IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SIMPONI®

golimumabe | Solução injetável

APRESENTAÇÃO

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

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

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.

1. INDICAÇÕES

Artrite reumatoide

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.

Artrite psoriásica:

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

O tratamento de artrite psoriásica ativa em pacientes com 2 anos de idade ou mais, 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 que apresentaram resposta inadequada ou intolerância à terapia convencional. **SIMPONI®** também demonstrou melhorar a função física e a qualidade de vida relacionada à saúde.

Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular (AIJp)

SIMPONI® isoladamente ou em associação com MTX, é indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa em crianças com 2 ou mais anos de idade, que apresentaram uma resposta inadequada a tratamento prévio com MTX.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Artrite reumatoide

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). 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. ≥ 20% de melhora na contagem de articulações edemaciadas (66 articulações) e de articulações doloridas (68 articulações); e

2. ≥ 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 ≥ 50% ou ≥ 70% nos ítens 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 [sqrt(dolorida 28)] + 0,28 [sqrt(edemaciada 28)] + 0,36 [Ln (PCR+1)] [ou 0,70Ln(VHS)] + 0,014 (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 ≤1,2	≤0,6
≤3,2	Boa	moderada	nenhuma
>3,2 a ≤5,1	Moderata	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			
Basal (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			
Basal (mediana)	22,0	24,0	

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 14	13%	62%	p≤0,001
Semana 24	14%	64%	p≤0,001
Semana 52	N/A[b]	71%	
Avaliação da dor pelo paciente			
Basal (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			
Basal (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			
Basal (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			
Basal (mediana)	1,6	1,6	
Semana 14	7%	29%	p≤0,001
Semana 24	9%	30%	p≤0,001
Semana 52	N/A[b]	30%	
PCR (mg/dL)			
Basal (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%	

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**

[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)

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]**
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 na pontuação total de vdH-S em relação ao valor basal na Semana 24	113 (57%)	279 (71%)	0,001
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 (± DP) no HAQ em relação ao valor basal até a Semana 14 foi 0,50 ± 0,58 para o grupo **SIMPONI®** IV + MTX e 0,19 ± 0,56 para o grupo placebo IV + MTX. A melhora média do valor basal até a Semana 24 foi 0,53 ± 0,64 para o grupo **SIMPONI®** IV + MTX e 0,20 ± 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 ≥ 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 ± DP	1,57 ± 0,62	1,56 ± 0,67
Mediana	1,63	1,63
Melhora no HAQ		
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). No basal, 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 ± 10,3 versus 1,5 ± 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 ± 10,546 versus 2,16 ± 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 ± 10,793 versus 2,54 ± 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 no basal 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 ½ 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 ± DP do impacto auto-relatado da doença na produtividade no grupo **SIMPONI®** IV + MTX e no grupo placebo IV + MTX foi -2,78 ± 2,92 versus -1,03 ± 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.

Após administração IV em pacientes com AIJp, anticorpos para **SIMPONI®** foram detectados em 31% dos pacientes tratados com **SIMPONI®**. Quando testados, aproximadamente metade dos anticorpos para **SIMPONI®** foram neutralizantes. Pacientes com AIJp, que desenvolveram anticorpos para golimumabe, geralmente apresentavam concentrações séricas baixas de golimumabe no estado de equilíbrio.

- Artrite psoriásica

A eficácia e segurança de **SIMPONI® IV** foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo em 480 pacientes ≥ 18 anos com artrite psoriásica ativa, apesar do tratamento com um antiinflamatório não esteroide (AINE) ou terapia antirreumática modificadora da doença (DMARD) (estudo PsA). Não foi permitido tratamento prévio com um biológico. Os pacientes neste estudo tiveram diagnóstico de AP durante, pelo menos, seis meses e apresentaram sintomas da doença ativa (≥ 5 articulações edemaciadas, ≥ 5 articulações dolorosas e um nível de PCR ≥ 0,6 mg/dL). Os pacientes foram randomizados para receber **SIMPONI® IV** 2 mg/kg (N = 241) ou placebo (N = 239) como uma infusão intravenosa de 30 minutos nas Semanas 0, 4, 12 e 20. Todos os pacientes com placebo receberam **SIMPONI® IV** na Semana 24, Semana 28 e de 8 em 8 semanas até a Semana 52. Pacientes no grupo tratado com **SIMPONI® IV** continuaram a receber infusões de **SIMPONI® IV** na Semana 28 e a cada 8 semanas até a Semana 52.

Os pacientes foram autorizados a continuar com doses estáveis de MTX, AINEs e corticosteroides orais de baixa dose (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona por dia) durante o estudo. Foi proibido o uso de outros DMARDs, incluindo agentes citotóxicos ou outros produtos biológicos.

O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes que alcançou uma resposta ACR 20 na Semana 14.

Os pacientes com cada subtipo de AP foram incluídos, englobando artrite poliarticular com ausência de nódulos reumatoides (44%), artrite periférica assimétrica (19%), envolvimento da articulação interfalangeana distal (8,1%), espondilite com artrite periférica (25%) e artrite mutilante (4,8%). A duração mediana da doença de AP foi de 3,5 anos, 86% dos pacientes já haviam utilizado MTX e 35% dos pacientes receberam pelo menos um outro DMARD no passado. No basal, 76% e 54% dos pacientes apresentavam entesite e dactilite, respectivamente. A mediana da pontuação vdH-S total modificada no início do estudo foi de 15,5. Durante o ensaio, o uso de medicamentos concomitantes foi: MTX (70%), corticosteroides orais (28%) e AINEs (71%).

Resposta clínica

No estudo AP, o tratamento com **SIMPONI® IV**, comparado com o placebo, resultou em uma melhoria significativa dos sinais e sintomas, conforme demonstrado pela porcentagem de pacientes com uma resposta ACR 20 na Semana 14 (vide Tabela 6). Respostas semelhantes de ACR 20 na Semana 24 foram observadas nos pacientes com diferentes subtipos de AP. As respostas ACR 20 observadas nos grupos tratados com **SIMPONI® IV** foram similares em pacientes que estavam recebendo MTX concomitantemente ou não.

Tabela 6: Estudo AP IV: Percentual de pacientes com respostas ACR nas Semanas 14 e 24

	Placebo N ª =239	**SIMPONI® IV N ª =241**	**Diferença entre tratamento (IC 95%)**
Resposta ACR 20			
Semana 14	**22%**	**75%**	**53%* (46, 61)**
Semana 24	24%	77%	53%* (45, 60)
Resposta ACR 50			
Semana 14	6,3%	44%	37%* (30, 44)
Semana 24	6,3%	54%	47%* (40, 54)
Resposta ACR 70			
Semana 14	2,1%	25%	22%* (17, 28)
Semana 24	3,3%	33%	29%* (23, 36)

Nota: A análise é baseada na população com intenção de tratar. A última observação levada a adiante foi realizada para dados perdidos parcialmente e imputação de não-respondedores para dados completamente ausentes. Os pacientes que descontinuaram o tratamento devido à falta de eficácia foram imputados como não-respondedores, assim como os pacientes que iniciaram medicação proibida, aumentaram os corticosteroides ou o MTX, ou não conseguiram uma melhora de pelo menos 5% nas contagens de articulações na Semana 16 e receberam intervenção medicamentosa concomitante (corticosteroides, MTX ou AINEs).

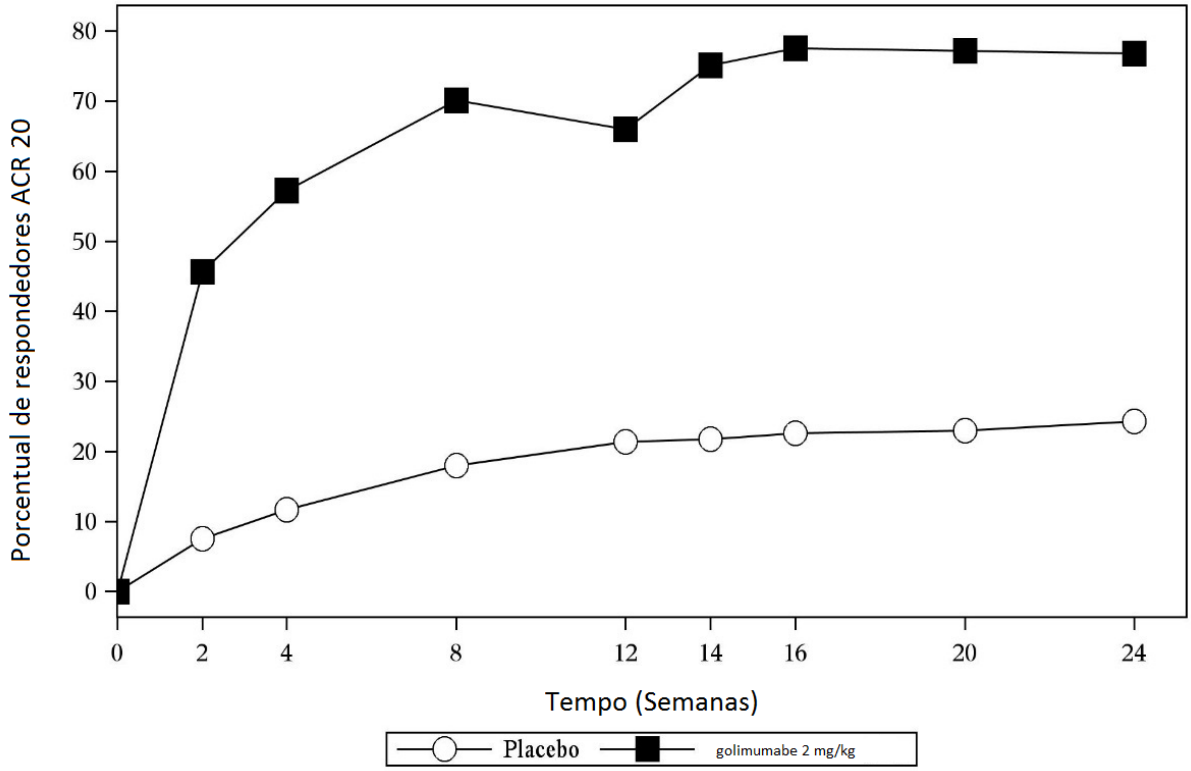
[a] N reflete pacientes randomizados.

O texto em negrito indica o desfecho primário.

* $p < 0,001$

A porcentagem de pacientes que obteve respostas de ACR 20 em visita na Semana 24 para o Estudo AP IV é mostrada na Figura 1.

Figura 1: Estudo AP IV: Porcentagem de pacientes que obteve resposta ACR 20 até a Semana 24



A análise é baseada na população com intenção de tratar. A última observação levada a adiante foi realizada para dados perdidos parcialmente e imputação de não-respondedores para dados completamente ausentes. Os pacientes que descontinuaram o tratamento devido à falta de eficácia foram imputados como não-respondedores, assim como os pacientes que iniciaram medicação proibida, aumentaram os corticosteroides ou o MTX, ou não conseguiram uma melhora de pelo menos 5% nas contagens de articulações na Semana 16 e receberam intervenção medicamentosa concomitante (corticosteroides, MTX ou AINEs).

A Tabela 7 mostra a melhora dos componentes individuais de resposta ACR para os grupos **SIMPONI® IV** e placebo no estudo AP.

Tabela 7: Estudo AP IV: Mudança mediana do basal dos componentes ACR na Semana 14

	Placebo N [a] =239		**SIMPONI® IV N [a] =241**	
	Basal	Semana 14 Mudança do basal	Basal	Semana 14 Mudança do basal
Componentes ACR				
Número de articulações edemaciadas (0-66)	14	-2,9	14	-11
Número de articulações dolorosas (0-68)	26	-4,2	25	-15
Avaliação da dor pelo paciente (0-100 mm)	63	-11	65	-32
Avaliação global do médico (0-100 mm)	64	-13	62	-39
Índice de Incapacidade (HAQ) (0-3)[b]	1,2	-0,13	1,3	-0,60
PCR (mg/L)[c]	20	-2,9	19	-16

Nota: Todos os valores são medianas.

[a] N reflete pacientes randomizados; O número real de pacientes avaliáveis para cada desfecho final pode variar.

[b] Questionário de Avaliação de Saúde – Índice de Incapacidade.

Os pacientes com entesite no basal foram avaliados quanto à melhora mediana usando o Leeds Enthesitis Index (LEI) em uma escala de 0-6. Os pacientes tratados com **SIMPONI® IV** apresentaram melhora significativamente maior na entesite, com uma redução mediana de 1,8 em comparação com uma redução médica nos pacientes tratado com placebo de 0,8 na Semana 14. Os pacientes com dactilite no basal foram avaliados quanto à melhora mediana em uma escala de 0-60. Os pacientes tratados com **SIMPONI® IV** apresentaram melhora significativamente maior, com uma redução mediana de 7,8 em comparação com a redução mediana de 2,8 nos pacientes tratados com placebo na Semana 14.

Resposta radiográfica

No estudo AP, o dano da articular estrutural foi avaliado radiograficamente e expressado como uma alteração em comparação com o basal na Semana 24 no Escore modificado vdH-S e seus componentes, o escore de erosão e o escore de estreitamento do espaço articular (JSN). **SIMPONI® IV** inibiu significativamente a progressão do dano estrutural em comparação com o placebo, conforme avaliado pelo escore vdH-S total modificado como mostrado na Tabela 8.

	Placebo N[a]=237	**SIMPONI® IV N=237**	**Diferença do placebo (IC 95%)**
	Basal	Basal	
Escore total do vdH-S modificado	2,0	-0,4	-2,3 (-2,9, -1,7)

Na Semana 24, uma maior proporção de pacientes no grupo tratado com **SIMPONI® IV** (72%) não apresentou progressão de dano estrutural (alteração no escore VdH-S total modificado ≤ 0), em comparação com 43% dos pacientes no grupo placebo.

Função física e Respostas

A melhoria da função física pelo índice de incapacidade do HAQ (HAQ-DI) demonstrou que a proporção de pacientes que alcançaram uma melhora clínica significativa de ≥ 0,3 na pontuação do HAQ-DI foi maior no grupo tratado com **SIMPONI® IV** em comparação com placebo na Semana 14 (69% comparado a 32%).

Outros resultados relacionados à saúde

O estado geral de saúde foi avaliado pelo questionário Short Form Health Survey (SF-36) de 36 itens. No estudo AP IV, os pacientes que receberam **SIMPONI® IV** demonstraram uma melhora maior do basal em comparação com o placebo no resumo do componente físico, nos escores sumários do componente mental e nos oito domínios do SF-36.

- Espondilite anquilosante

A eficácia e a segurança de **SIMPONI® IV** foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo (Estudo EA) em 208 adultos ≥ 18 anos de idade com espondilite anquilosante (EA) ativa e resposta inadequada ou intolerância aos AINEs. Os pacientes tiveram um diagnóstico de EA definitivo por pelo menos 3 meses, de acordo com os critérios modificados de Nova York. Os pacientes apresentaram sintomas de doença ativa [Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4, VAS total para dorsalgia ≥ 4, em escalas de 0 a 10 cm (0 a 100 mm) e um título de PCR ≥ 0,3 mg/dL (3 mg/L)]. Os pacientes foram randomizados para receber **SIMPONI® IV** 2 mg/kg (N = 105) ou placebo (N = 103) em uma infusão intravenosa em 30 minutos nas Semanas 0, 4 e 12. Todos os pacientes com placebo receberam **SIMPONI® IV** na Semana 16, Semana 20 e após a cada 8 semanas até a Semana 52. Os pacientes do grupo de tratamento **SIMPONI® IV** continuaram recebendo infusões de **SIMPONI® IV** na Semana 20 e a cada 8 semanas até a Semana 52. Os pacientes foram autorizados a continuar com doses estáveis concomitantes de MTX, SSZ, hidroxicloroquina (HCQ), corticosteroides orais de baixa dose (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona por dia) e/ou AINEs durante o estudo. No decorrer do estudo, foi proibido o uso de outros medicamentos antirreumáticos modificador da doença (DMARD), incluindo agentes citotóxicos ou outros produtos biológicos.

O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes que obtiveram uma resposta ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis) 20 na Semana 16.

No estudo EA, a duração mediana da doença EA foi de 2,8 anos, a duração mediana da dor lombar inflamatória foi de 8 anos, 90% foram positivos para HLA-B27, 8,2% tiveram cirurgia ou procedimento nas articulações, 5,8% tinham anquilose completa da coluna vertebral, 14% haviam recebido tratamento prévio com um bloqueador de TNF biológico (além do golimumabe) e descontinuado por outras razões que não a falta de eficácia nas primeiras 16 semanas de tratamento (insuficiência primária) e 76% receberam pelo menos um DMARD no passado. Durante o estudo, o uso de medicamentos concomitantes foi de AINES (88%), SSZ (38%), corticosteroides (26%), MTX (18%) e HCQ (0,5%).

Resposta clínica

No estudo EA, o tratamento com **SIMPONI® IV**, em comparação com o placebo, resultou em uma melhora significativa nos sinais e sintomas como demonstrado pela porcentagem de pacientes com resposta ASAS 20 na Semana 16 (vide Tabela 6).

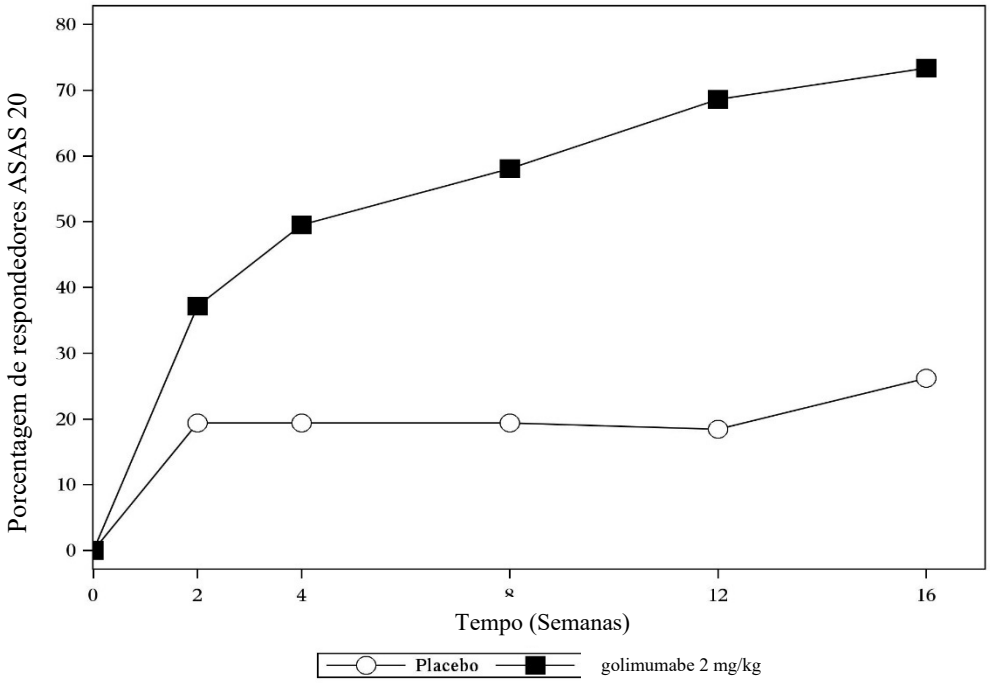
Tabela 6: Estudo EA: Porcentagem de respondedores ASAS na Semana 16

	Placebo N[a]=103	**SIMPONI® IV** N[a]=105	**Diferença de tratamento (95% IC)**
Respondedores			
ASAS 20	**26%**	**73%**	**47%* (35, 59)**
ASAS 40	8,7%	48%	39% (28, 50)

Nota: A análise é baseada na população com intenção-de-tratar. A última observação realizada foi realizada para dados perdidos parcialmente e imputação de não-respondedores para dados completamente ausentes.
[a] N reflete pacientes randomizados.
Texto em negrito indica o desfecho primário.
* $p < 0,001$

A porcentagem de pacientes que obteve resposta ASAS 20 à visita da Semana 16 no estudo EA é mostrada na Figura 2.

Figura 2: **Estudo EA : Porcentagem de pacientes que atingiu resposta ASAS 20 até a Semana 16**



A análise é baseada na população com intenção-de-tratar. A última observação realizada foi realizada para dados perdidos parcialmente e imputação de não-respondedores para dados completamente ausentes.

A Tabela 7 mostra as melhoras nos componentes do critério de resposta ASAS e outras medidas da atividade da doença para **SIMPONI® IV** e grupos placebo no estudo EA.

Tabela 7: **Estudo EA : Mudança mediana em componentes do ASAS 20 e outras medidas de atividade de doença na Semana 16[a]**

	Placebo N[a] =103		**SIMPONI® IV** N[a] =105	
	Basal	Semana 16 Mudança do basal	Basal	Semana 16 Mudança do basal
Critério de respostas ASAS 20				
Avaliação Global do Paciente na Atividade da Doença (0-100 mm)[b]	71	-8,3	73	-34
Dor nas costas total (0-100 mm)[c]	73	-12	72	-32
BASFI (0-10)[d]	6,1	-0,5	6,3	-2,4
Inflamação (0-10)[e]	7,4	-1,1	7,3	-3,6
Escore BASDAI	7,1	-1,1	7,1	-3,1
BASMI[f]	5,0	-0,1	5,0	-0,4
CRP (mg/L)	19	-2,3	20	-17

Nota: Todos os valores são medianas.

[a] N reflete pacientes randomizados; número real de pacientes avaliáveis para cada desfecho pode variar.
[b] Medida com a Escala Visual Analógica (VAS) com 0 = muito bem, 100 = muito ruim
[c] Medida com a Escala Visual Analógica (VAS) com 0 = sem dor, 100 = dor mais severa
[d] BASFI é Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.
[e] A inflamação é a mediana de 2 auto-avaliações da rigidez matinal no (escore) BASDAI.
[f] Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

Na Semana 16, uma maior porcentagem de pacientes tratados com **SIMPONI® IV** atingiu um nível baixo de atividade da doença (<2 [em uma escala de 0 a 10 cm] nos quatro domínios de ASAS) comparado aos pacientes tratados com placebo (16,2% vs. 3,9%).

Outros resultados relacionados à saúde

O estado geral de saúde foi avaliado pelo questionário Short Form Health Survey (SF-36) de 36 itens. No estudo EA, os pacientes que receberam **SIMPONI® IV** demonstraram uma melhora maior do basal em comparação com o placebo no resumo do componente físico, nos escores sumários do componente mental e em todos os oito domínios do SF-36.

Os pacientes tratados com **SIMPONI® IV** apresentaram uma melhoria significativa aos pacientes tratados com placebo na qualidade de vida relacionada com a saúde avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida Espondilite Anquilosante (ASQoL).

- Artrite psoriásica juvenil (APsj)

A eficácia de **SIMPONI®** em pacientes pediátricos com APsj é baseada na exposição farmacocinética e extrapolação da eficácia estabelecida de **SIMPONI®** em pacientes adultos com APs no estudo de APs IV (GO-VIBRANT).

- Artrite idiopática juvenil poliarticular

A eficácia de **SIMPONI®** em pacientes pediátricos com AIJp é baseada na exposição farmacocinética e na extrapolação da eficácia estabelecida de **SIMPONI®** em pacientes adultos com artrite reumatoide (AR). A eficácia de **SIMPONI®** também foi avaliada em um estudo multicêntrico, aberto, de braço único em 127 crianças (2 a <18 anos de idade) com AIJp, apesar do tratamento com MTX por pelo menos 2 meses (GO-VIVA). Todos os pacientes receberam **SIMPONI®** 80 mg/m2 como uma infusão intravenosa nas Semanas 0, 4 e a cada 8 semanas até a Semana 52. Os pacientes continuaram com as doses estáveis de MTX semanalmente até a Semana 28; após a Semana 28, mudanças na dose de MTX foram permitidas. Os subtipos de pacientes com AIJp no início do estudo incluíram: fator reumatóide negativo (43%), fator reumatóide positivo (35%), artrite relacionada à entesite (9%), oligoarticular estendida (6%), artrite psoriática juvenil (4%) e AIJ sistêmica sem manifestações sistêmicas (3%). A mediana do número basal de articulações ativas foi de 14 e a mediana da PCR foi de 0,47 mg/dL.

Os pacientes neste estudo demonstraram respostas ACR AIJ 30, 50, 70 e 90 já na Semana 4.

Na Semana 52, 76% das crianças foram ACR AIJ 30 respondedores e 74%, 65% e 49% dos pacientes foram ACR AIJ 50, ACR AIJ 70 e ACR AIJ 90 respondedores, respectivamente. Na semana 52, 34% das crianças tinham doença inativa definida como tendo a presença de todos os seguintes: nenhuma articulação com artrite ativa; sem febre, erupção cutânea, serosite, esplenomegalia, hepatomegalia ou linfadenopatia generalizada atribuível à AIJ; sem uveíte ativa; PCR normal (<0,287 mg/dL sem doença inflamatória subjacente); avaliação global médica da atividade da doença (≤ 5 mm de VAS); duração da rigidez matinal <15 minutos.

As mudanças no ACR AIJ na Semana 52 estão incluídas na Tabela 8.

Tabela 8: Estudo AIJp IV: Melhoras da linha basal de componentes ACR Ped na Semana 52[a]		
	Percentual médio de melhora n[b]=127	
	Semana 28	Semana 52
Avaliação global médica da doença (VAS[c] 0-10 cm)	92%	96¨%
Avaliação global do paciente/pai do bem-estar geral (VAS 0-10 cm)	63%	70%
Número de articulação ativa	94%	100%
Número de articulações com limitação de amplitude de movimento	89%	85%
Função física por CHAQ[d]	57%	63%
PCR (mg/dL)	53%	48%
[a] linha basal = Semana 0 [b] "n" reflete pacientes recrutados, número atual avaliado pode mudar		

[c] VAS: Escala Visual Analógica

[d] CHAQ: Questionário de Avaliação de Saúde da Criança

Referências bibliográficas:

1. Weinblatt ME, Bingham CO, Mendelsohn AM, et al. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, an Anti-TNFα 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].

2. Kavanaugh 1, Husni ME, Harrison DD, Kim L, Lo KH, Leu JH, Hsia EC. Safety and Efficacy of Intravenous Golimumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis: Results Through Week Twenty-Four of the GO-VIBRANT Study. Arthritis Rheumatol. 2017 Nov;69(11):2151-2161. [doi: 10.1002/art.40226.]

3. Deodhar A, Reveille JD, Harrison DD, Kim L, Lo KH, Leu JH, Hsia EC. Safety and Efficacy of Golimumab Administered Intravenously in Adults with Ankylosing Spondylitis: Results through Week 28 of the GO-ALIVE Study. J Rheumatol. 2018 Mar;45(3):341-348. [doi: 10.3899/jrheum.170487]

4. Ruerto N, Brunner HI, Pacheco-Tena C, et al. Open-label phase 3 study of intravenous golimumab in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2021 Oct 2;60(10):4495-4507. [doi: 10.1093/rheumatology/keab021.]

3. 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 linfotoxina 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 ±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 sadios, 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 ± 2,0 mL/dia/kg em indivíduos sadios e 7,6 ± 2,0 mL/dia/kg em pacientes com AR.

A meia-vida terminal foi estimada em 12 ± 3 dias em indivíduos sadios e uma meia-vida similar foi observada em pacientes com AR, AP ou EA.

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

Em AR, AP e EA, a análise PK da população indicou que o uso concomitante de MTX, AINEs, corticosteroides orais ou sulfasalazina (SSZ) não influenciou significativamente a depuração do golimumabe após a administração IV.

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 ± 0,4 mcg/mL em pacientes com AR ativa apesar do tratamento com metotrexato. A concentração sérica média de soro em estado de equilíbrio em pacientes com AP foi de 0,7 ± 0,6 mcg/mL A concentração sérica média de soro em estado de equilíbrio em pacientes com EA foi de 0,8 ± 0,6 mcg/mL.

Efeito do peso na farmacocinética

Após a administração IV, os pacientes com peso corporal maior mostraram tendência para ter concentrações séricas ligeiramente 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

População pediátrica

A farmacocinética do golimumabe foi determinada em 127 crianças com AIJp com uma faixa etária de 2 a <18 anos. Quando **SIMPONI®** 80 mg/m2 foi administrado por via intravenosa a pacientes com AIJp nas Semanas 0, 4 e, então, a cada 8 semanas, as concentrações séricas atingiram o estado de equilíbrio na Semana 12. Com o uso concomitante de MTX, o tratamento com 80 mg/m2 de **SIMPONI®** resultou em um estado de equilíbriomédio da concentração sérica de golimumabe de aproximadamente 0,5 ± 0,4 mcg/mL e um estado de equilíbrio médio AUC de 425 ± 125 mcg · dia/mL em pacientes com AIJp na Semana 28. No geral, as concentrações mínimas de golimumabe no estado de equilíbrio observadas em pacientes com AIJp estavam dentro da faixa observada para AR e APs em adultos após a administração de **SIMPONI®**.
Consistente com os dados de infusão intravenosa em pacientes adultos com AR, as análises farmacocinéticas da população para **SIMPONI®** intravenoso em AIJp revelaram que não houveram diferenças clinicamente relevantes na exposição ao golimumabe após a administração intravenosa de **SIMPONI®** 80 mg/m2 em pacientes pediátricos em uma faixa de idade e de diferentes pesos corporais.

Sexo

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

Idosos (≥ 65 anos)

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.

Etnia

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

Insuficiência renal ou hepática

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. 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 predispô-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 (vide "Reações Adversas"). 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, EA 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 (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

Foram relatados melanoma e carcinoma das células de Merkel em pacientes tratados com agentes bloqueadores de TNF, incluindo **SIMPONI®** (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 desmielizantes 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, agranulocitose 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®** 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®** 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 MTX em comparação com aqueles que não receberam MTX. No geral, os dados indicam que **SIMPONI®** 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 pediátrico

Vacinação

Se possível, é recomendado que antes de iniciar a terapia com **SIMPONI®**, os pacientes pediátricos sejam atualizados com todas as imunizações de acordo com as diretrizes de imunização atuais.

- Uso geriátrico

Nos estudos de Fase 3 SC para AR, AP e EA e nos estudos de Fase 3 IV para AR, 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. Nos estudos de Fase 3 IV em AP e EA, houve um número insuficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de maneira diferente de pacientes com idade entre 18 e 65 anos. 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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.

6. 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade do medicamento é de 36 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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso, manuseio e descarte

Realizar o procedimento em condições assépticas.

1. Calcule a dosagem e o número de frascos-ampola de **SIMPONI®** necessários com base na dosagem recomendada para adultos de 2 mg/kg e o peso do paciente para artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. Calcule a dosagem e o número de frascos ampola de **SIMPONI®** necessários com base na dosagem pediátrica recomendada de 80 mg/m2 e a área de superfície corporal (ASC) do paciente, para AIJp e pacientes pediátricos com artrite psoriásica. 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 mcm 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 por infusão intravenosa.

A eficácia e a segurança da troca entre as formulações IV e SC não foram estabelecidas.

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.

Artrite reumatoide

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 (vide "Instruções de uso, manuseio e descarte").

Artrite psoriásica

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 (vide "Instruções de uso, manuseio e descarte").

Espondilite anquilosante

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 (vide "Instruções de uso, manuseio e descarte").

Artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite psoriásica juvenil em crianças de 2 anos de idade ou mais

80 mg / m2 de SIMPONI® devem ser administrados através de uma infusão intravenosa de 30 minutos nas Semanas 0 e 4 e, posteriormente, a cada 8 semanas. O volume necessário por dose deve ser determinado de acordo com a altura e o peso do paciente, conforme mostrado na Tabela 9.

Tabela 9: Volume de Dose de SIMPONI® em Pacientes Pediátricos com AIJp ou APsj Usando Frascos-ampola de 50 mg/4 mL (12,5 mg/mL)*

Peso Corporal Total (kg)	Altura (cm)													
	70 to <75 cm	75 to <85 cm	85 to <95 cm	95 to <105 cm	105 to <115 cm	115 to <125 cm	125 to <135 cm	135 to <145 cm	145 to <155 cm	155 to <165 cm	165 to <175 cm	175 to <185 cm	185 to <195 cm	195 to <200 cm
	Volume de Dose Total (mL)													
10 to <15 kg	3	3,5	3,5	3,5	4	4								
15 to <20 kg	3,5	4	4	4,5	4,5	5	5	5						
20 to <25 kg	4	4,5	4,5	5	5	5,5	5,5	6	6	6,5				
25 to <30 kg		5	5	5,5	6	6	6,5	6,5	7	7	7	7,5		
30 to <35 kg			5,5	6	6,5	6,5	7	7	7,5	7,5	8	8	8,5	
35 to <40 kg				6,5	7	7	7,5	7,5	8	8	8,5	8.5	9	9
40 to <45 kg					7	7,5	8	8	8,5	8,5	9	9.5	9,5	9,5
45 to <50 kg						8	8,5	8,5	9	9	9,5	10	10	10,5
50 to <55 kg						8,5	9	9	9,5	9,5	10	10.5	10,5	11
55 to <60 kg							9	9,5	10	10	10,5	11	11	11,5
60 to <65 kg							9,5	10	10,5	10,5	11	11	11,5	12
65 to <70 kg							10	10,5	10,5	11	11,5	11.5	12	12,5
70 to <75 kg								10,5	11	11,5	12	12	12,5	12,5
75 to <80 kg								11	11,5	12	12	12.5	13	13
80 to <85 kg								11,5	12	12	12,5	13	13,5	13,5
85 to <90 kg										12,5	13	13.5	13,5	14
90 to <95 kg										13	13,5	13.5	14	14,5
95 to <100 kg										13,5	13,5	14	14,5	14,5

*Volumes de dose total listados na tabela são baseados nos cálculos de área de superfície corporal com a fórmula Mosteller, multiplicando pela dose de 80 mg/m^2 baseada na ASC, e dividindo pela concentração do frasco-ampola de **SIMPONI®** de 50 mg/4 mL (12,5 mg/mL) para obter o volume total de dose por infusão intravenosa. O número de frascos-ampola necessários deve ser calculado.

Populações especiais

- Uso pediátrico (menores de 18 anos)

O uso de **SIMPONI®** para AIJp e APsj em pacientes pediátricos com 2 anos de idade ou mais é suportado por evidências de estudos adequados e bem controlados de SIMPONI® em adultos com artrite reumatoide e artrite psoriásica, dados farmacocinéticos em pacientes adultos com artrite reumatoide e artrite psoriásica e dados de farmacocinética, segurança e eficácia de um estudo clínico aberto em 127 pacientes pediátricos de 2 a <18 anos de idade com AIJp (vide "Propriedades farmacodinâmicas").

A segurança e eficácia de **SIMPONI®** em pacientes pediátricos com 2 anos de idade ou menos não foram estabelecidas na AIJp ou APsj. A segurança e eficácia de **SIMPONI®** em pacientes pedátricos para outras indicações além de AIJp ou APsj não foram estabelecidas.

- Uso geriátrico (65 anos de idade e acima)

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

- 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.

9. 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 comparados 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 6161 pacientes tratados com golimumabe, incluindo 3090 com artrite reumatoide (estudos C0524T02, C0524T05, C0524T06, C0524T11, C0524T12, C0524T28 e CNTO148ART3001), 634 com artrite psoriásica (estudo C0524T08), 768 com espondilite anquilosante, 1245 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 (≥ 1/10); Comum (≥ 1/100, < 1/10); Incomum (≥ 1/1.000, < 1/100); Rara (≥ 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	Leucopenia (incluindo neutropenia), anemia
Incomum	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: nova ou piora, 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)

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" e elevação de enzimas hepáticas, 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.

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, 0,06 para o grupo de 50 mg de golimumabe e 0,04; IC 95%: 0,02, 0,07 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 controladas dos estudos pivotais para colite ulcerativa na indução de golimumabe, a elevação da ALT ≥ 5 x 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 ≥ 5 x LSN foi de 0,8% nos pacientes que receberam golimumabe.

Nos estudos pivotais do IV, as elevações das enzimas hepáticas foram comparáveis às observadas nos estudos do SC, com exceção dos seguintes:

No período controlado dos estudos pivotais do IV, para artrite psoriásica, observaram-se elevações suaves da ALT (> 1 e <3 x LSN) em mais pacientes tratados com golimumabe (34%) do que em pacientes do grupo controle (26%).

No período controlado dos estudos pivotais do IV, para artrite psoriásica, foram observadas elevações da ALT ≥ 3 e <5 LSN em mais pacientes tratados com golimumabe (2,9%) do que em pacientes do grupo controle (0,4%).

No período controlado dos estudos pivotais do IV, para artrite psoriásica, foram observadas elevações da ALT ≥ 5 x LSN em mais pacientes tratados (1,7%) do que em pacientes do grupo controle (0,4%).

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.

No período controlado dos estudos pivotais do IV, 0,2% dos pacientes tratados com placebo e 2,8% dos pacientes tratados com golimumabe tiveram reações infusionais. As reações infusionais mais comuns foram erupção cutânea e cefaleia. 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").

População pediátrica

Artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite psoriásica juvenil

A segurança de golimumabe foi estudada em um estudo de Fase 3 com 127 pacientes de 2 a <18 anos de idade com vários subtipos de AIJ [incluindo APs juvenil (n = 5)]. Neste estudo, as reações adversas observadas foram consistentes com o perfil de segurança estabelecido de **SIMPONI®** em pacientes adultos com artrite reumatoide e artrite psoriásica (vide "Propriedades farmacocinéticas - Populações especiais").

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 (≥ 1/10); Comum (≥ 1/100, < 1/10); Incomum (≥ 1/1.000, < 1/100); Rara (≥ 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	Comum
Neoplasias benignas e malignas	Melanoma, carcinoma das células de Merkel Linfoma hepatoesplênico de células T*	Rara 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 Reações liquenoides Esfoliação da pele	Incomum Rara

* Observada com outros agentes bloqueadores de TNF.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. 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.: Erika Diago Rufino - CRF/SP n° 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, 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

SAC
08007011851
www.janssen.com.br

®Marca registrada.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/11/2023.

CCDS 2104

VPS TV 6.0