	15%	50%	4%	25%	44%	52% (p = 0,028)
Avaliação global da atividade da doença segundo o paciente						
Período Inicial	5,3	6,0	6,7	6,8	6	6
Semana 14	15%	45%	8%	29%	NA	NA
Semana 24	17%	48%	2%	22%	37%	50% (p = 0,042)
Avaliação global da atividade da doença segundo o médico						
Período Inicial	5,7	6,1	6,3	6,5	6	6
Semana 14	35%	55%	12%	38%	NA	NA
Semana 24	39%	62%	10%	35%	63%	67% (p = 0,206)
Escore HAQ						
Período Inicial	1,25	1,38	1,75	1,63	1,50	1,50
Semana 14	10%	29%	0%	13%	NA	NA
Semana 24	7%	31%	0%	11%	37%	44% (p = 0,141)
PCR (mg/dL)						
Período Inicial	0,8	1,0	1,0	0,9	1,4	1,3
Semana 14	2%	44%	0%	37%	NA	NA
Semana 24	0%	39%	0%	15%	43%	57% (p = 0,002)
*: p ≤ 0,001 para todas as comparações.						
a: N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis para cada desfecho pode variar segundo o ponto no tempo.						
NA: Não aplicável, já que não houve coleta de dados na Semana 14 nesse Estudo.						

No estudo GO-AFTER, a porcentagem de pacientes que conseguiu uma resposta ACR 20 foi maior para pacientes recebendo **SIMPONI**[®] 50 mg do que os tratados com placebo, independentemente do motivo relatado para a descontinuação de uma ou mais terapias anti-TNF prévias. Essa diferença foi estatisticamente significativa para pacientes que relataram descontinuação de uma ou mais terapias anti-TNF anteriores por falta de eficácia. Nesse grupo de pacientes, 35% dos tratados com **SIMPONI**[®] 50 mg versus 18% do grupo de controle conseguiram uma ACR 20 na Semana 14 (p = 0,009). Na Semana 24, as porcentagens foram de 29% em comparação com 16%, respectivamente (p = 0,035).

Função física e qualidade de vida relacionada à saúde

A função física e a incapacidade foram avaliadas como um desfecho distinto nos estudos GO-FORWARD e GO-AFTER, usando o índice de incapacidade HAQ. Nesses estudos, **SIMPONI**[®] demonstrou melhora clínica e estatisticamente significantes HAQ em comparação com o controle do Período Inicial até a Semana 24 (ver Tabela 3).

Tabela 3: Melhora em HAQ dos estudos GO-FORWARD e GO-AFTER

	GO-FORWARD AR ativa apesar de MTX		GO-AFTER AR ativa, previamente tratada com um ou mais agentes anti-TNF	
	Placebo + MTX	SIMPONI [®] 50 mg + MTX ^b	Placebo	SIMPONI [®] 50 mg ^b
n ^a	133	89	150	147
Escore inicial de HAQ				
Média ± DP	1,32 ± 0,70	1,41 ± 0,69	1,63 ± 0,63	1,58 ± 0,65
Mediana	1,25	1,38	1,75	1,63
Melhora no HAQ				
Semana 14 Média ± DP	0,16 ± 0,49	0,42 ± 0,38	NA	NA
Mediana	0,13	0,38 ^b	NA	NA
Semana 24 Média ± DP	0,13 ± 0,58	0,47 ± 0,55	0,03 ± 0,50	0,23 ± 0,50
Mediana	0,13	0,38	0,00	0,13
^a : N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis quanto a cada desfecho pode variar na linha do tempo. ^b : p < 0,001 NA: Não aplicável, já que esses dados não foram coletados na Semana 14 nesse estudo.				

No GO-FORWARD, foram demonstradas melhoras clínica e estatisticamente significantes na qualidade de vida relacionada à saúde segundo a avaliação pelo escore de componente físico do SF-36 em pacientes tratados com **SIMPONI**[®] versus placebo. No GO-FORWARD e GO-AFTER foram observadas melhoras estatisticamente significantes em produtividade autorrelatada e na fadiga pela avaliação funcional de escala de fadiga de terapia com doença crônica (FACIT-F).

Artrite psoriásica: A segurança e eficácia de **SIMPONI**[®] foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (GO-REVEAL) em 405 pacientes adultos com AP ativa (≥ 3 articulações edemaciadas e ≥ 3 articulações dolorosas) apesar de terapia com anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) ou DMARD. Os pacientes desse estudo haviam sido diagnosticados com AP há pelo menos 6 meses, com uma lesão de pele psoriásica com diâmetro de pelo menos 2 cm. Foram inscritos pacientes de cada subtipo de artrite psoriásica, incluindo artrite poliarticular sem nódulos reumatóides (43%), artrite periférica assimétrica (30%), artrite na articulação interfalangeana distal (15%), espondilite com artrite periférica (11%) e artrite mutilante (1%). Não foi permitido tratamento prévio com agente anti-TNF. **SIMPONI**[®] foi administrado subcutaneamente em doses de 50 mg ou 100 mg, com ou sem MTX, a cada 4 semanas. Os pacientes foram

designados aleatoriamente para receber placebo (n = 113), **SIMPONI**[®] 50 mg (n = 146) e **SIMPONI**[®] 100 mg (n = 146). O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes conseguindo resposta ACR 20 na Semana 14. Os dados de eficácia controlados por placebo foram coletados e analisados até a Semana 24.

Os principais resultados para a dose de 50 mg são mostrados na Tabela 4 a seguir. Em geral, não foi observada nenhuma diferença clinicamente significativa nas medidas de eficácia entre os esquemas de dosagem de 50 mg e 100 mg do **SIMPONI**[®].

Tabela 4: Principais resultados de eficácia do estudo GO-REVEAL

	Placebo	SIMPONI [®] 50 mg*
n ^a	113	146
Responsivos, % de pacientes		
ACR 20		
Semana 14	9%	51%
Semana 24	12%	52%
ACR 50		
Semana 14	2%	30%
Semana 24	4%	32%
ACR 70		
Semana 14	1%	12%
Semana 24	1%	19%
DAS28		
Semana 14	24%	66%
Semana 24	24%	64%
PASI 75^b		
Semana 14	3%	40%
Semana 24	1%	56%
Escore inicial de HAQ		
Média ± DP	1,03 ± 0,55	0,98 ± 0,65
Mediana	1,00	1,00
Melhora em HAQ		
Semana 14 Média ± DP	0,04 ± 0,44	0,31 ± 0,50
Mediana	0,00	0,25
Semana 24 Média ± DP	-0,01 ± 0,49	0,33 ± 0,55
Mediana	0,00	0,25
*: p < 0,05 para todas as comparações; os cálculos do valor de p são baseados em comparações dos valores medianos para variáveis contínuas.		
^a : N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis quanto a cada desfecho pode variar na linha do tempo.		

	Placebo	SIMPONI [®] 50 mg*
n ^a	113	146
^b : Baseado no subconjunto de pacientes com $\geq 3\%$ envolvimento de BSA no Período Inicial.		

Foram observadas melhoras nas principais medições de atividade de doença na primeira avaliação (Semana 4) após a administração inicial de **SIMPONI**[®] e foram mantidas até a Semana 24. Respostas semelhantes de ACR 20 na semana 14 foram observadas em pacientes com diferentes subtipos de AP, incluindo artrite poliarticular sem nódulos reumatóides, artrite periférica assimétrica, artrite na articulação interfalangeana distal e espondilite com artrite periférica. O número de pacientes com artrite mutilante foi pequeno demais para permitir uma avaliação significativa. As respostas observadas nos grupos tratados com **SIMPONI**[®] foram semelhantes em pacientes recebendo e não recebendo MTX concomitante.

Foram observadas melhoras nos parâmetros da atividade periférica característica da artrite psoriásica (por exemplo, número de articulações edemaciadas, número de articulações dolorosas, dactilite e entesite) nos pacientes tratados com **SIMPONI**[®]. De modo semelhante, os tratados com **SIMPONI**[®] também demonstraram melhora significativa na psoríase de pele e unhas, segundo a avaliação pelo Índice de Gravidade e Extensão da Psoríase (PASI), alteração percentual desde o período inicial no Índice de Gravidade da Psoríase nas Unhas (NAPSI) e melhora na Avaliação Global pelo Médico da unha (PGA).

O tratamento com **SIMPONI**[®] resultou em melhora significativa na função física segundo a avaliação do HAQ, assim como melhoras significantes na qualidade de vida relacionada à saúde, segundo a avaliação pelos escores resumidos de componentes físicos e mentais do SF-36. A produtividade autorrelatada teve uma melhora significativa e o tempo ausente do trabalho pelos cuidadores foi significativamente reduzido.

Espondilite anquilosante: A segurança e eficácia de **SIMPONI**[®] foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (GO-RAISE) em 356 pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa (definida como um escore de Índice de Atividade de Espondilite Anquilosante de Bath (BASDAI) ≥ 4 e um escore análogo visual (VAS) para dor total nas costas de ≥ 4 , em uma escala de 0 a 10 cm). Os pacientes recrutados nesse estudo tinham sintomas de doença ativa apesar de terapia atual ou prévia com AINE ou DMARD e não haviam recebido tratamento prévio com anti-TNF. Os pacientes com anquilose completa da coluna foram excluídos da participação do estudo. **SIMPONI**[®] foi administrado subcutaneamente em doses de 50 mg ou 100 mg a cada 4 semanas. Os pacientes foram randomizados aleatoriamente para receber placebo (n = 78), **SIMPONI**[®] 50 mg (n = 138) e **SIMPONI**[®] 100 mg (n = 140). O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes que conseguiram uma melhora de 20% nos critérios de resposta para Avaliação da Espondilite Anquilosante (ASAS 20) na Semana 14. Os dados de eficácia controlados por placebo foram coletados e analisados até a Semana 24.

Os principais resultados para a dose de 50 mg são mostrados na Tabela 5 a seguir. Em geral, não foi observada nenhuma diferença clinicamente significativa nas medidas de eficácia entre os esquemas de dosagem com 50 mg e 100 mg de **SIMPONI**[®].

Tabela 5: Principais resultados de eficácia do estudo GO-RAISE.

	Placebo	SIMPONI[®] 50 mg*
n ^a	78	138
Responsivos, % de pacientes		
ASAS 20		
Semana 14	22%	59%
Semana 24	23%	56%
ASAS 40		
Semana 14	15%	45%
Semana 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Semana 14	8%	50%
Semana 24	13%	49%
BASDAI 50		
Semana 14	15%	46%
Semana 24	15%	51%
BASDAI 70		
Semana 14	5%	29%
Semana 24	8%	30%
BASDAI 90		
Semana 14	1%	10%
Semana 24	1%	15%
BASFI (0-10): alteração mediana desde o período inicial		
Período Inicial, (mediana)	4,9	5,0
Semana 14	0,1	-1,4
Semana 24	0,4	-1,6
*: $p \leq 0,001$ para todas as comparações com exceção de BASDAI 90 na Semana 14, em que $p = 0,017$.		
^a : N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis quanto a cada desfecho pode variar na linha do tempo.		

Comparado com o placebo, o tratamento com **SIMPONI[®]** resultou em uma melhora significativa nos sinais e sintomas, conforme demonstrado pelos escores ASAS e BASDAI nas Semanas 14 e 24. Os pacientes tratados com **SIMPONI[®]** conseguiram uma melhora significativamente maior em todos os componentes de ASAS 20 em comparação ao placebo. Foram observadas melhoras nas principais medidas de atividade da doença na primeira avaliação (Semana 4) após a administração inicial de **SIMPONI[®]**, mantidas até a Semana 24. Foi observada uma eficácia consistente em pacientes, independentemente do antígeno HLA-B27 ou níveis iniciais de PCR, segundo avaliação pelas respostas ASAS 20 na Semana 14. Uma porcentagem maior de pacientes tratados com

SIMPONI[®] atingiu um nível baixo de atividade da doença (definido como um valor < 2 em uma escala de 0-10 cm em cada um dos quatro parâmetros de resposta ASAS 20) na semana 14 (23%) em comparação com os pacientes tratados com placebo (5%, $p < 0,001$), mantida até a Semana 24.

O tratamento com **SIMPONI**[®] resultou em melhoras significantes na função física, conforme avaliado pelas alterações desde o período inicial no Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath (BASFI) nas Semanas 14 e 24. A melhora mediana em BASFI na Semana 14 foi de 1,4 no grupo que recebeu 50 mg de **SIMPONI**[®], em comparação com agravamento de 0,1 no grupo placebo ($p < 0,001$). A melhora na função física foi mantida até a Semana 24 nos pacientes tratados com **SIMPONI**[®]. A qualidade de vida relacionada à saúde, conforme medição pelo escore do componente físico do SF-36, também teve uma melhora significativa nas Semanas 14 e 24.

Melhoras significantes também foram observadas no sono (segundo medição pelo Questionário de Avaliação do Sono de Jenkins) e produtividade autorrelatada.

Imunogenicidade

Após a administração subcutânea em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica ou espondilite anquilosante, anticorpos contra **SIMPONI**[®], quase todos neutralizantes in vitro, foram detectados em 5% dos pacientes tratados com **SIMPONI**[®] até a Semana 52. Taxas similares foram mostradas entre indicações reumatológicas. O tratamento concomitante com metotrexato resultou em uma proporção menor de pacientes com anticorpos contra **SIMPONI**[®] do que nos pacientes recebendo **SIMPONI**[®] sem metotrexato (aproximadamente 3% versus 8%, respectivamente).

Após a administração subcutânea em pacientes com colite ulcerativa, anticorpos contra **SIMPONI**[®] foram detectados em 2,7% dos pacientes tratados com **SIMPONI**[®] até a Semana 54. Sessenta e oito por cento (68%) dos pacientes positivos para anticorpos apresentaram anticorpos neutralizantes in vitro. O tratamento concomitante com imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato) resultou em uma proporção menor de pacientes com anticorpos contra **SIMPONI**[®] do que os pacientes recebendo **SIMPONI**[®] sem imunomoduladores (1,3% versus 3,4%, respectivamente).

O pequeno número de pacientes positivos para anticorpos contra **SIMPONI**[®] limita a capacidade de se traçar conclusões definitivas a respeito da relação entre anticorpos contra golimumabe e eficácia clínica ou medidas de segurança.

Os dados refletem a porcentagem de pacientes cujos resultados de testes foram considerados positivos para anticorpos contra **SIMPONI**[®] em um ensaio ELISA, e são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do ensaio. Adicionalmente, a incidência observada de positividade para anticorpos em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo manuseio da amostra, momento de coleta da amostra, medicações concomitantes e doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra **SIMPONI**[®] com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode ser enganosa.

Referências bibliográficas:

1. Kavanaugh A, McInnes A, Mease P, et al. Golimumab, a New Human Tumor Necrosis Factor _ Antibody, Administered Every Four Weeks as a Subcutaneous Injection in Psoriatic Arthritis Twenty-Four-Week Efficacy

and Safety Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Arthritis & Rheumatism*, 60 (4):976–986 DOI 10.1002/art.24403.

2. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé L, et al, for the GO-AFTER Study Investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 374: 210–221.
3. Inman RD, Davis, Jr.JC, van der Heijde D, Diekman L, et al. Efficacy and Safety of Golimumab in Patients With Ankylosing Spondylitis Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial. *Arthritis & Rheumatism*, 2008; 58(11): 3402–3412 [DOI 10.1002/art.23969]
4. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW et al. Golimumab, a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody, Injected Subcutaneously Every Four Weeks in Methotrexate-Naive Patients With Active Rheumatoid Arthritis Twenty-Four-Week Results of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Golimumab Before Methotrexate as First-Line Therapy for Early-Onset Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2009; 60(8):2272–2283. [DOI 10.1002/art.24638]
5. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789–796. [doi:10.1136/ard.2008.099010]
6. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the *GO-FORWARD* study.

Informamos que não foram realizados estudos comparativos entre golimumabe e outros anti-TNF, inviabilizando assim comparações de eficácia e segurança entre eles.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1kappa produzido por uma linhagem celular de hibridoma murino com tecnologia de DNA recombinante.

Mecanismo de ação

O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano que forma complexos de alta afinidade e estabilidade com formas bioativas solúveis e transmembranais do fator de necrose tumoral humano (TNF), que impede a ligação do TNF com seus receptores. Nenhuma ligação a outros ligantes da superfamília TNF foi observada; em particular, o golimumabe não se liga à linfotóxina humana nem a neutraliza. O TNF- α é sintetizado principalmente por monócitos ativados, macrófagos e células T como uma proteína transmembrana que se autoassocia para formar um homotrímero bioativo e é rapidamente liberado da superfície celular por proteólise. A ligação do TNF aos 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 ativação das vias de apoptose dependentes de caspases e dos fatores de transcrição fator nuclear (NF)- κ B e proteína ativadora-1 (AP-1). O TNF também modula a resposta imunológica através de seu papel na organização de células imunológicas em centros germinativos.

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

Propriedades farmacodinâmicas

Pré-clínicas:

A ligação do golimumabe ao TNF humano neutralizou a expressão das moléculas de adesão de superfície celular induzidas por TNF das células endoteliais humanas E-selectina, molécula de adesão das células vasculares (VCAM)-1 e molécula de adesão intracelular (ICAM)-1. A secreção de interleucina (IL)-6, IL-8 e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) induzida pelo TNF a partir das células endoteliais humanas também foi inibida pelo golimumabe. De forma semelhante outros anticorpos IgG1 humanos, o golimumabe é capaz de se ligar a receptores Fc e ativar o complemento. Entretanto, nenhuma lise celular mediada pelo golimumabe foi observada com monócitos humanos estimulados por lipopolissacarídeos (LPS) com a adição de células do complemento ou efectoras. Além disso, não foi detectada nenhuma apoptose induzida pelo golimumabe em células mononucleares do sangue humano periférico estimuladas por LPS. O efeito de golimumabe in vivo foi testado em um modelo de artrite experimental de camundongo transgênico para TNF humano. O tratamento com golimumabe produziu um retardo estatisticamente significativo no início de sintomas clínicos comparado aos camundongos não tratados, assim como uma redução significativa na doença articular.

Clínicos:

- Biomarcadores na artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante

Em estudos clínicos de Fase 3 com administração subcutânea, marcadores de inflamação e metabolismo ósseo e cartilaginoso foram avaliados nos soros de pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante antes e após o início do tratamento com **SIMPONI**[®]. São relatados a seguir apenas aqueles marcadores onde foram observadas diferenças significativas (valores de $p < 0,05$) no grupo de pacientes tratados com **SIMPONI**[®] combinado (50 mg e 100 mg com ou sem metotrexato) comparado com pacientes tratados com placebo/placebo + metotrexato. A relação entre os dados relatados dos biomarcadores e os mecanismos pelos quais golimumabe exerce seus efeitos clínicos não foi estabelecida.

- Artrite reumatoide

Na primeira avaliação (Semana 4) após a primeira administração de **SIMPONI**[®], **SIMPONI**[®] foi eficaz em modular marcadores selecionados de inflamação e metabolismo ósseo em pacientes com artrite reumatoide ativa. Em pacientes com artrite reumatoide (artrite reumatoide ativa apesar de terapia com metotrexato, pacientes previamente tratados com outras terapias anti-TNF-alfa e pacientes sem tratamento prévio com metotrexato), o tratamento com **SIMPONI**[®]/**SIMPONI**[®] + metotrexato resultou em reduções significativas nos níveis de marcadores inflamatórios selecionados (tais como IL-6, TNF-alfa, MMP-3, ICAM-1 e VEGF) já na Semana 4 comparado ao grupo tratado com placebo/placebo + metotrexato, e essas alterações geralmente se mantiveram nas Semanas 14/24. Nos grupos de tratamento com **SIMPONI**[®]/**SIMPONI**[®] + metotrexato, também foram

observadas melhoras nos níveis de CRP (proteína-C reativa) em relação aos grupos de tratamento com placebo/placebo + metotrexato. O tratamento com **SIMPONI**[®]/**SIMPONI**[®] + metotrexato também resultou em diminuições significativas nos níveis de Fator Reumatoide (RF) nas Semanas 14/24 comparado com o tratamento com placebo/placebo + metotrexato. Em pacientes com artrite reumatoide ativa apesar de terapia com metotrexato, o tratamento com **SIMPONI**[®] + metotrexato resultou em alterações significativas nos níveis de marcadores selecionados de metabolismo ósseo (aumento nos níveis de osteocalcina e PINP e diminuições nos níveis de DPD) na Semana 4 em comparação com placebo + metotrexato. Essas alterações em biomarcadores são consistentes com uma melhora nos processos da doença, com redução da inflamação, aumento do crescimento ósseo e diminuição da reabsorção óssea.

- Artrite psoriásica e espondilite anquilosante

Nos estudos de Fase 3 de artrite psoriásica e espondilite anquilosante, na primeira avaliação (Semana 4) após a primeira administração de **SIMPONI**[®], ocorreram reduções significativas em marcadores selecionados de inflamação [IL-6, MMP-3, ICAM-1, VEGF, IL-8 (artrite psoriásica), TNF-alfa (espondilite anquilosante)], e alterações significativas em marcadores selecionados de metabolismo ósseo (aumentos em osteocalcina e PINP e diminuições nos níveis de DPD) em comparação com o placebo. A redução nos níveis de IL-6, VEGF, IL-8 e ICAM 1 se mantiveram na Semana 24 em pacientes tratados com **SIMPONI**[®] com artrite psoriásica e espondilite anquilosante, e isso não ocorreu com o TNF-alfa. Nos grupos de tratamento com **SIMPONI**[®], também foi observada melhora nos níveis de CRP em relação ao grupo de tratamento com placebo. Essas alterações em biomarcadores são consistentes com uma melhora nos processos de doença, com redução da inflamação, aumento do crescimento ósseo e diminuição da reabsorção óssea.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

Após a administração subcutânea de **SIMPONI**[®] em indivíduos saudáveis ou pacientes com artrite reumatoide, o tempo para alcançar concentrações séricas máximas (T_{max}) variou de 2 a 6 dias. Uma injeção subcutânea de 50 mg de **SIMPONI**[®] em indivíduos saudáveis produziu uma concentração sérica máxima média \pm desvio padrão (C_{max}) de $3,1 \pm 1,4$ mcg/mL. Tanto a C_{max} quanto a área sob a curva da concentração-tempo (AUC) aumentou proporcionalmente com doses na faixa de 50 a 400 mg após uma única administração subcutânea.

Após uma única injeção subcutânea de 100 mg em indivíduos saudáveis, a absorção de **SIMPONI**[®] foi similar no antebraço, abdômen, e coxa, com uma biodisponibilidade média absoluta de 51%. Como **SIMPONI**[®] exibiu, aproximadamente, uma farmacocinética proporcional à dose após administração subcutânea, espera-se que a biodisponibilidade absoluta de uma dose de 50 mg ou 200 mg de **SIMPONI**[®] seja semelhante à da dose de 100 mg. Após uma administração intravenosa única de 2 mg/kg de **SIMPONI**[®], foi observada uma C_{max} média de $44,4 \pm 11,3$ mcg/mL em pacientes com artrite reumatoide.

Distribuição:

Após uma administração intravenosa única, o volume de distribuição médio foi estimado em 115 ± 19 mL/kg em indivíduos saudáveis, e 151 ± 61 mL/kg em pacientes com artrite reumatoide. O volume de distribuição para **SIMPONI**[®] indica que **SIMPONI**[®] é distribuído principalmente no sistema circulatório com distribuição extravascular limitada.

Metabolismo:

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

Eliminação:

Após uma única administração intravenosa, estima-se que a depuração sistêmica de **SIMPONI**[®] seja de $6,9 \pm 2,0$ mL/dia/kg em indivíduos saudáveis e $7,6 \pm 2,0$ mL/dia/kg em pacientes com artrite reumatoide.

A meia-vida terminal foi consistente entre as vias de administração subcutânea e intravenosa de **SIMPONI**[®]. A meia-vida terminal foi estimada como sendo de 12 ± 3 dias em indivíduos saudáveis e foi observada uma meia-vida semelhante em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante ou colite ulcerativa.

Após um tratamento de 6 meses com **SIMPONI**[®] pela via de administração subcutânea em pacientes com artrite reumatoide, o uso concomitante de metotrexato reduziu a depuração aparente de **SIMPONI**[®] em 36%; entretanto, após administração intravenosa, não foi observado efeito apreciável de metotrexato sobre a depuração de **SIMPONI**[®]. A análise de farmacocinética da população indicou que o uso concomitante de medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, corticosteroides orais ou sulfassalazina não influenciou a depuração aparente de **SIMPONI**[®] após administração subcutânea.

A análise de farmacocinética da população mostrou que, após a administração subcutânea de **SIMPONI**[®], os pacientes com maiores níveis de proteína-C reativa tendiam a apresentar uma depuração aparente maior de **SIMPONI**[®]. Pacientes com maiores níveis de proteína-C reativa eram mais propensos a terem menores concentrações séricas de **SIMPONI**[®] após a sua administração por via subcutânea. Por outro lado, o nível de proteína-C reativa não demonstrou qualquer efeito sobre a depuração de **SIMPONI**[®] após administrações intravenosas de 2 mg/mL de **SIMPONI**[®] nas Semanas 0, 4 e a cada 8 semanas, consecutivamente.

Pacientes que desenvolveram anticorpos contra **SIMPONI**[®] após administração subcutânea ou intravenosa geralmente apresentaram baixas concentrações séricas de **SIMPONI**[®] no estado de equilíbrio.

Linearidade de dose

Após administração intravenosa única em pacientes com artrite reumatoide, **SIMPONI**[®] exibiu farmacocinética aproximadamente proporcional à dose ao longo de um intervalo de dose de 0,1 a 10,0 mg/kg. Após uma dose subcutânea única em pacientes saudáveis, também foi observada farmacocinética proporcional à dose em um intervalo de dose de 50 mg a 400 mg.

Dose única versus doses múltiplas

Os perfis de concentrações séricas-tempo de **SIMPONI**[®] foram geralmente previsíveis após administrações únicas ou múltiplas por via subcutâneas ou intravenosas.

Quando 50 mg de **SIMPONI**[®] foi administrado por via intravenosa em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica ou espondilite anquilosante a cada 4 semanas, as concentrações séricas alcançaram o estado de equilíbrio na Semana 12. Com o uso concomitante de metotrexato, o tratamento com 50 mg de **SIMPONI**[®] a cada 4 semanas

resultou em uma concentração sérica média no estado de equilíbrio de aproximadamente $0,4 \pm 0,3$ mcg/mL em pacientes virgens de tratamento com artrite reumatoide ativa, aproximadamente $0,6 \pm 0,4$ mcg/mL em pacientes com artrite reumatoide ativa apesar de terapia com metotrexato, aproximadamente $0,5 \pm 0,5$ mcg/mL em pacientes com artrite reumatoide ativa previamente tratados com biológicos anti-TNF, aproximadamente $0,5 \pm 0,4$ mcg/mL em pacientes com artrite psoriásica ativa e aproximadamente $0,8 \pm 0,4$ mcg/mL em pacientes com espondilite anquilosante. Pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica ou espondilite anquilosante que não receberam metotrexato concomitante apresentaram concentrações séricas 30% menores de **SIMPONI**[®] do que aqueles que receberam **SIMPONI**[®] com metotrexato.

Quando 2 mg/kg de **SIMPONI**[®] foram administrados por via intravenosa em pacientes com artrite reumatoide nas Semanas 0, 4 e a cada 8 semanas consecutivamente, as concentrações séricas alcançaram o estado de equilíbrio na Semana 12. Em pacientes usando metotrexato concomitante, o tratamento com 2 mg/kg de **SIMPONI**[®] por via intravenosa 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 artrite reumatoide ativa apesar de terapia com metotrexato.

Após doses de indução de 200 mg e 100 mg de **SIMPONI**[®] por via subcutânea na Semana 0 e 2, respectivamente, e doses de manutenção de 100 mg de **SIMPONI**[®] por via subcutânea a cada 4 semanas consecutivamente em pacientes com colite ulcerativa, as concentrações séricas de golimumabe alcançaram o estado de equilíbrio em aproximadamente 14 semanas após o início da terapia. O tratamento com 100 mg de **SIMPONI**[®] por via subcutânea a cada 4 semanas durante a manutenção resultou em uma concentração sérica média no estado de equilíbrio de aproximadamente $1,8 \pm 1,1$ mcg/mL. O uso concomitante de imunomoduladores não teve qualquer efeito aparente sobre os níveis de golimumabe no estado de equilíbrio quando 100 mg de **SIMPONI**[®] foram administrados por via subcutânea a cada 4 semanas em pacientes com colite ulcerativa.

Efeito do peso sobre a farmacocinética

As análises de farmacocinética da população mostraram que há uma tendência em relação a uma maior depuração aparente de **SIMPONI**[®] com o aumento do peso. Como resultado, pacientes com peso maior tendem a apresentar menores concentrações séricas no estado de equilíbrio de **SIMPONI**[®] após administração subcutânea de uma dose de 50 mg ou 100 mg; entretanto, entre as populações de artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, um benefício de tratamento com 50 mg de **SIMPONI**[®] foi avaliado para todos os subgrupos por quartis de peso sem diferenças significativas na eficácia clínica entre esses subgrupos. Tratamento com o regime de dose recomendado de **SIMPONI**[®] em pacientes com colite ulcerativa não resultou em diferenças significativas na eficácia clínica entre os diferentes subgrupos de peso. Portanto, não há necessidade de ajustar a dose de **SIMPONI**[®] com base no peso do paciente.

Após a administração intravenosa, pacientes com maior peso corporal tendiam a apresentar concentrações plasmáticas maiores do que em pacientes com pesos corporais menores quando golimumabe foi administrado com base em mg/kg (peso corporal). Entretanto, com base na análise de farmacocinética da população, não houve diferenças clinicamente relevantes sobre a exposição de golimumabe após a administração por via intravenosa de 2 mg/kg de golimumabe em pacientes ao longo de um intervalo de diferentes pesos corporais.

Populações especiais

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas relacionadas ao sexo com **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 apresentaram depuração aparente de **SIMPONI**[®] semelhante à de pacientes com idade < 65 anos.

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas relacionadas à etnia entre pacientes caucasianos e asiáticos.

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com função renal ou hepática comprometidas.

Doses mensais

Os 5 estudos de Fase 3 de administração por via subcutânea avaliaram a segurança e a eficácia de **SIMPONI**[®] no esquema de dose a cada 4 semanas, entretanto, uma janela de 3 a 7 dias foi prospectivamente permitida. Os pacientes deveriam receber um total de 13 doses ao longo de 1 ano quando **SIMPONI**[®] é administrado a cada 4 semanas ao invés de 12 doses quando administradas mensalmente. Isso resulta em uma dose mensal calculada de 54 mg versus 50 mg, respectivamente, e equivale a uma diferença aproximada de 8% na exposição de golimumabe.

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**[®]. 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 histoplasmoze, 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**[®].

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 consideração tanto o risco da infecção de tuberculose latente quanto da terapia contra tuberculose.

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 de 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

Nos períodos controlados 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 de Fase 2 e 3 de **SIMPONI**[®] em artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, 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 pós-comercialização de bloqueadores de TNF 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 o desenvolvimento de leucemia.

- Malignidades com exceção do linfoma

Nos períodos controlados dos estudos clínicos de Fase 2 e Fase 3 de **SIMPONI**[®] em artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e colite ulcerativa, a incidência de malignidades não-linfoma (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. 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 foi relatado em pacientes tratados com outros agentes bloqueadores de TNF. 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 à reativação do vírus da hepatite B em pacientes portadores crônicos do vírus (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 um médico com experiência 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 e de seu aparecimento foram relatados com o uso de bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®**. **SIMPONI®** não foi estudado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e deve ser usado com cautela nesses pacientes. 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.

Eventos neurológicos

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.

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. Os dados disponíveis sobre a resposta à vacinação com vacinas de vírus vivos, ou sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas de vírus vivos, são limitados em pacientes recebendo terapia anti-TNF. O uso de vacinas de vírus vivos pode resultar em infecções clínicas, incluindo infecções generalizadas.

O uso de outros agentes terapêuticos infecciosos, tais como bactérias vivas atenuadas (por exemplo, instilação da bexiga com BCG para o tratamento de câncer) pode 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**[®] em um estudo de Fase 3 em artrite psoriásica 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**[®] 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**[®] e os pacientes do grupo controle recebendo metotrexato em comparação com aqueles que não receberam metotrexato. No geral, os dados indicam que **SIMPONI**[®] não suprime a resposta imunológica humoral a essa vacina.

Reações alérgicas

- Sensibilidade ao látex

A tampa da agulha na caneta aplicadora contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

- 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 pediátrico

Não foram conduzidos estudos específicos de **SIMPONI®** em pacientes pediátricos.

- Uso geriátrico

Nos estudos de Fase 3 em artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, 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. Em colite ulcerativa, o número de pacientes com 65 anos de idade ou mais não foi suficiente para determinar se estes pacientes respondem de forma diferente de outros pacientes com idades de 18 a 65 anos. Uma vez que existe uma maior incidência de infecções na população idosa em geral, recomenda-se cautela ao se 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.

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade

Estudos de longo prazo com golimumabe em animais não conduziram à avaliação de potencial carcinogênico ou de seus efeitos sobre a fertilidade. Um estudo de fertilidade conduzido em ratos usando anticorpo análogo de rato anti-TNF não demonstrou impacto sobre a fertilidade. Não foram conduzidos estudos de mutagenicidade com golimumabe.

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 (1576 mcg/mL) é mais de 900 vezes maior que o valor mediano da $C_{máx}$ no estado de equilíbrio (1,71 mcg/mL) após a administração de 50 mg a cada 4 semanas, por via subcutânea, em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. 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 obtido neste estudo (1482 mcg/mL) é mais de 860 vezes maior que o valor mediano 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 artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. 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.

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 com **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 anacina e abatacepte, não é recomendada.

Vacinas de vírus vivos/Agentes terapêuticos infecciosos

Vacinas de vírus vivos não devem ser administradas concomitantemente a **SIMPONI®**.

Agentes terapêuticos infecciosos não devem ser administrados concomitantemente a **SIMPONI®**.

Metotrexato

Não foi observado efeito significativo do metotrexato na depuração de **SIMPONI®** administrado por via intravenosa. Após a administração subcutânea, o uso concomitante de metotrexato resultou em concentrações maiores de **SIMPONI®** no estado de equilíbrio em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica ou espondilite anquilosante. No entanto, os dados não sugerem uma necessidade de ajuste de dose de **SIMPONI®** ou metotrexato.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Proteger da luz. Não congelar. Não agitar. Manter a caneta aplicadora na embalagem original a fim de protegê-la da luz.

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.

Aspecto físico

SIMPONI® é uma solução límpida a ligeiramente opaca e incolor a levemente amarelada. Essa aparência não é incomum nas soluções que contêm proteína.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

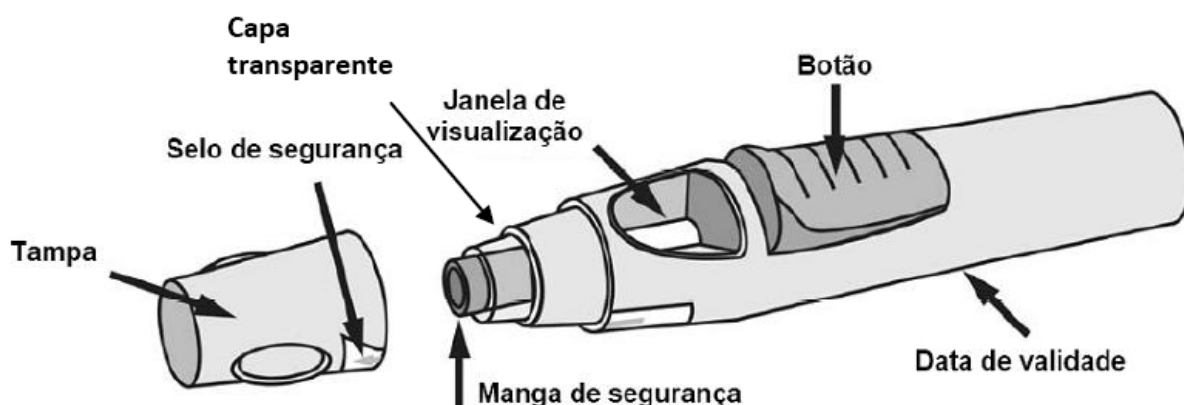
POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Para aplicar a caneta aplicadora de **SIMPONI®** é necessário que você seja instruído sobre a forma correta de aplicação. Tenha certeza de ter recebido todas as instruções necessárias antes de aplicar **SIMPONI®** caneta aplicadora. Antes de aplicar, leia atentamente as instruções do modo de usar.

Etapa 1: Preparando-se para utilizar a caneta aplicadora

A figura a seguir mostra como é a caneta aplicadora:



NÃO agitar a caneta aplicadora em nenhum momento.

NÃO remover a tampa da caneta aplicadora até o momento da aplicação.

Verificar o prazo de validade

Verificar a data de validade (indicada por “VAL”) na caneta aplicadora.

Você também pode verificar o prazo de validade impresso na embalagem externa do produto e nessa bula.

Se o prazo de validade estiver vencido, não utilizar o produto.

Verificar o selo de segurança

Verificar o selo de segurança ao redor da tampa da caneta aplicadora. Se o selo estiver rompido, não utilize o produto.

Aguardar 30 minutos

Para garantir uma aplicação apropriada, deixar a caneta aplicadora atingir a temperatura ambiente, ficando fora da embalagem externa por 30 minutos antes do uso. Manter longe do alcance de crianças.



NÃO aquecer a caneta aplicadora de nenhuma outra maneira (por exemplo, **NÃO** colocar em um aparelho de micro-ondas ou em água quente).

NÃO retirar a tampa da caneta aplicadora enquanto estiver deixando o produto atingir a temperatura ambiente.

NÃO é recomendado retornar a caneta aplicadora para o refrigerador, pois isso pode afetar a qualidade do produto. **NÃO** retirar a caneta aplicadora do refrigerador se o produto não for administrado.

Preparar o material adicional

Preparar o material adicional necessário para a aplicação. Este inclui uma compressa com álcool, bola de algodão ou gaze e um recipiente adequado para descartar objetos pontiagudos cortantes.

Verificar a solução injetável na caneta aplicadora

Olhar pela janela de visualização da caneta aplicadora. Certificar-se de que o líquido é claro e incolor a levemente amarelado.

Você também poderá notar uma bolha de ar – isto é normal.

NÃO usar se o líquido estiver com a coloração alterada, turvo ou se contiver partículas.

Etapa 2: Escolher e preparar o local da aplicação

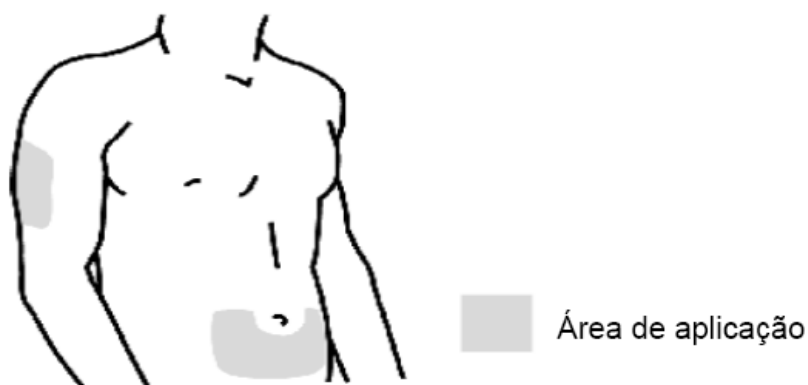
Escolher o local da aplicação

O local da aplicação recomendado é a parte da frente no meio da coxa (ver figura):



Você também pode utilizar a parte baixa do abdome abaixo do umbigo. Não utilizar a área circular próxima ao umbigo.

A injeção também pode ser aplicada na área externa dos braços (ver figura).



NÃO aplicar nas áreas em que a pele estiver sensível, contundida, vermelha, escamosa ou dura. Evitar áreas com cicatrizes ou estrias

Preparar o local da aplicação

Lavar bem as mãos com sabão e água morna.

Limpar o local da aplicação com um algodão com álcool.

NÃO tocar novamente a área antes da aplicação. Deixar a pele secar antes de aplicar.

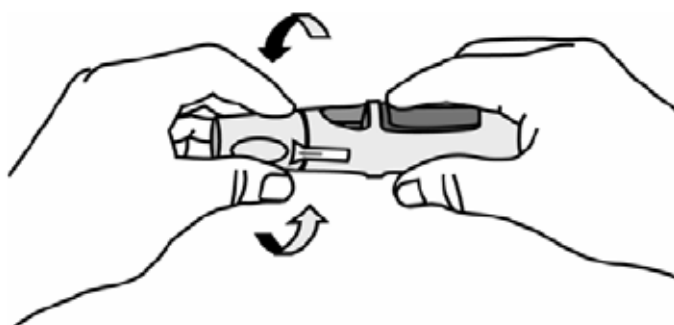
NÃO abanar ou soprar a área limpa.

Etapa 3: Aplicando SIMPONI®

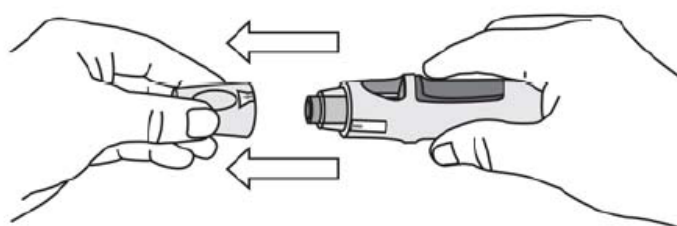
Retirar a tampa

NÃO retirar a tampa até que esteja tudo pronto para a aplicação de SIMPONI® caneta aplicadora. A solução deverá ser aplicada dentro de 5 minutos após a tampa ter sido retirada.

Quando estiver pronto para aplicar, girar levemente a tampa para romper o selo de segurança.



Retirar a tampa e jogá-la imediatamente no lixo.



NÃO recolocar a tampa, pois isso pode causar dano à agulha no interior da caneta aplicadora.

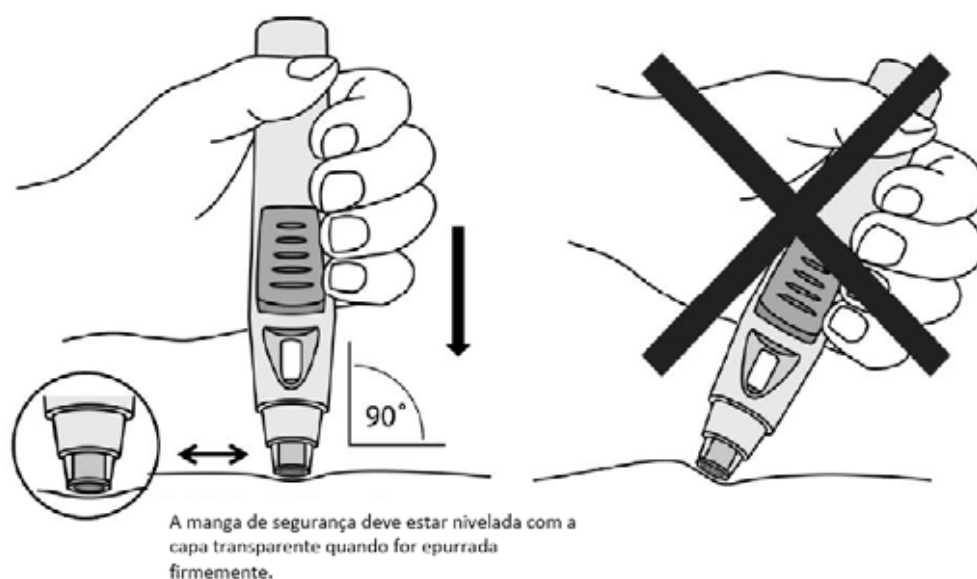
Observação: Não usar a caneta aplicadora se ela cair sem a tampa em sua posição.

Pressionar a caneta aplicadora contra a pele

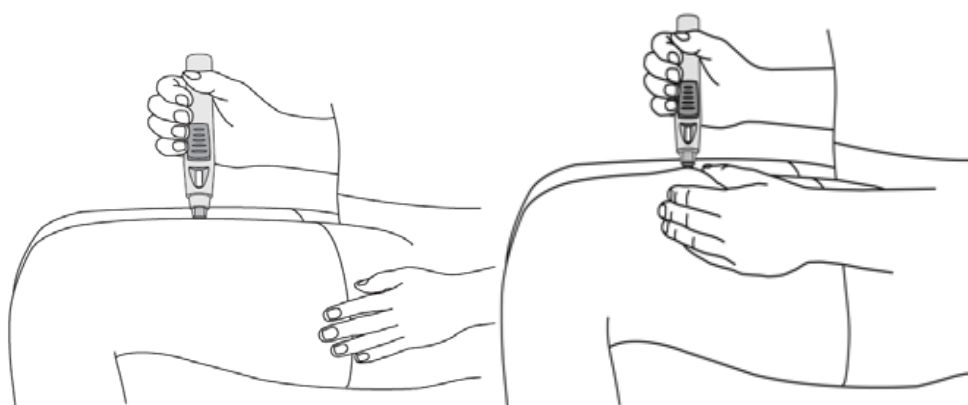
Segurar a caneta aplicadora confortavelmente com uma das mãos. **NÃO** pressionar o botão neste momento.

Empurrar firmemente a extremidade aberta da caneta aplicadora contra a pele em um ângulo de 90 graus.

Pressionar o botão **somente após** a caneta aplicadora ser firmemente empurrada contra a pele e a manga de segurança tiver deslizado completamente sob a capa transparente.

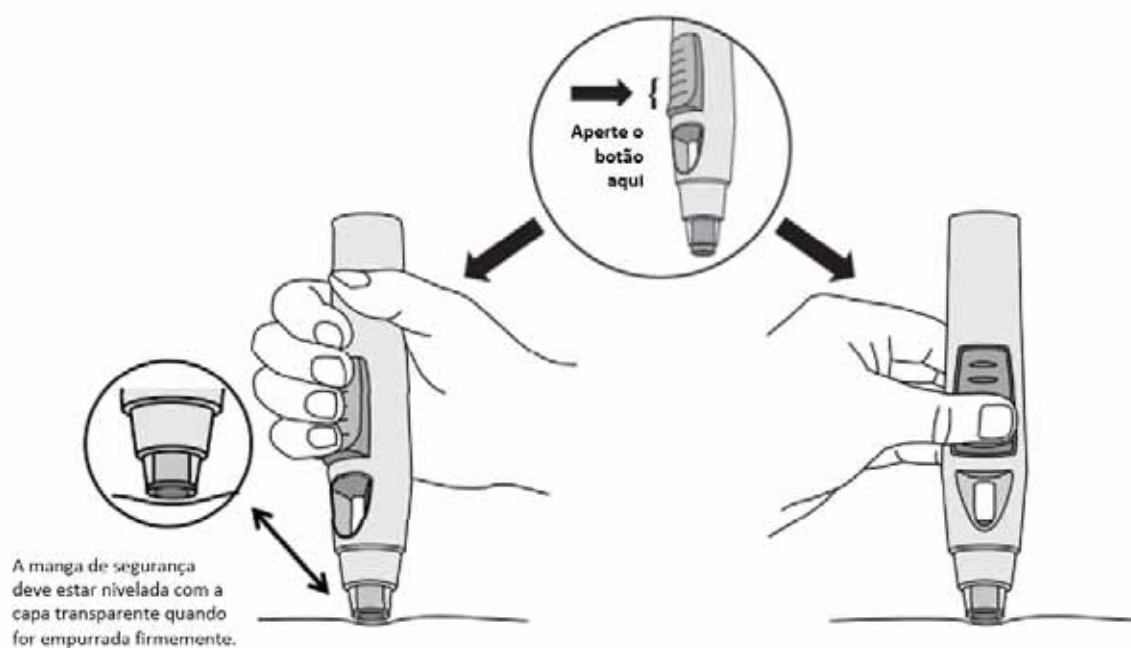


Recomenda-se que a injeção seja realizada sem pinçar a pele (figura à esquerda). Entretanto, se o profissional preferir, é possível pinçar a pele para criar uma superfície mais firme para a injeção (figura à direita).



Apertar o botão para aplicar

Continuar segurando firmemente a caneta aplicadora contra a pele e apertar a parte frontal em relevo do botão com os dedos ou com o polegar. Não será possível pressionar o botão a menos que a caneta aplicadora esteja firmemente pressionada contra a pele e a manga de segurança tiver deslizado sob a capa transparente. Quando o botão for pressionado ele permanecerá ativado, não sendo necessário manter a pressão sobre ele.



Você ouvirá o som alto de um “click” - não se assuste. O primeiro “click” indica que a agulha foi inserida e a aplicação teve início.

NÃO retirar a caneta aplicadora da pele. Se você retirar a caneta da pele, você pode não aplicar toda a dose de medicamento necessária.

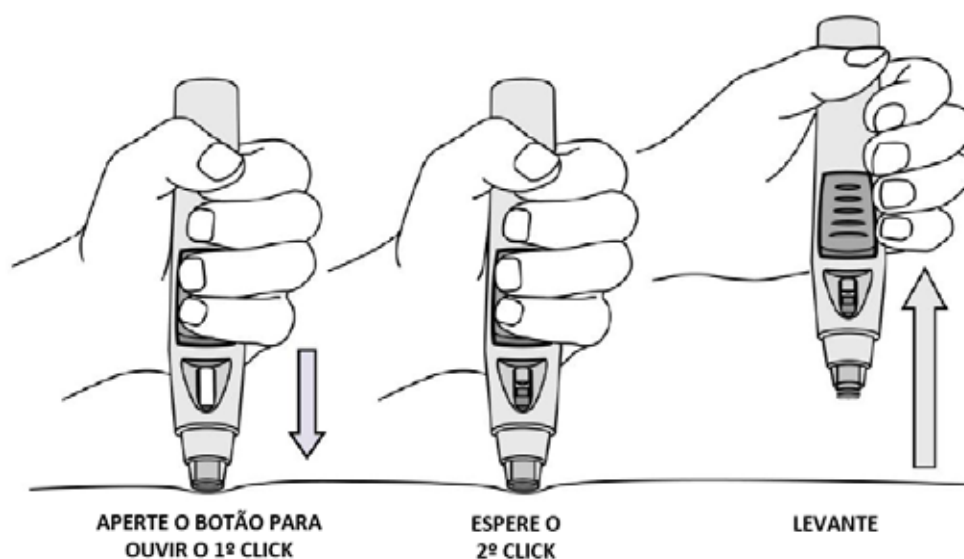
Aguardar o segundo “click”

Continuar segurando a caneta aplicadora contra a pele até que ouça o segundo “click” (isso geralmente leva cerca de 3 a 6 segundos, mas pode levar até 15 segundos para que você escute o som do segundo “click”).

O segundo “click” indica que a aplicação terminou e que a agulha foi retraída para o interior da caneta aplicadora.

Nota: Se você tiver problemas de audição e não ouvir o segundo “click”, conte 15 segundos a partir do momento em que você pressionou o botão e então levante a caneta aplicadora do local da aplicação.

Levantar a caneta aplicadora do local da aplicação.



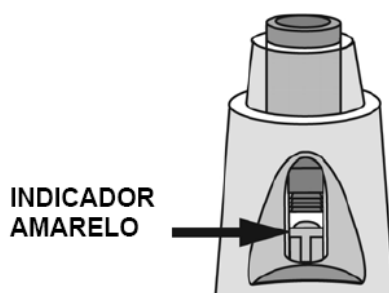
Etapa 4: Verificar a janela de visualização

Após a aplicação, verificar a janela de visualização para se certificar de que o indicador amarelo está visível.

O indicador amarelo pode não preencher a janela de visualização inteira. Isso é normal. Isso indica que a caneta aplicadora funcionou da maneira correta.

Se você acha que o paciente não recebeu a aplicação, verificar o indicador amarelo novamente para confirmar que a dose foi liberada.

Se o indicador amarelo não estiver visível na janela de visualização, o paciente deverá ser orientado a procurar orientação médica. O paciente **NÃO** deverá administrar a segunda dose sem conversar previamente com seu médico.



Descarte da caneta aplicadora utilizada

Descartar imediatamente a caneta aplicadora em recipiente adequado para objetos pontiagudos cortantes. Não a jogue em lixo comum.

Descartar o recipiente de acordo com as legislações locais quando o recipiente estiver completo.



Usar bola de algodão ou gaze

Pode haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local da aplicação, o que é normal.

Pressionar uma bola de algodão ou gaze no local da aplicação e segurar por 10 segundos.

NÃO esfregar o local da aplicação.

Cobrir o local da aplicação com um pequeno curativo adesivo, se necessário.

Posologia

SIMPONI® caneta aplicadora é fornecido na forma de uma solução estéril em uma seringa de vidro com uma agulha de aço fixa. Essa seringa preenchida está contida em uma caneta aplicadora de uso único. A tampa da agulha é feita de borracha natural seca contendo látex.

O tratamento com **SIMPONI®** deve ser iniciado e supervisionado por profissionais qualificados, com experiência no diagnóstico e no tratamento de artrite reumatoide, artrite psoriásica ou espondilite anquilosante.

Adultos (≥ 18 anos)

Artrite reumatoide

SIMPONI® 50 mg é administrado na forma de uma injeção subcutânea uma vez ao mês, sempre no mesmo dia de cada mês.

Artrite psoriásica

SIMPONI® 50 mg é administrado na forma de uma injeção subcutânea uma vez ao mês, sempre no mesmo dia de cada mês.

Espondilite anquilosante

SIMPONI® 50 mg é administrado na forma de uma injeção subcutânea uma vez ao mês, sempre no mesmo dia de cada mês.

Pacientes idosos (≥ 65 anos)

Não requer nenhum ajuste de dose nos idosos.

Pacientes pediátricos (< 18 anos)

SIMPONI® não é recomendado para uso em crianças com menos de 18 anos devido à falta de dados de eficácia e segurança.

Pacientes com função renal e/ou hepática comprometida

SIMPONI® não foi estudado nessas populações de pacientes. Não pode ser feita nenhuma recomendação quanto à dose.

Instruções de administração e descarte do material: São fornecidas instruções completas para a administração de **SIMPONI®** no item **Modo de usar**. Os pacientes devem ser instruídos a aplicar a quantidade total de **SIMPONI®** de acordo com as diretrizes providenciadas no item **Modo de usar**. Na ausência de estudos de compatibilidade, **SIMPONI®** não deve ser misturado com outros medicamentos. Todo o produto remanescente ou material utilizado deve ser descartado de modo seguro em recipientes de descarte adequados.

Conduta em caso de esquecimento de dose: Se o paciente não aplicar a dose de **SIMPONI®** na data planejada, a dose omitida deve ser aplicada assim que possível. Os pacientes devem ser orientados a não aplicar dose dobrada para compensar a dose omitida.

Após aplicar a dose omitida; a próxima dose deve ser administrada com base na orientação a seguir:

- Se a dose omitida tiver **menos** de 2 semanas de atraso, o paciente deve aplicar a dose omitida e realizar a próxima dose mantendo a programação de data original.
- Se a dose omitida tiver **mais** de 2 semanas de atraso, o paciente deve aplicar a dose omitida e realizar a próxima dose em uma nova programação mensal, a partir da data desta última aplicação.

REAÇÕES ADVERSAS

Os dados de segurança dos estudos clínicos Fase 2 e 3 estão disponíveis para 5519 pacientes tratados com **SIMPONI®**, incluindo 3090 com artrite reumatoide, 394 com artrite psoriásica, 564 com espondilite anquilosante, 1240 com colite ulcerativa e 231 com asma persistente grave. As reações adversas ao medicamento, observadas com **SIMPONI®**, estão resumidas na Tabela 6.

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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabela 6: Resumo de reações adversas a **SIMPONI® 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

Incomum	respiratório inferior (pneumonia), infecções virais (tais como gripe e herpes), bronquite, sinusite, infecções fúngicas superficiais, abscesso
Rara	Septicemia (incluindo choque séptico), infecções oportunistas (infecções invasivas fúngicas, bacterianas, micobacterianas atípicas e protozoárias), artrite bacteriana, pielonefrite
	Reativação de hepatite B, histoplasmosse, coccidioidomicose, pneumocistose, tuberculose, bursite infecciosa
Neoplasias benignas e malignas	
Rara	Linfoma, leucemia
Desconhecida	Malignidade pediátrica*
Exames laboratoriais	
Comum	Aumento na alanina aminotransferase, aumento na aspartato aminotransferase
Incomum	Diminuição na contagem de neutrófilos
Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Comum	Anemia
Incomum	Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia
Distúrbios do sistema imunológico	
Comum	Autoanticorpos positivos, 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, endurecimento, dor, hematoma, prurido, irritação, parestesia)

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

Infecções

No período controlado dos estudos pivotais, a infecção do trato respiratório superior foi a reação adversa mais comum relatada em 12,6% dos pacientes tratados com **SIMPONI**[®] (incidência por pacientes-ano: 0,61; IC de 95%: 0,55, 0,67) em comparação com 10,7% dos pacientes do grupo controle (incidência por paciente-ano: 0,53; IC de 95%: 0,44, 0,63). Nos períodos controlados e não controlados dos estudos, com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 2 anos, a incidência de infecções no trato respiratório superior por pacientes-ano foi de 0,36 eventos; IC de 95%: 0,35, 0,37, para os pacientes tratados com **SIMPONI**[®].

No período controlado dos estudos clínicos pivotais, foram observadas infecções em 22,8% dos pacientes tratados com **SIMPONI**[®] (incidência por pacientes-ano: 1,30; IC de 95%: 1,22, 1,40) em comparação com 19,9% dos pacientes do grupo controle (incidência por pacientes-ano: 1,23; IC de 95%: 1,92, 1,38). Nos períodos controlados e não controlados dos estudos, com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 2 anos, a incidência de infecções por paciente-ano foi de 0,84 eventos; IC de 95%: 0,82, 0,85, para os pacientes tratados com **SIMPONI**[®].

Infecções graves observadas em pacientes tratados com **SIMPONI**[®] incluíram septicemia, pneumonia, celulite, abscesso, infecções oportunistas e tuberculose. No período controlado dos estudos de artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, foram observadas infecções graves em 2,4% dos pacientes tratados com **SIMPONI**[®] e 1,3% dos pacientes do grupo controle. A incidência de infecções graves por paciente-ano de acompanhamento no período controlado dos estudos de artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante foi de 0,07; IC de 95%: 0,05, 0,11 para o grupo tratado com **SIMPONI**[®] 100 mg, 0,03; IC de 95%: 0,01, 0,07 para o grupo tratado com 50 mg de **SIMPONI**[®] e 0,04; IC de 95%: 0,02, 0,08 para o grupo placebo. No período controlado dos estudos de indução de **SIMPONI**[®], foram observadas infecções graves em 0,8% dos pacientes tratados com **SIMPONI**[®] em comparação com 1,5% dos pacientes do grupo placebo. Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos pivotais, com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 2 anos, houve uma maior incidência de infecções graves, incluindo infecções oportunistas e tuberculose em pacientes recebendo 100 mg de **SIMPONI**[®], comparado com pacientes recebendo 50 mg de **SIMPONI**[®]. A incidência por paciente-ano de todas as infecções graves foi de 0,04; IC de 95%: 0,04, 0,05, em pacientes recebendo 100 mg de **SIMPONI**[®] e 0,03; IC de 95%: 0,02, 0,03, em pacientes recebendo 50 mg de **SIMPONI**[®]. Estes resultados podem ser confundidos pelo desenho dos estudos clínicos pivotais e diferentes durações de acompanhamento entre os grupos de tratamento.

Malignidades

- Linfoma

A incidência de linfoma em pacientes tratados com **SIMPONI**[®] durante os estudos clínicos pivotais foi maior do que a esperada na população geral. Nos períodos controlados e não controlados desses estudos clínicos, com uma

mediana de acompanhamento de aproximadamente 2 anos, uma maior incidência de linfoma foi observada em pacientes recebendo 100 mg de **SIMPONI**[®] comparado com pacientes recebendo 50 mg de **SIMPONI**[®]. Estes resultados podem ser confundidos pelo reduzido número de eventos, desenhos dos estudos clínicos de Fase 3, e diferentes durações de acompanhamento entre os grupos de tratamento. A maioria dos linfomas ocorreu no Estudo 2 em artrite reumatoide, que envolveu pacientes previamente expostos a agentes anti-TNF que tinham doença de maior duração e mais refratária.

- Malignidades com exceção do linfoma

Nos períodos controlados dos estudos clínicos pivotais, a incidência de malignidades não-linfoma (excluindo câncer de pele não-melanoma) foi semelhante entre os grupos tratados com **SIMPONI**[®] e controle. Em aproximadamente 2 anos de acompanhamento, a incidência de malignidades não-linfoma (excluindo câncer de pele não-melanoma) foi semelhante à população em geral.

Em um estudo clínico exploratório envolvendo pacientes com asma persistente grave, um número maior de pacientes tratados com **SIMPONI**[®] apresentou malignidades em comparação com os pacientes do grupo controle. Não se conhece a significância desse achado na população asmática.

Não se sabe o papel em potencial da terapia bloqueadora de TNF sobre o desenvolvimento de malignidades.

Distúrbios desmielinizantes

Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos pivotais com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 2 anos, uma maior incidência de desmielinização foi observada em pacientes recebendo 100 mg de **SIMPONI**[®], comparado com pacientes recebendo 50 mg de **SIMPONI**[®]. Estes resultados podem ser confundidos pelo reduzido número de eventos, desenhos dos estudos pivotais, e diferentes durações de acompanhamento entre os grupos de tratamento.

Elevações nas enzimas hepáticas

No período controlado dos estudos clínicos pivotais de artrite reumatoide e espondilite anquilosante, ocorreram elevações leves de ALT [> 1 e $< 3 \times$ ULN (limite superior do normal)] em proporções semelhantes de pacientes tratados com **SIMPONI**[®] e pacientes do grupo controle (22,1% a 27,4% dos pacientes); no estudo em espondilite anquilosante, mais pacientes tratados com **SIMPONI**[®] (25,6%) do que pacientes do grupo controle (3,9%) tiveram elevações leves de ALT. Nos períodos controlados e não controlados dos estudos pivotais de artrite reumatoide e artrite psoriásica, com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 5 anos, a incidência de elevações leves de ALT foi semelhante nos pacientes tratados com **SIMPONI**[®] e nos pacientes do grupo controle. No estudo pivotal em espondilite anquilosante, a incidência de elevações leves de ALT foi maior em pacientes tratados com **SIMPONI**[®] do que nos pacientes do grupo controle.

No período controlado dos estudos clínicos pivotais de indução com **SIMPONI**[®] em colite ulcerativa, elevações leves de ALT (> 1 e $< 3 \times$ ULN) ocorreram em proporções semelhantes de pacientes tratados com **SIMPONI**[®] e pacientes do grupo controle (8,0% a 6,9%, respectivamente). Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos pivotais de colite ulcerativa com uma mediana de acompanhamento de aproximadamente 1 ano, a incidência de elevações leves de ALT foi de 17,4% em pacientes recebendo **SIMPONI**[®].

Nos períodos controlados dos estudos pivotais em artrite reumatoide e espondilite anquilosante, elevações de ALT ≥ 5 x ULN foram incomuns e observadas em um número maior de pacientes tratados com **SIMPONI**[®] (0,4% a 0,9%) do que naqueles do grupo controle (0,0%). Essa tendência não foi observada na população com artrite psoriásica.

Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos pivotais em artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, com uma mediana de acompanhamento de 3 anos, a incidência de elevações de ALT ≥ 5 x ULN foi similar tanto em pacientes tratados com **SIMPONI**[®] quanto nos pacientes do grupo controle. A maioria dessas elevações foi assintomática.

Nos períodos controlados dos estudos clínicos pivotais de indução com **SIMPONI**[®] em colite ulcerativa, elevações de ALT ≥ 5 x ULN ocorreram em proporções similares de pacientes tratados com **SIMPONI**[®] e pacientes tratados com placebo (0,3% a 1,0%, respectivamente). Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos pivotais em colite ulcerativa, com uma mediana de acompanhamento de 1 ano, a incidência de elevações de ALT ≥ 5 x ULN foi de 0,7% em pacientes recebendo **SIMPONI**[®].

Reações no local da aplicação

Nos períodos controlados dos estudos clínicos pivotais, 5,1% dos pacientes tratados com **SIMPONI**[®] tiveram reações no local da aplicação em comparação com 2,0% dos pacientes do grupo controle. A maioria das reações no local da aplicação foi de leve a moderada e a manifestação mais frequente foi eritema no local da aplicação. Em estudos clínicos controlados de Fase 2 e 3 em artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, asma persistente grave, e estudos clínicos de Fase 2/3 em colite ulcerativa, nenhum dos pacientes tratados com **SIMPONI**[®] desenvolveu reações anafiláticas consideradas relacionadas a **SIMPONI**[®].

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

O uso de agentes bloqueadores de TNF foi associado com a formação de autoanticorpos e, raramente, com o desenvolvimento de uma síndrome semelhante ao lúpus.

Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos pivotais, com 1 ano de acompanhamento, 3,5% dos pacientes tratados com **SIMPONI**[®] e 2,3% daqueles do grupo controle eram recém-ANA-positivos (em títulos de 1:160 ou mais). A frequência de anticorpos anti-dsDNA com 1 ano de acompanhamento nos pacientes anti-dsDNA negativos no período inicial foi incomum.

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 a medicamentos 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).

Classe de Sistema/Órgão	Reação Adversa	Frequência
Neoplasias benignas e malignas	Melanoma	Rara

Classe de Sistema/Órgão	Reação Adversa	Frequência
	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 Muito rara
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Reações cutâneas bolhosas Esfoliação da pele	Incomum 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: Baxter Pharmaceutical Solutions LLC, Indiana, EUA

Embalado 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

SAC 0800 7011851
www.janssen.com.br

Venda sob prescrição médica.

® Marca registrada.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/05/2014	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	“Características Farmacológicas” ; “Advertências e Precauções”; “Posologia e Modo de Usar” “Reações Adversas”	VPS	Solução injetável de 50 mg/0,5 mL de golimumabe, em embalagem com 1 caneta aplicadora.
06/03/2014	0164115/14- 8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	“Advertências e Precauções”; “Reações Adversas”	VPS	Solução injetável de 50 mg/0,5 mL de golimumabe, em embalagem com 1 caneta aplicadora.
07/10/2013	0841641/13- 9	10456 - PRODUTO	09/09/2013	0764889/13-8	10279- PRODUTO	04/10/2013	“Posologia e Modo de Usar”	VPS	Solução injetável de 50 mg/0,5 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula				de golimumabe, em embalagem com 1 caneta aplicadora.
10/04/2013	0272906/13-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	“Advertências e Precauções”; “Interações Medicamentosas ”; “Reações Adversas”; “Posologia e Modo de Usar”	VPS	Solução injetável de 50 mg/0,5 mL de golimumabe, em embalagem com 1 caneta aplicadora.