

**SIMPONI<sup>®</sup>**  
golimumabe**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável de  
- 50 mg em embalagem com 1 caneta aplicadora SmartJect.

**USO SUBCUTÂNEO****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

SIMPONI 50 mg:  
Cada caneta aplicadora SmartJect contém 50 mg de golimumabe em 0,5 mL de solução injetável.  
Excipientes: sorbitol, histidina, polissorbato 80 e água para injeção. Não contém conservantes.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES****Artrite reumatoide (AR):**

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

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

SIMPONI também demonstrou melhorar a função física e a qualidade de vida relacionada à saúde. SIMPONI pode ser usado em pacientes previamente tratados com um ou mais inibidor(es) de TNF.

**Artrite psoriásica (AP):**

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

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

**Espondilite anquilosante (EA):**

SIMPONI é indicado para:

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

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

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

O estudo GO-FORWARD avaliou 444 pacientes com AR ativa apesar de receberem uma dose estável de, pelo menos, 15 mg/semana de MTX e que não haviam sido previamente tratados com um agente anti-TNF. Os pacientes foram randomizados para receber placebo + MTX (n=133), SIMPONI 50 mg + MTX (n=89), SIMPONI 100 mg + MTX (n=89) ou monoterapia com 100 mg de SIMPONI + placebo (n=133).

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

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

O desfecho coprimário do estudo GO-FORWARD e o primário do GO-AFTER foram a porcentagem de pacientes que conseguiram resposta ACR 20 na Semana 14. O outro desfecho coprimário do estudo GO-FORWARD foi a melhora desde o período inicial no escore do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ) na Semana 24. O desfecho primário para o estudo GO-BEFORE foi a porcentagem de pacientes que conseguiram resposta ACR 50 na Semana 24. Além dos desfechos primários, foram realizadas avaliações adicionais sobre o impacto do tratamento de SIMPONI nos sinais e os sintomas de artrite, função física e qualidade de vida relacionada à saúde.

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

**Sinais e sintomas**

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

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

	GO-FORWARD AR ativa apesar de MTX		GO-AFTER AR ativa, previamente tratada com um ou mais agente(s) anti-TNF		GO-BEFORE AR ativa, sem tratamento prévio com MTX	
	Placebo + MTX	SIMPONI 50 mg + MTX	Placebo	SIMPONI 50 mg	Placebo + MTX	SIMPONI 50 mg + MTX
N <sup>a</sup>	133	89	150	147	160	159
<b>Responsivos, % de pacientes</b>						
<b>ACR 20</b>						
Semana 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Semana 24	28%	60%*	16%	31%* p=0,002	49%	62% p=0,028
<b>ACR 50</b>						
Semana 14	10%	35%*	7%	15% p=0,021	NA	NA
Semana 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40% p=0,042 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>						
Semana 14	4%	14% p=0,008	2%	10% p=0,005	NA	NA
Semana 24	5%	20%*	2%	9% p=0,009	16%	24% p=0,064
<b>Resposta DAS28<sup>c</sup></b>						
Semana 14	52%	74%*	29%	56%*	NA	NA
Semana 24	47%	74%*	22%	47%*	61%	76% p=0,005
<b>Remissão de DAS28<sup>c</sup></b>						
Semana 14	13%	35%*	6%	14% p=0,028	NA	NA
Semana 24	15%	37%*	5%	15% p=0,006	28%	38% p=0,05
a: N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis para cada desfecho pode variar segundo o ponto no tempo.						
*: p ≤ 0,001						
b: Esse valor de p (50 mg vs. placebo) não deve ser interpretado como tendo implicação de significância estatística, já que o valor de p para a análise primária (grupos combinados de SIMPONI 50 e 100 mg vs. placebo) não foi estatisticamente significativo (p=0,053) e uma abordagem hierárquica foi utilizada para as análises estatísticas.						
c: Usando PCR						
NA: Não aplicável, já que os dados não foram coletados na Semana 14 nesse estudo.						

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

**Tabela 2**  
**Melhora em % nos componentes da Resposta ACR nos ensaios com AR GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE**

	GO-FORWARD AR ativa apesar de MTX		GO-AFTER AR ativa, previamente tratada com um ou mais agente(s) anti-TNF		GO-BEFORE AR ativa, sem tratamento prévio com MTX	
	Placebo + MTX	SIMPONI 50 mg + MTX*	Placebo	SIMPONI 50 mg*	Placebo + MTX	SIMPONI 50 mg + MTX
N <sup>a</sup>	133	89	150	147	160	159
<b>Número de articulações edemaciadas</b>						
Período Inicial	12,0	13,0	14	15	11	13
Semana 14	38%	62%	20%	44%	NA	NA
Semana 24	32%	72%	1%	33%	67%	76% (p=0,127)
<b>Número de articulações dolorosas</b>						
Período Inicial	21,0	26,0	26	28	26	26
Semana 14	30%	60%	6%	34%	NA	NA
Semana 24	21%	62%	-7%	29%	57%	67% (p=0,023)
<b>Avaliação de dor segundo o paciente</b>						
Período Inicial	5,7	6,1	7,1	7,0	7	7
Semana 14	18%	55%	12%	25%	NA	NA
Semana 24	15%	50%	4%	25%	44%	52% (p=0,028)
<b>Avaliação global da atividade da doença segundo o paciente</b>						
Período Inicial	5,3	6,0	6,7	6,8	6	6
Semana 14	15%	45%	8%	29%	NA	NA
Semana 24	17%	48%	2%	22%	37%	50% (p=0,042)
<b>Avaliação global da atividade da doença segundo o médico</b>						
Período Inicial	5,7	6,1	6,3	6,5	6	6
Semana 14	35%	55%	12%	38%	NA	NA
Semana 24	39%	62%	10%	35%	63%	67% (p=0,206)

Escore HAQ						
Período Inicial	1,25	1,38	1,75	1,63	1,50	1,50
Semana 14	10%	29%	0%	13%	NA	NA
Semana 24	7%	31%	0%	11%	37%	44% (p=0,141)
PCR (mg/dL)						
Período Inicial	0,8	1,0	1,0	0,9	1,4	1,3
Semana 14	2%	44%	0%	37%	NA	NA
Semana 24	0%	39%	0%	15%	43%	57% (p=0,002)

\*:  $p \leq 0,001$  para todas as comparações.  
 a: N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis para cada desfecho pode variar segundo o ponto no tempo.  
 NA: Não aplicável, já que não houve coleta de dados na Semana 14 nesse Estudo.

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

#### Função física e qualidade de vida relacionada à saúde

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

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

	GO-FORWARD AR ativa apesar de MTX		GO-AFTER AR ativa, previamente tratada com um ou mais agentes anti-TNF	
	Placebo + MTX	SIMPONI 50 mg + MTX <sup>b</sup>	Placebo	SIMPONI 50 mg <sup>b</sup>
N <sup>a</sup>	133	89	150	147
<b>Escore inicial de HAQ</b>				
Média ± DP	1,32 ± 0,70	1,41 ± 0,69	1,63 ± 0,63	1,58 ± 0,65
Mediana	1,25	1,38	1,75	1,63
<b>Melhora no HAQ</b>				
Semana 14 Média ± DP	0,16 ± 0,49	0,42 ± 0,38	NA	NA
Mediana	0,13	0,38 <sup>b</sup>	NA	NA
Semana 24 Média ± DP	<b>0,13 ± 0,58</b>	<b>0,47 ± 0,55</b>	0,03 ± 0,50	0,23 ± 0,50
Mediana	<b>0,13</b>	<b>0,38</b>	0,00	0,13

a: N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis quanto a cada desfecho pode variar na linha do tempo.  
 b:  $p < 0,001$   
 NA: Não aplicável, já que esses dados não foram coletados na Semana 14 nesse estudo.

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

**Artrite psoriásica:** A segurança e eficácia de SIMPONI foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (GO-REVEAL) em 405 pacientes adultos com AP ativa ( $\geq 3$  articulações edemaciadas e  $\geq 3$  articulações dolorosas) apesar de terapia com anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) ou DMARD. Os pacientes desse estudo haviam sido diagnosticados com AP há pelo menos 6 meses, com uma lesão de pele psoriásica com diâmetro de pelo menos 2 cm. Foram inscritos pacientes de cada subtipo de artrite psoriásica, incluindo artrite poliarticular sem nódulos reumatóides (43%), artrite periférica assimétrica (30%), artrite na articulação interfalangeana distal (15%), espondilite com artrite periférica (11%) e artrite mutilante (1%). Não foi permitido tratamento prévio com agente anti-TNF. SIMPONI foi administrado subcutaneamente em doses de 50 mg ou 100 mg, com ou sem MTX, a cada 4 semanas. Os pacientes foram designados aleatoriamente para receber placebo ( $n=113$ ), SIMPONI 50 mg ( $n=146$ ) e SIMPONI 100 mg ( $n=146$ ). O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes conseguindo resposta ACR 20 na Semana 14. Os dados de eficácia controlados por placebo foram coletados e analisados até a Semana 24.

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

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

	Placebo	SIMPONI 50 mg*
N <sup>a</sup>	113	146
<b>Responsivos, % de pacientes</b>		
<b>ACR 20</b>		
Semana 14	<b>9%</b>	<b>51%</b>
Semana 24	12%	52%
<b>ACR 50</b>		

	Placebo	SIMPONI 50 mg*
Semana 14	2%	30%
Semana 24	4%	32%
<b>ACR 70</b>		
Semana 14	1%	12%
Semana 24	1%	19%
<b>DAS 28</b>		
Semana 14	24%	66%
Semana 24	24%	64%
<b>PASI 75<sup>b</sup></b>		
Semana 14	3%	40%
Semana 24	1%	56%
<b>Escore inicial de HAQ</b>		
Média ± DP	1,03 ± 0,55	0,98 ± 0,65
Mediana	1,00	1,00
<b>Melhora em HAQ</b>		
Semana 14 Média ± DP	0,04 ± 0,44	0,31 ± 0,50
Mediana	0,00	0,25
Semana 24 Média ± DP	-0,01 ± 0,49	0,33 ± 0,55
Mediana	0,00	0,25
*: p < 0,05 para todas as comparações; os cálculos do valor de p são baseados em comparações dos valores medianos para variáveis contínuas		
a: N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis quanto a cada desfecho pode variar na linha do tempo		
b: Baseado no subconjunto de pacientes com ≥ 3% envolvimento de BSA no Período Inicial		

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

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

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

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

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

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

	Placebo	SIMPONI 50 mg*
N <sup>a</sup>	78	138
<b>Responsivos, % de pacientes</b>		
<b>ASAS 20</b>		
Semana 14	22%	59%
Semana 24	23%	56%
<b>ASAS 40</b>		
Semana 14	15%	45%
Semana 24	15%	44%
<b>ASAS 5/6</b>		
Semana 14	8%	50%
Semana 24	13%	49%
<b>BASDAI 50</b>		

	Placebo	SIMPONI 50 mg*
Semana 14	15%	46%
Semana 24	15%	51%
<b>BASDAI 70</b>		
Semana 14	5%	29%
Semana 24	8%	30%
<b>BASDAI 90</b>		
Semana 14	1%	10%
Semana 24	1%	15%
<b>BASFI (0-10): alteração mediana desde o período inicial</b>		
Período Inicial,(mediana)	4,9	5,0
Semana 14	0,1	-1,4
Semana 24	0,4	-1,6
*: p ≤ 0,001 para todas as comparações com exceção de BASDAI 90 na Semana 14, em que p = 0,017		
a: N reflete os pacientes randomizados; o número real de pacientes avaliáveis quanto a cada desfecho pode variar na linha do tempo		

Comparado com o placebo, o tratamento com SIMPONI resultou em uma melhora significativa nos sinais e sintomas, conforme demonstrado pelos escores ASAS e BASDAI nas Semanas 14 e 24. Os pacientes tratados com SIMPONI conseguiram uma melhora significativamente maior em todos os componentes de ASAS 20 em comparação ao placebo. Foram observadas melhoras nas principais medidas de atividade da doença na primeira avaliação (Semana 4) após a administração inicial de SIMPONI, mantidas até a Semana 24. Foi observada uma eficácia consistente em pacientes, independentemente do antígeno HLA-B27 ou níveis iniciais de PCR, segundo avaliação pelas respostas ASAS 20 na Semana 14. Uma porcentagem maior de pacientes tratados com SIMPONI atingiu um nível baixo de atividade da doença (definido como um valor < 2 em uma escala de 0-10 cm em cada um dos quatro parâmetros de resposta ASAS 20) na semana 14 (23%) em comparação com os pacientes tratados com placebo (5%, p < 0,001), mantida até a Semana 24.

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

**Imunogenicidade:** Anticorpos para golimumabe, quase todos neutralizantes in vitro, foram detectados em 4,3% (57/1322) dos pacientes tratados com SIMPONI em estudos Fase 3 de AR, AP e EA até a Semana 24, as taxas foram similares entre todas as indicações reumatológicas. O tratamento com MTX concomitante resultou em uma proporção menor de pacientes com anticorpos para golimumabe do que naqueles tratados com SIMPONI sem MTX (aproximadamente 2% [14/719] versus 7% [43/603], respectivamente).

O número pequeno de pacientes positivos para anticorpos antigolimumabe limita a capacidade de tirar conclusões definitivas referentes à relação entre os anticorpos antigolimumabe e as medições de segurança ou eficácia clínica.

Uma vez que as análises de imunogenicidade são específicas do produto e ensaio, a comparação das taxas de anticorpos com a de outros produtos não é apropriada.

#### Referências bibliográficas:

1. Kavanaugh A, McInnes A, Mease P, et al. Golimumab, a New Human Tumor Necrosis Factor \_ Antibody, Administered Every Four Weeks as a Subcutaneous Injection in Psoriatic Arthritis Twenty-Four-Week Efficacy and Safety Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Arthritis & Rheumatism*, 60 (4):976–986 DOI 10.1002/art.24403.
2. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé L, et al, for the GO-AFTER Study Investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 374: 210–221.
3. Inman RD, Davis, Jr.JC, van der Heijde D, Diekman L, et al. Efficacy and Safety of Golimumab in Patients With Ankylosing Spondylitis Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial. *Arthritis & Rheumatism*, 2008; 58(11): 3402–3412 [DOI 10.1002/art.23969]
4. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW et al. Golimumab, a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody, Injected Subcutaneously Every Four Weeks in Methotrexate-Naive Patients With Active Rheumatoid Arthritis Twenty-Four-Week Results of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Golimumab Before Methotrexate as First-Line Therapy for Early-Onset Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2009; 60(8):2272–2283. [DOI 10.1002/art.24638]
5. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor  $\alpha$  given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789–796. [doi:10.1136/ard.2008.099010]
6. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study.

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

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**DESCRIÇÃO:** O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1 $\kappa$  produzido por uma linhagem celular de hibridoma murino com tecnologia de DNA recombinante.

**AÇÕES:** O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano que forma complexos de alta afinidade e estabilidade junto com formas bioativas solúveis e transmembranais do fator de necrose tumoral humano (TNF), que impede a ligação do TNF com seus receptores. Uma expressão elevada de TNF foi associada com 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 (características dessas doenças).

**TOXICOLOGIA PRÉ-CLÍNICA:** Os dados não-clínicos não revelam nenhum perigo especial para humanos baseando-se em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade com doses repetidas e toxicidade na reprodução. Não foi conduzido nenhum estudo de mutagenicidade, nem de fertilidade em animais, tão pouco de carcinogenicidade a longo prazo utilizando golimumabe.

#### **FARMACOLOGIA CLÍNICA:**

**Propriedades farmacodinâmicas:** Foi demonstrado que a ligação do TNF humano com golimumabe neutraliza a expressão na superfície celular induzida pelo TNF das moléculas de adesão E-selectina, da molécula de adesão celular vascular (VCAM)-1 e da molécula de adesão intercelular (ICAM)-1 por células endoteliais humanas. A secreção induzida por TNF da interleucina(IL)-6, IL-8 e do fator estimulante da colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) por células endoteliais humanas também foi inibida pelo golimumabe. In vivo, o tratamento com golimumabe gerou um atraso estatisticamente significativo no início dos sintomas clínicos em comparação com camundongos não tratados, além de uma redução significativa na patologia articular.

SIMPONI foi eficaz na modulação de marcadores selecionados de inflamação e de metabolismo ósseo entre as indicações. Foi observada uma melhora nos níveis de proteína C reativa (PCR) em relação aos grupos placebo, e o tratamento com SIMPONI resultou em reduções significativas em comparação com os valores iniciais nos níveis séricos de IL-6, ICAM-1, metaloproteinase-3 (MMP-3) da matriz e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) em comparação com o tratamento de controle. Além disso, os níveis de TNF $\alpha$  foram reduzidos em pacientes com AR e EA e de IL-8 naqueles com AP. Essas mudanças foram observadas na primeira avaliação (Semana 4) após a administração inicial de SIMPONI e, de modo geral, foram sustentadas até as Semanas 14 e/ou 24. SIMPONI com ou sem MTX resultou em alterações significativas nos níveis séricos de marcadores selecionados do metabolismo ósseo [aumento de osteocalcina e pró-peptídeo N-terminal tipo I pró-colágeno (PINP) e diminuição dos níveis de desoxipiridinolina (DPD)] na Semana 4. Todas essas alterações nos biomarcadores são consistentes com uma melhora nos processos da doença com redução da inflamação, aumento do crescimento ósseo e diminuição da reabsorção óssea.

**Propriedades farmacocinéticas:** Após a administração subcutânea (SC) de SIMPONI em indivíduos saudáveis ou pacientes com AR, o tempo mediano até alcançar concentrações séricas máximas ( $T_{max}$ ) variou de 2 a 6 dias. Uma injeção SC de 50 mg de golimumabe em indivíduos saudáveis produziu uma concentração sérica máxima média  $\pm$  desvio padrão ( $C_{max}$ ) de  $3,1 \pm 1,4$  mcg/mL. O golimumabe exibiu farmacocinética proporcional à dose em pacientes com AR com doses variando de 0,1 a 10,0 mg/kg após uma dose intravenosa (IV) única. Após uma administração IV única na mesma variação de dose em pacientes com AR, estimou-se que a depuração sistêmica média de golimumabe seria de 4,9 a 6,7 mL/dia/kg, e o volume médio de distribuição variou de 58 a 126 mL/kg, o que indica que golimumabe é distribuído primariamente no sistema circulatório com distribuição extravascular limitada. Os valores medianos de meia-vida terminal foram estimados como sendo de  $12 \pm 3$  dias nos indivíduos saudáveis com AR, AP ou EA. Após uma injeção SC única de 100 mg, a absorção de SIMPONI foi semelhante no braço, abdômen e coxa, com uma biodisponibilidade absoluta média de 51%. Uma vez que o SIMPONI exibiu farmacocinética aproximadamente proporcional à dose após uma administração SC, espera-se que a biodisponibilidade absoluta da dose de 50 mg de SIMPONI seja semelhante à de 100 mg.

Quando 50 mg de SIMPONI foram administrados SC em pacientes com AR, AP ou EA a cada 4 semanas, as concentrações séricas alcançaram estado estacionário na Semana 12. Com uso concomitante de MTX, o tratamento com 50 mg de SIMPONI SC a cada 4 semanas resultou em uma média de concentração sérica mínima no estado estacionário de aproximadamente 0,6 mcg/mL em pacientes com AR ativa mesmo com a terapia com MTX, e aproximadamente 0,5 mcg/mL em pacientes com AP ativa e aproximadamente 0,6 mcg/mL em pacientes com EA. Pacientes com AR, AP ou EA que não receberam uso concomitante de MTX tiveram concentrações mínimas de golimumabe aproximadamente 30% menores no estado estacionário do que aqueles que receberam SIMPONI com MTX. A análise farmacocinética da população em pacientes com AR também indicou que o uso concomitante de MTX poderia reduzir a depuração aparente de golimumabe em 17,1%. Entretanto, não foi constatado que o uso concomitante de medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais, corticosteroides orais ou sulfasalazina influencia na depuração aparente de golimumabe.

As análises farmacocinéticas da população mostraram que houve uma tendência de maior depuração aparente de golimumabe em indivíduos com sobrepeso. Entretanto, as análises de subgrupo por quartis de peso não demonstraram uma diferença significativa na eficácia clínica entre os diferentes grupos de dose. Portanto, não existe a necessidade de ajustar a dose de SIMPONI de acordo com o peso do paciente.

Os pacientes que desenvolveram anticorpos antigolimumabe geralmente tiveram concentrações séricas mínimas de golimumabe no estado estacionário (ver "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA – Imunogenicidade").

Estudos Fase 3 avaliaram a segurança e a eficácia do SIMPONI em um programa de dosagem de administração a cada 4 semanas, com uma janela prospectivamente permitida de 3 a 7 dias. Os pacientes receberiam um total de 13 doses ao longo de 1 ano, quando SIMPONI é administrado a cada 4 semanas em vez de 12 doses quando é administrado mensalmente. Isso resulta em uma diferença calculada na exposição de golimumabe de aproximadamente 8% quando administrado mensalmente segundo a recomendação.

#### **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**

##### **PRECAUÇÕES:**

##### **Infecções**

Houve relatos de infecções bacterianas (incluindo septicemia e pneumonia), micobacteriana (tuberculose), fúngica invasiva e oportunistas, até mesmo fatalidades, em pacientes recebendo agentes bloqueadores de TNF, incluindo SIMPONI.

Algumas dessas infecções graves ocorreram em pacientes recebendo terapia imunossupressora concomitante que, além de sua doença subjacente, podia predispor-los às infecções. No caso de pacientes que residem 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 com risco tratados com SIMPONI, deve-se suspeitar de uma infecção fúngica invasiva se eles desenvolverem uma doença sistêmica séria. Infecções fúngicas invasivas podem se apresentar como doenças disseminadas e não localizadas e o teste de antígeno-anticorpo pode ser negativo em alguns pacientes com infecção ativa. Deve-se considerar terapia antifúngica empírica apropriada enquanto estão sendo realizados testes diagnósticos adicionais. A decisão de administrar a terapia antifúngica empírica deve ser feita, se praticável, em consulta com um médico especialista no diagnóstico e tratamento de infecções fúngicas invasivas, e deve levar em conta o risco da infecção fúngica grave, bem como da terapia antifúngica.

SIMPONI não deve ser administrado a pacientes com infecção ativa e clinicamente importante. Deve-se ter precaução quando considerar o uso de SIMPONI em pacientes com infecção crônica ou histórico de infecção recorrente. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição a fatores de risco em potencial 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 tuberculose latente deve ser iniciado antes da terapia com SIMPONI.

Tratamento contra tuberculose deve ser considerado antes de iniciar a administração de SIMPONI em pacientes com histórico de tuberculose latente ou ativa onde o tratamento adequado não pode ser confirmado.

Testes para tuberculose latente podem gerar resultados falso-negativos, especialmente em pacientes imunocomprometidos ou gravemente doentes. Antes de iniciar SIMPONI, o tratamento para tuberculose latente deve ser considerado em pacientes que têm fatores de risco significantes para tuberculose, apesar do teste negativo. A decisão de iniciar o tratamento contra tuberculose nesses pacientes só deve ser feita após consulta com um médico com experiência no tratamento de tuberculose e levando em conta tanto o risco da infecção quanto da terapia. Os pacientes recebendo SIMPONI devem ser monitorados rigorosamente quanto a sinais e sintomas de tuberculose ativa, durante e após o tratamento, incluindo pacientes que tiveram resultado de teste negativo para infecções de tuberculose latente.

### **Reativação do vírus da hepatite B**

Conforme observado com o uso de outros medicamentos imunossupressores, o uso de agentes bloqueadores de TNF foi associado com a reativação do vírus da hepatite B em pacientes portadores crônicos (ou seja, positivos para antígeno de superfície). 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.

**Malignidades:** Desconhece-se 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 antes de 18 anos de idade) para tratamento da artrite idiopática juvenil, doença de Crohn ou outras condições. Aproximadamente a metade dos relatos foi de linfomas. Os outros casos foram representados por uma variedade de outras malignidades, incluindo aqueles que geralmente não são observados 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 não é claro.

### **Linfoma**

Nas porções controladas de ensaios clínicos de todos os agentes bloqueadores de TNF, incluindo SIMPONI, mais casos de linfoma foram observados entre os pacientes recebendo tratamento anti-TNF em comparação com os controles. Durante os ensaios clínicos Fase 2 e 3 de SIMPONI, a incidência de linfoma em pacientes tratados com SIMPONI foi maior do que a esperada na população geral. Pacientes com artrite reumatoide e outras doenças inflamatórias crônicas, especialmente aqueles com doença altamente ativa e/ou exposição crônica a terapias imunossupressoras, podem ter um risco maior (até várias vezes) do que a população geral ao desenvolvimento de linfoma, mesmo na ausência de terapia bloqueadora de TNF.

### **Leucemia**

Foram relatados casos de leucemia aguda e crônica após a comercialização de bloqueador de TNF no tratamento da artrite reumatoide e outras indicações. Mesmo na ausência de tratamento com bloqueador de TNF, os pacientes portadores de artrite reumatoide podem apresentar risco aumentado (aproximadamente 2 vezes) em comparação com a população em geral, para desenvolvimento de leucemia.

### **Malignidades com exceção do linfoma**

Nas porções controladas dos ensaios clínicos Fase 2 e 3 de SIMPONI em AR, AP e EA, a incidência de malignidades não-linfoma (excluindo câncer de pele não-melanoma) foi semelhante entre os grupos tratados com SIMPONI e controle.

Em um ensaio clínico exploratório que avaliou o uso de SIMPONI em pacientes com asma persistente grave, houve relato de mais malignidades em pacientes tratados com SIMPONI em comparação com os controles (ver “9. REAÇÕES ADVERSAS”). A significância desse achado é desconhecida.

#### **Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)**

Casos de agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e aparecimento de ICC foram relatados com o uso de bloqueadores de TNF. SIMPONI não foi estudado em pacientes com ICC e deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência cardíaca. Caso se tome a decisão de administrar SIMPONI a pacientes com insuficiência cardíaca, eles devem ser monitorados com rigor durante a terapia e SIMPONI deve ser descontinuado se aparecerem novos sintomas da insuficiência cardíaca ou se ela apresentar agravamento.

#### **Eventos neurológicos**

O uso de agentes bloqueadores de TNF, incluindo SIMPONI, foi associado (em casos raros) com novo início ou exacerbação de sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica de distúrbios desmielinizantes do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla. Em pacientes com distúrbios desmielinizantes pré-existentes ou de início recente, os benefícios e riscos de tratamento anti-TNF devem ser cuidadosamente considerados antes de iniciar a terapia com SIMPONI.

#### **Administração concomitante de SIMPONI com anacina**

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

#### **Administração concomitante de SIMPONI com abatacepte**

Nos estudos clínicos, a administração concomitante de agentes bloqueadores do TNF e abatacepte foi associada com um risco aumentado de infecções, incluindo infecções graves em comparação com a administração de agentes bloqueadores de TNF isoladamente, sem benefício clínico adicional. Por causa da natureza dos eventos adversos observados com a terapia combinada de SIMPONI e abatacepte, essa não é recomendada.

#### **Substituição entre DMARDs biológicos**

Ao substituir uma droga biológica por outra, os pacientes devem continuar a ser monitorados quanto aos sinais de infecção.

#### **Reações hematológicas**

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

#### **Vacinas**

Os pacientes tratados com SIMPONI podem receber vacinas concomitantes, com exceção das vacinas de vírus vivos. Não há nenhum dado disponível sobre a resposta à vacinação, risco de infecção ou transmissão de infecção com a administração de vacinas de vírus vivos em pacientes recebendo SIMPONI. Os pacientes com artrite psoriásica tratados com SIMPONI em um estudo Fase 3 com AP foram capazes de desenvolver respostas imunológicas eficazes com células B para a vacina polissacarídica 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 com o 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**

##### **Sensibilidade ao látex**

A tampa da agulha na caneta aplicadora SmartJect é fabricada a partir de borracha natural seca que contém látex, e pode causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

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

#### **Populações especiais**

##### **Uso pediátrico**

Não foram conduzidos estudos específicos de SIMPONI em pacientes pediátricos.

##### **Uso geriátrico**



Nos estudos Fase 3 com AR, AP e EA, não foi observada nenhuma diferença geral nos eventos adversos, eventos adversos sérios e infecções sérias em pacientes com 65 anos ou mais (n=155) que receberam SIMPONI em comparação com pacientes mais jovens. Uma vez que existe uma maior incidência de infecções na população idosa em geral, deve-se usar de precaução quando for tratar idosos.

Insuficiência renal e hepática

Não foram conduzidos estudos específicos de SIMPONI em pacientes com comprometimento renal ou hepático.

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas:** Não foi realizado nenhum estudo sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos motorizados e de usar máquinas.

## USO DURANTE A GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

### Gravidez

#### Categoria B.

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

Não existem dados adequados sobre o uso de SIMPONI em mulheres grávidas. Estudos em macacas não indicam efeitos danosos diretos ou indiretos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - TOXICOLOGIA PRÉ-CLÍNICA”). O uso de SIMPONI em grávidas não é recomendado; SIMPONI deve ser prescrito a grávidas somente diante de uma necessidade evidente. Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar engravidar durante a terapia com SIMPONI.

### Lactação

Não se sabe se golimumabe é excretado no leite materno humano ou absorvido sistemicamente após a ingestão. Uma vez que as imunoglobulinas são excretadas no leite materno, deve-se tomar decisão de descontinuar a amamentação ou a terapia com SIMPONI enquanto estiver amamentando.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi realizado nenhum estudo de interação.

### Uso concomitante com anacinra e abatacepte

A combinação de SIMPONI e anacinra e abatacepte não é recomendada (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

### Vacinas de vírus vivos

Vacinas de vírus vivos não devem ser administradas concomitantemente com SIMPONI (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

### metotrexato

Embora o uso concomitante de MTX resulte em maiores concentrações mínimas no estado de equilíbrio de SIMPONI em pacientes com AR, AP e EA, os dados não sugerem uma necessidade por ajuste de dose de SIMPONI ou MTX (ver “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGIA CLÍNICA”).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

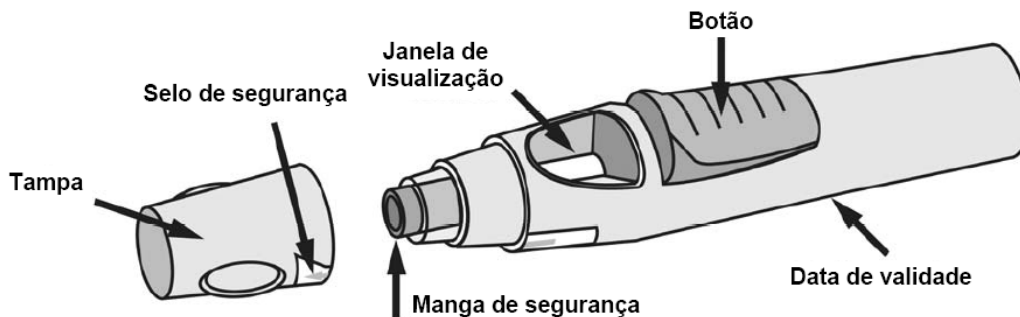
## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Modo de usar

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

### Etapa 1: Preparando-se para utilizar a caneta aplicadora SmartJect

A figura abaixo mostra como é a caneta aplicadora SmartJect:



**NÃO** agitar a caneta aplicadora SmartJect em nenhum momento.

**NÃO** remover a tampa da caneta aplicadora SmartJect até que as instruções indiquem o momento de fazê-lo.

**Verificar o prazo de validade**

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

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

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

**Verificar o selo de segurança**

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

**Aguardar 30 minutos**

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

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



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

**Preparar o material adicional**

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

**Verificar a solução injetável na caneta aplicadora SmartJect**

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

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

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

**Etapa 2: Escolher e preparar o local da aplicação**

**Escolher o local da aplicação**

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



Área de aplicação

Você também pode utilizar a parte baixa do abdômen abaixo do umbigo. Não utilizar a área circular próxima ao umbigo. A injeção também pode ser aplicada na área externa dos braços (ver figura).



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

**Preparar o local da aplicação**

Lavar bem as mãos com sabão e água morna.

Limpar o local da aplicação com um algodão com álcool.

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

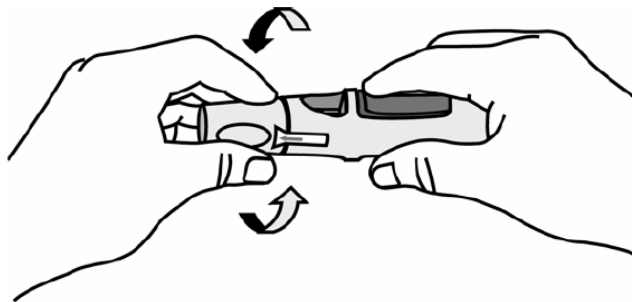
**NÃO** abanar ou soprar a área limpa.

**Etapa 3: Aplicando SIMPONI**

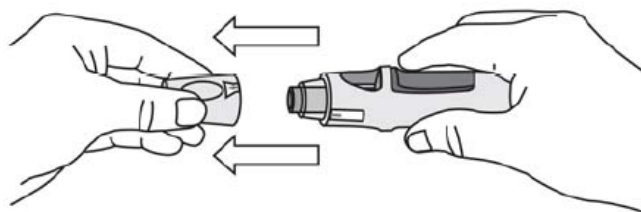
**Retirar a tampa**

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

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



Retirar a tampa e jogá-la imediatamente no lixo.



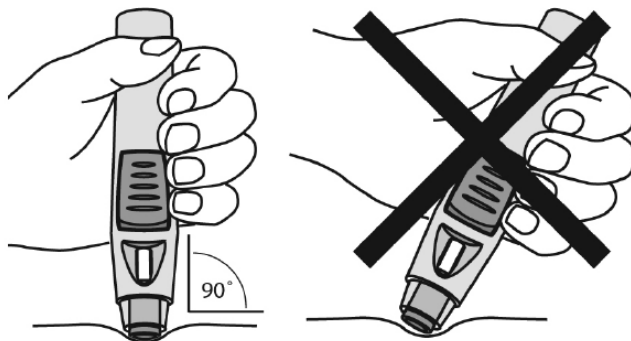
**NÃO** recolocar a tampa, pois isso pode causar dano à agulha no interior da caneta aplicadora SmartJect.

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

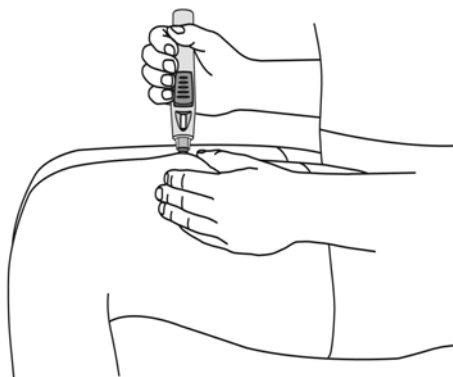
**Pressionar a caneta aplicadora SmartJect contra a pele**

Segurar a caneta aplicadora SmartJect confortavelmente com uma das mãos.

Não pressionar o botão. Empurrar firmemente a extremidade aberta da caneta aplicadora SmartJect contra a pele em um ângulo de 90 graus (ver figura).

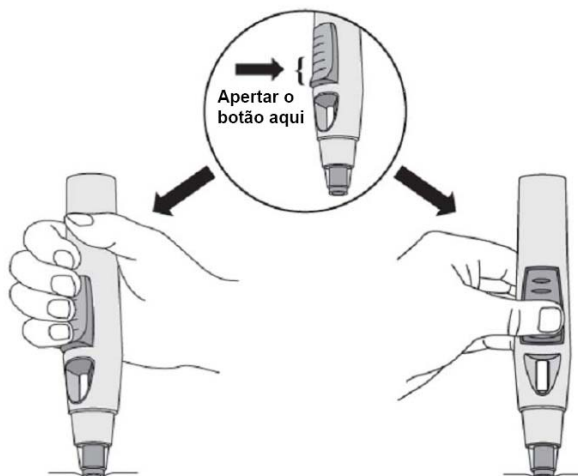


**Observação:** alguns profissionais acreditam que utilizando a **mão livre** para pinçar e segurar a pele no local da aplicação pode facilitar a injeção, tornando o local da aplicação mais firme e com superfície mais estável para a injeção.



**Apertar o botão para aplicar**

Continuar segurando firmemente a caneta aplicadora SmartJect contra a pele e apertar a parte frontal em relevo do botão com os dedos ou com o polegar (ver figura).



Quando o botão for pressionado ele permanecerá ativado, não sendo necessário manter a pressão sobre ele.

Você ouvirá o som alto de um “click”, que significa que a agulha foi inserida e a aplicação teve início.

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

**Observação:** Não será possível apertar o botão se a caneta aplicadora SmartJect não estiver firmemente posicionada (pressionada) sobre a pele.

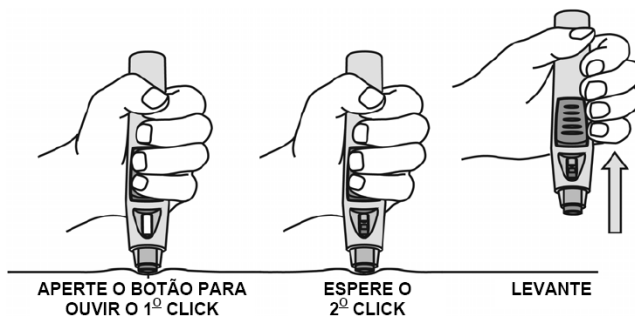
**Aguardar o segundo “click”**

Continuar segurando a caneta aplicadora SmartJect contra a pele até que ouça o segundo "click" (isso pode levar até 15 segundos).

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

Levantar a caneta aplicadora SmartJect do local da aplicação.

**Observação:** Se você tiver problemas de audição, conte 15 segundos a partir do momento em que pressionou o botão e depois levante a caneta aplicadora SmartJect do local da aplicação.

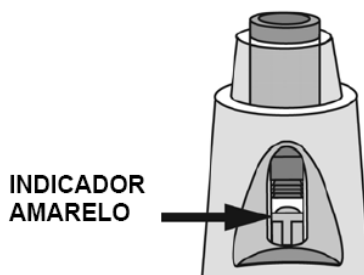


#### Etapa 4: Verificar a janela de visualização

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

Isso indica que a caneta aplicadora SmartJect funcionou da maneira correta.

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



#### Descarte da caneta aplicadora SmartJect utilizada

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



#### Usar bola de algodão ou gaze

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

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

**NÃO** esfregar o local da aplicação.

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

#### Posologia

SIMPONI caneta aplicadora SmartJect é fornecido na forma de uma solução estéril em uma seringa de vidro com uma agulha de aço fixa. Essa seringa preenchida está contida em uma caneta aplicadora SmartJect de uso único. A tampa da agulha é feita de borracha natural seca contendo látex (ver "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Reações alérgicas").

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

#### Adultos (≥ 18 anos)

##### Artrite reumatoide

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

##### Artrite psoriásica

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

##### Espondilite anquilosante

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

#### Pacientes idosos (≥ 65 anos)

Não requer nenhum ajuste de dose nos idosos.

#### Pacientes pediátricos (< 18 anos)

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

#### Pacientes com função renal e/ou hepática comprometida

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

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados de segurança de ensaios clínicos Fase 2 e 3 estão disponíveis para 2578 pacientes tratados com SIMPONI, incluindo 1600 com AR, 394 com AP, 353 com EA e 231 com asma persistente grave.

As reações adversas ao medicamento, observadas em estudos clínicos com SIMPONI, estão resumidas na Tabela 6. As reações adversas ao medicamento 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); Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Muito raro (< 1/10.000).

**Tabela 6**

#### Resumo de reações adversas ao medicamento em estudos clínicos

Infecções	
Muito comum:	Infecção do trato respiratório superior (nasofaringite, faringite, laringite e rinite)
Comum:	Infecções bacterianas (tais como celulite), infecções virais (tais como gripe e herpes), bronquite, sinusite e infecções fúngicas superficiais.
Incomum:	Choque séptico, septicemia, tuberculose, infecção do trato respiratório inferior (pneumonia), infecções oportunistas (infecções invasivas fúngicas, bacterianas, micobacterianas atípicas e protozoários), pielonefrite, abscesso, artrite bacteriana, bursite infecciosa
Raro:	Reativação de hepatite B, histoplasmose, coccidioidomicose, pneumocistose
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	
Rara	Linfoma
Desconhecida	Malignidade pediátrica(*). Leucemia.(*)
Exames laboratoriais	
Comum:	Aumento na alanina aminotransferase, aumento no aspartato aminotransferase
Incomum:	Diminuição na contagem de neutrófilos
Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Comum:	Anemia
Incomum:	Leucopenia, trombocitopenia
Rara:	Pancitopenia
Distúrbios do sistema imunológico	
Comum:	Reações alérgicas não-graves, formação de anticorpos positiva
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum:	Tontura, parestesia
Incomum:	Distúrbios desmielinizantes
Distúrbios cardíacos	
Incomum:	Insuficiência cardíaca congestiva (novo início ou piora)
Distúrbios vasculares	

Comum:	Hipertensão
Distúrbios gastrointestinais	
Comum:	Constipação
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Comum:	Alopecia
Incomum:	Psoríase: início recente, palmar/plantar, e pustular.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Raro:	Síndrome semelhante ao lúpus
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Comum:	Pirexia, reação no local da aplicação (eritema no local da aplicação, urticária, induração, dor, hematoma, prurido, irritação, parestesia)

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

#### **Infecções** (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)

A infecção do trato respiratório superior foi a reação adversa mais comum relatada nos estudos combinados Fase 3 com AR, AP e EA até a Semana 16, ocorrendo em 7,2% dos pacientes tratados com SIMPONI (incidência por paciente-ano: 0,26; IC de 95%: 0,22, 0,31) em comparação com 5,8% daqueles do grupo controle (incidência por paciente-ano: 0,23; IC de 95%: 0,17, 0,31). A incidência por paciente-ano (intervalo de confiança de 95%; IC) das infecções do trato respiratório superior até 1 ano de acompanhamento foi de 0,23 evento (0,21, 0,25), para os pacientes tratados com SIMPONI e 0,25 evento (0,20, 0,31) para pacientes do controle.

Em ensaios controlados Fase 3 até a Semana 16 em AR, AP e EA, foram observadas infecções em 28,3% dos pacientes tratados com SIMPONI (incidência por paciente-ano: 1,28; IC de 95%: 1,18, 1,38) em comparação com 24,7% daqueles do grupo controle (incidência por paciente-ano: 1,17; IC de 95%: 1,02, 1,33). A incidência por paciente-ano (IC de 95%) de infecções até 1 ano de acompanhamento foi de 1,32 eventos (1,27, 1,38) para pacientes tratados com SIMPONI e 1,31 eventos (1,18, 1,44) para aqueles do grupo controle.

Em ensaios Fase 3 controlados até a Semana 16 em AR, AP e EA, foram observadas infecções sérias em 1,4% dos pacientes tratados com SIMPONI (incidência por paciente-ano: 0,06; IC de 95%: 0,04, 0,08) e 1,3% daqueles do grupo controle (incidência por paciente-ano: 0,04; IC de 95%: 0,02, 0,08). As infecções sérias observadas em pacientes tratados com SIMPONI incluíram septicemia, pneumonia, celulite, abscesso e tuberculose. A incidência por paciente-ano (IC de 95%) de infecções sérias até 1 ano de acompanhamento foi de 0,05 evento (0,04, 0,06) para pacientes tratados com SIMPONI e 0,06 evento (0,04, 0,09) aqueles do grupo controle.

#### **Malignidades** (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)

##### **Linfoma**

A incidência de linfoma em pacientes tratados com SIMPONI com AR, AP e EA durante as porções controladas de ensaios clínicos Fase 2 e 3 foi maior do que a esperada na população geral.

##### **Malignidades com exceção do linfoma**

Nas porções controladas dos ensaios clínicos Fase 2 e Fase 3 com SIMPONI em AR, AP e EA, a incidência da malignidade não-linfoma (excluindo câncer de pele não-melanoma) foi semelhante entre os grupos tratados com SIMPONI e controle.

Em um ensaio clínico exploratório envolvendo pacientes com asma persistente grave, um número maior de pacientes tratados com SIMPONI relatou malignidades em comparação com os controles. Desconhece-se a significância desse achado na população asmática.

Desconhece-se o papel em potencial da terapia de bloqueio de TNF sobre o desenvolvimento de malignidades.

#### **Elevações nas enzimas hepáticas**

Em ensaios Fase 3 controlados até a Semana 16, ocorreram elevações leves de ALT (> 1 e < 3 x ULN), em proporções semelhantes de pacientes tratados com SIMPONI e controle nos estudos com AR e AP (22,1% a 27,4% de pacientes); no estudo com EA, mais pacientes tratados com SIMPONI (25,6%) do que pacientes controle (3,9%) tiveram elevações leves de ALT. Com 1 ano de acompanhamento, a incidência de elevações leves de ALT foi semelhante nos pacientes tratados com SIMPONI e nos controles nos estudos com AR e AP. No estudo com EA, a incidência de elevações leves de ALT foi maior em pacientes tratados com SIMPONI do que nos controles.

Nos estudos com AR e EA até a Semana 16, elevações de ALT  $\geq 5$  x ULN foram incomuns e vistas em um número maior de pacientes tratados com SIMPONI (0,4% a 0,9%) do que naqueles do grupo controle (0,0%). Essa tendência não foi observada na população com AP. Com 1 ano de acompanhamento, a incidência de elevações de ALT  $\geq 5$  x ULN foi similar tanto em pacientes tratados com SIMPONI quanto nos do grupo controle nos estudos Fase 3 com AR, AP e EA. A maioria dessas elevações não teve relevância clínica.

#### **Reações no local da aplicação**

Em ensaios controlados Fase 3 até a Semana 16 com AR, AP e EA, 5,8% dos pacientes tratados com SIMPONI tiveram reações no local da aplicação em comparação com 2,2% nos pacientes controle. A maioria das reações no local da aplicação foi de leve a moderada e a manifestação mais frequente foi eritema no local da aplicação.

Em ensaios controlados Fase 2 e 3 com AR, AP, EA e asma persistente grave, nenhum dos pacientes tratados com SIMPONI desenvolveu reações anafiláticas.

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

O uso de agentes bloqueadores de TNF foi associado com a formação de autoanticorpos e, raramente, no desenvolvimento de uma síndrome semelhante ao lúpus.

Em ensaios Fase 3 com AR, AP e EA, com 1 ano de acompanhamento, 4,0% dos pacientes tratados com SIMPONI e 2,6% daqueles do grupo controle eram recém-ANA-positivos (em títulos de 1:160 ou mais), em comparação com o período inicial. A frequência de anticorpos anti-dsDNA com 1 ano de acompanhamento nos pacientes anti-dsDNA negativos no período inicial foi incomum.

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

#### **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.**

MS 1.0171.0184

Farm. Resp.: Cristina Matushima - CRF-SP nº 35.496

LRN O-900259-SMP-SOi-P-PIPB.6

simponi31/fev/11

Fabricado por: Baxter Pharmaceutical Solutions LLC, Indiana, EUA

Embalado por: Cilag Ltd., Schaffhausen, Suíça

Importado e registrado por: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua João Alfredo, 353 – São Paulo – SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 – Indústria Brasileira

Venda sob prescrição médica.

Uso hospitalar.

Logo da Central de Relacionamento com o Cliente Schering-Plough

0800-7042590

[centralderelacionamento@spcorp.com](mailto:centralderelacionamento@spcorp.com)

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 11/04/2011**

® = Marca registrada.

Logo Material Reciclável