

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gotenfia 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 50 mg de golimumab*.

* Anticorpo monoclonal IgG1κ humano produzido por uma linha celular de ovário de hamster chinês (CHO) com a tecnologia do DNA recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Cada ml contém 0,2 mg de polisorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável numa seringa pré-cheia (injetável)

A solução é límpida a ligeiramente opalescente e incolor a amarela clara.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide (AR)

Gotenfia, em associação com metotrexato (MTX), é indicado para:

- o tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em adultos que apresentaram uma resposta inadequada a fármacos modificadores da evolução da doença reumatisal (DMARD), incluindo MTX.
- o tratamento da artrite reumatoide ativa e progressiva, grave em adultos não tratados previamente com MTX.

Golimumab, em associação com o MTX, demonstrou reduzir a taxa de progressão da lesão articular avaliada por raio-X e melhorar a função física.

Artrite idiopática juvenil

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

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

Artrite psoriática (AP)

Gotenfia, isolado ou em associação com o MTX, é indicado para o tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em adultos que apresentaram uma resposta inadequada a DMARD. Golimumab demonstrou reduzir a taxa de progressão da lesão articular periférica avaliada por raio-X em doentes com subtipos poliarticulares simétricos da doença (ver secção 5.1) e melhorar a função física.

Espondiloartrite axial

Espondilite anquilosante (EA)

Gotenfia é indicado para o tratamento da espondilite anquilosante ativa grave em adultos que apresentaram uma resposta inadequada à terapêutica convencional.

Espondiloartrite axial não-radiográfica (EAX não-radiográfica)

Gotenfia é indicado para o tratamento da espondiloartrite axial não-radiográfica ativa grave em adultos com sinais objetivos de inflamação evidenciada pelo aumento da proteína C-reativa (PCR) e/ou por evidência na Ressonância Magnética Nuclear (RMN), que tiveram uma resposta inadequada ou são intolerantes a medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Colite ulcerosa (CU)

Gotenfia está indicado para o tratamento da colite ulcerosa ativa moderada a grave em doentes adultos que não responderam adequadamente à terapêutica convencional, incluindo corticosteroides e 6-mercaptopurina (6-MP) ou azatioprina (AZA), ou que apresentam intolerância ou contraindicações a estas terapêuticas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e efetuado sob a supervisão de um médico especialista com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite psoriática, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não-radiográfica, ou colite ulcerosa. Os doentes tratados com Gotenfia devem receber o Cartão do Doente.

Posologia

Artrite reumatoide

Administrar 50 mg de Gotenfia uma vez por mês, na mesma data todos os meses.

Gotenfia deve ser administrado em associação com metotrexato.

Artrite psoriática, espondilite anquilosante ou espondiloartrite axial não-radiográfica

Administrar 50 mg de Gotenfia uma vez por mês, na mesma data todos os meses.

Para todas as indicações acima descritas, os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é normalmente alcançada em 12 a 14 semanas de tratamento (após 3-4 doses). Deve ser ponderada a continuação do tratamento em doentes que não mostrem benefício terapêutico neste período de tempo.

Doentes com peso corporal superior a 100 kg

Para todas as indicações acima descritas, em doentes com AR, AP, EA ou EAX não-radiográfica com peso corporal superior a 100 kg que não alcancem uma resposta clínica adequada após 3-4 doses, pode ser considerado o aumento da dose de golimumab para 100 mg uma vez por mês, tendo em consideração o aumento do risco de certas reações adversas graves com a dose de 100 mg em comparação com a dose de 50 mg (ver secção 4.8). Deve ser ponderada a continuação do tratamento em doentes que não mostrem benefício terapêutico após administração de 3-4 doses adicionais de 100 mg.

Colite ulcerosa

Doentes com peso corporal inferior a 80 kg

Administrar uma dose inicial de 200 mg de Gotenfia, seguida de uma dose de 100 mg na 2ª semana. Doentes com uma resposta adequada devem receber 50 mg na semana 6 e a cada 4 semanas daí em diante. Doentes com uma resposta inadequada podem beneficiar da continuidade de tratamento com 100 mg na semana 6 e a cada 4 semanas daí em diante (ver secção 5.1).

Doentes com peso corporal superior ou igual a 80 kg

Administrar uma dose inicial de 200 mg de Gotenfia, seguida de uma dose de 100 mg na 2ª semana, e 100 mg a cada 4 semanas daí em diante (ver secção 5.1).

Durante o tratamento de manutenção, os corticosteroides podem ser ajustados de acordo com as diretrizes de prática clínica.

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é normalmente alcançada em 12 a 14 semanas de tratamento (após 4 doses). Deve ser ponderada a continuação do tratamento em doentes que não mostrem benefício terapêutico neste período de tempo.

Esquecimento da dose

No caso do doente se esquecer de injetar Gotenfia na data planeada, a dose esquecida deve ser administrada assim que o doente se lembrar. Os doentes devem ser instruídos a não injetar o dobro da dose para compensar a dose que se esqueceram de administrar.

A próxima dose deve ser administrada com base nas seguintes orientações:

- se o atraso for inferior a 2 semanas, o doente deve injetar a dose esquecida e manter o seu esquema original.
- se o atraso for superior a 2 semanas, o doente deve injetar a dose esquecida e deve ser estabelecido um novo esquema, a partir da data desta última injeção.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)

Não é necessário ajuste posológico em idosos.

Compromisso renal e hepático

Golimumab não foi estudado nestas populações de doentes. Não é possível efetuar recomendações posológicas.

População pediátrica

A segurança e eficácia de golimumab em doentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas para outras indicações além da AIJp.

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

Administrar 50 mg de Gotenfia uma vez por mês, na mesma data todos os meses, para crianças com um peso corporal mínimo de 40 kg.

Não existe uma apresentação farmacêutica de Gotenfia que permita a administração de uma dose de 45 mg/0,45 ml em crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular com peso inferior a 40 kg. Assim, não é possível administrar Gotenfia a doentes que necessitem de uma dose de 45 mg/0,45 ml. Se for necessária uma dose de 45 mg/0,45 ml, deve ser utilizado outro medicamento com golimumab.

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é atingida geralmente dentro de 12 a 14 semanas de tratamento (após 3-4 doses).

Deve ser ponderada a continuação do tratamento em doentes que não mostrem benefício terapêutico neste período de tempo.

Modo de administração

Gotenfia é administrado por via subcutânea. Após o treino adequado sobre a técnica de injeção subcutânea, os doentes podem-se autoinjetar se o médico determinar que tal é apropriado, com o acompanhamento médico, conforme necessário. Os doentes devem ser instruídos a injetarem a quantidade total de Gotenfia de acordo com as instruções de utilização detalhadas fornecidas no folheto informativo. Se forem necessárias várias injeções, estas devem ser administradas em locais diferentes do corpo.

Para instruções de administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Tuberculose (TB) ativa ou outras infeções graves tais como sepsis e infeções oportunistas (ver secção 4.4).

Insuficiência cardíaca moderada ou grave (classe III/IV da NYHA) (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, devem ser registados o nome e o número de lote do medicamento administrado.

Infeções

Os doentes têm de ser cuidadosamente monitorizados relativamente a infeções, incluindo tuberculose, antes, durante e após o tratamento com golimumab. Dado que a eliminação de golimumab pode demorar até 5 meses, a monitorização deve continuar durante este período. Não administrar tratamento adicional com golimumab se um doente desenvolver uma infeção grave ou sepsis (ver secção 4.3).

Golimumab não deve ser administrado a doentes com uma infeção ativa clinicamente relevante. Devem ter-se precauções ao considerar a utilização de golimumab em doentes com uma infeção crónica ou com antecedentes de infeções recorrentes. Os doentes devem ser aconselhados sobre, e como evitar a exposição, potenciais fatores de risco de infeção.

Os doentes a receber antagonistas do TNF são mais suscetíveis a infeções graves.

Foram notificadas infeções bacterianas (incluindo sepsis e pneumonia), micobacterianas (incluindo TB), fúngicas invasivas e oportunistas, incluindo fatais, em doentes que estavam a ser tratados com golimumab. Algumas destas infeções graves ocorreram em doentes sob terapêutica concomitante com imunossuppressores que, em conjunto com a sua doença subjacente, pode predispor os doentes para infeções. Os doentes que desenvolvam uma nova infeção durante o tratamento com golimumab devem ser cuidadosamente monitorizados e sujeitos a uma avaliação diagnóstica completa. A administração de golimumab deve ser suspensa se um doente desenvolver uma nova infeção grave ou sepsis e deve ser iniciada uma terapêutica antimicrobiana ou antifúngica adequada até que a infeção esteja controlada.

Os benefícios e os riscos do tratamento com golimumab devem ser cuidadosamente considerados antes de iniciar a terapêutica com golimumab em doentes que tenham residido ou viajado para regiões onde infeções fúngicas invasivas, como a histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose, sejam endémicas. Nos doentes de risco em tratamento com golimumab, deverá suspeitar-se de infeção fúngica invasiva se desenvolverem doença sistémica grave. Nestes doentes deverá ser feito o diagnóstico e a administração de terapia antifúngica empírica, se possível consultando um médico com experiência no tratamento de doentes com infeções fúngicas invasivas.

Tuberculose

Têm sido reportados casos de tuberculose em doentes a receber golimumab. Deve-se ter em consideração que na maioria destas notificações, a tuberculose foi extrapulmonar apresentando-se como doença local ou disseminada.

Antes de iniciar o tratamento com golimumab, todos os doentes têm de efetuar um rastreio de tuberculose, tanto ativa como inativa (“latente”). Esta avaliação deve incluir uma anamnese pormenorizada com antecedentes pessoais de tuberculose ou possíveis contactos prévios com a tuberculose e terapêutica imunossupressora prévia e/ou atual. Devem ser efetuados exames de rastreio adequados, isto é, teste de tuberculina cutâneo ou teste sanguíneo e raio-X torácico em todos os doentes (poderão aplicar-se as recomendações locais). Recomenda-se que a realização destes testes seja registada no Cartão do Doente. Chama-se a atenção dos prescritores para o risco de resultados falsos negativos no teste cutâneo de tuberculina, especialmente, em indivíduos com doença grave ou imunocomprometidos.

No caso de ser diagnosticada tuberculose ativa, não iniciar a terapêutica com golimumab (ver secção 4.3).

No caso de se suspeitar de tuberculose latente, deverá ser consultado um médico com experiência no tratamento da tuberculose. Em todas as situações descritas de seguida, a relação benefício/risco do tratamento com golimumab deve avaliada ser muito cuidadosamente.

Caso se diagnostique uma tuberculose inativa (“latente”), iniciar o tratamento da tuberculose latente com terapêutica antibacilar, antes de se iniciar o tratamento com golimumab, e de acordo com as recomendações locais.

Em doentes com vários fatores de risco ou fatores de risco significativos de tuberculose e que têm um teste negativo para a tuberculose latente, deve ser considerada a terapêutica antibacilar antes de se iniciar o tratamento com golimumab. Deverá também considerar-se a administração de terapêutica antibacilar antes de se iniciar a terapêutica com golimumab em doentes com história prévia de tuberculose latente ou ativa a quem não seja possível confirmar um ciclo de tratamento adequado.

Ocorreram casos de tuberculose ativa em doentes tratados com golimumab durante e após o tratamento para a tuberculose latente. Os doentes em tratamento com golimumab devem ser monitorizados de perto relativamente a sinais e sintomas de tuberculose ativa, incluindo doentes com resultado negativo para a tuberculose latente, doentes a fazer tratamento para a tuberculose latente ou doentes que foram tratados anteriormente para a tuberculose.

Todos os doentes devem ser informados de que devem procurar aconselhamento médico se surgirem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (por ex., tosse persistente, emaciação/perda de peso, febre baixa), durante ou após o tratamento com golimumab.

Reativação do vírus da hepatite B

Ocorreu reativação da hepatite B em doentes que receberam um antagonista do TNF, incluindo golimumab, que são portadores crónicos deste vírus (ou seja, com antígeno de superfície positivo). Alguns casos tiveram um desfecho fatal.

Os doentes devem ser testados relativamente à infeção por VHB antes de iniciarem o tratamento com golimumab. Nos doentes com teste positivo para a infeção por VHB, recomenda-se a consulta com um médico com experiência no tratamento da hepatite B.

Os portadores do VHB que necessitem de tratamento com golimumab devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção ativa por VHB durante o tratamento e no período de vários meses após o seu término. Não estão disponíveis dados adequados sobre o tratamento de doentes que são portadores do VHB a fazer terapêutica antiviral em associação com um antagonista do TNF para prevenir a reativação do VHB. Em doentes que desenvolvam reativação do VHB, o tratamento com golimumab deve ser suspenso e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral eficaz com tratamento de suporte apropriado.

Neoplasias malignas e linfoproliferativas

Desconhece-se o papel potencial da terapêutica com antagonistas do TNF no desenvolvimento de neoplasias malignas. Com base no conhecimento atual, não pode ser excluído o risco de desenvolvimento de linfomas, leucemia ou outras neoplasias malignas em doentes tratados com um antagonista do TNF. Devem ser tomadas precauções quando for considerado o tratamento com antagonistas do TNF em doentes com antecedentes de neoplasias malignas ou quando for considerada a manutenção do tratamento em doentes que desenvolvem uma doença maligna.

Neoplasias malignas em pediatria

No período pós-comercialização, foram notificados casos de neoplasias malignas, algumas fatais, em crianças, adolescentes e adultos jovens (até 22 anos de idade) tratados com antagonistas do TNF (início da terapêutica $\leq$ 18 anos de idade). Aproximadamente metade dos casos foram linfomas. Os outros casos representaram uma variedade de diferentes neoplasias malignas e incluíram neoplasias

malignas raras, habitualmente associadas com imunossupressão. Não pode ser excluído o risco de desenvolvimento de neoplasias malignas em crianças e adolescentes tratados com antagonistas do TNF.

Linfoma e leucemia

Nas partes controladas dos ensaios clínicos de todos os antagonistas do TNF, incluindo golimumab, observou-se um maior número de casos de linfoma entre os doentes que receberam antagonistas do TNF comparativamente aos doentes dos grupos controlo. Durante os ensaios clínicos de Fase IIb e Fase III do golimumab na AR, AP e EA, a incidência de linfoma nos doentes tratados com golimumab foi superior à esperada na população em geral. Foram notificados casos de leucemia em doentes tratados com golimumab. Existe um risco basal acrescido de linfoma e leucemia em doentes com artrite reumatoide, nos quais a doença inflamatória é de longo curso e muito ativa, o que complica a estimativa do risco.

Foram notificados casos raros, pós-comercialização, de linfoma hepatoesplénico de células T (LHET) em doentes tratados com outros antagonistas do TNF (ver secção 4.8). Este tipo raro de linfoma de células T tem uma progressão muito agressiva e geralmente é fatal. A maioria dos casos ocorreu em adolescentes e adultos jovens do sexo masculino, quase todos em tratamento concomitante com azatioprina (AZA) ou 6-mercaptopurina (6-MP) para doença intestinal inflamatória. O risco associado à associação de AZA ou 6-MP com golimumab deve ser cuidadosamente considerado. O risco de desenvolvimento de linfoma hepatoesplénico de células T em doentes tratados com antagonistas do TNF não pode ser excluído.

Outras neoplasias malignas para além de linfoma

Nas partes controladas dos ensaios clínicos de Fase IIb e Fase III de golimumab na AR, AP, EA e CU, a incidência de neoplasias malignas exceto linfoma (excluindo cancro da pele não melanoma) foi semelhante entre os grupos golimumab e controlo.

Displasia/cancro do cólon

Não se sabe se o tratamento com golimumab influencia o risco de desenvolvimento de displasia ou cancro do cólon. Todos os doentes com colite ulcerosa que estão com risco aumentado de desenvolver displasia ou cancro do cólon (por exemplo doentes com colite ulcerosa prolongada ou colangite esclerosante primária), ou que tenham historial de displasia ou cancro do cólon devem ser examinados para displasia em intervalos regulares antes da terapêutica e em todo o curso da doença. Esta avaliação deve incluir colonoscopia e biópsia de acordo com as recomendações locais. Em doentes recentemente diagnosticados com displasia e tratados com golimumab, os riscos e benefícios para cada doente têm de ser cuidadosamente revistos e deve ser considerado se a terapêutica deve ser ou não continuada.

Num ensaio clínico exploratório realizado para avaliar a utilização de golimumab em doentes com asma grave persistente, foram reportados mais casos de neoplasias malignas em doentes tratados com golimumab comparativamente aos doentes do grupo controlo (ver secção 4.8). Desconhece-se o significado deste resultado.

Num ensaio clínico exploratório realizado para avaliar a utilização de outro antagonista do TNF, o infliximab, em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, foram notificadas mais neoplasias malignas, na maioria nos pulmões ou cabeça e pescoço, no grupo de doentes tratados com infliximab do que no grupo controlo. Todos os doentes tinham antecedentes de tabagismo intenso. Consequentemente, deverão ser tomadas medidas de precaução quando se utilizar antagonistas do TNF em doentes com DPOC, assim como em doentes com um risco aumentado de desenvolver neoplasias malignas devido a tabagismo intenso.

Cancros da pele

Foram notificados casos de melanoma e carcinoma das células Merkel em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo golimumab (ver secção 4.8). É recomendado o exame periódico da pele, particularmente em doentes com fatores de risco para cancro da pele.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

Têm sido notificados casos de agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e novo aparecimento de ICC com antagonistas do TNF, incluindo golimumab. Alguns casos tiveram um desfecho fatal. Num ensaio clínico com outro antagonista do TNF, observou-se agravamento da insuficiência cardíaca congestiva e aumento da mortalidade atribuída a ICC. Não se estudou golimumab em doentes com ICC. Deve utilizar-se golimumab com precaução em doentes com insuficiência cardíaca ligeira (classes I/II da NYHA). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e o tratamento com golimumab tem de ser suspenso em doentes que desenvolvam novos sintomas ou apresentem agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca (ver secção 4.3).

Acontecimentos neurológicos

A utilização de antagonistas do TNF, incluindo golimumab, tem sido associada a casos de novo desenvolvimento ou exacerbação de sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla e doenças desmielinizantes periféricas. Em doentes com doenças desmielinizantes pré-existentes ou recentemente desenvolvidas, devem ser cuidadosamente ponderados os benefícios e os riscos do tratamento com antagonistas do TNF antes do início da terapêutica com golimumab. A suspensão do tratamento com golimumab deve ser considerada se se desenvolverem estas doenças (ver secção 4.8).

Cirurgia

A experiência sobre a segurança do tratamento com golimumab em doentes que tenham sido submetidos a procedimentos cirúrgicos, incluindo artroplastia, é limitada. Caso esteja planeada uma intervenção cirúrgica, deve ser considerada a longa semivida do medicamento. Um doente que necessite de ser submetido a cirurgia enquanto estiver a receber tratamento com golimumab, deve ser cuidadosamente monitorizado para rastreio de infeções e devem ser tomadas medidas apropriadas.

Imunossupressão

Existe a possibilidade dos antagonistas do TNF, incluindo golimumab, alterarem as defesas do hospedeiro contra infeções e neoplasias malignas, uma vez que o TNF medeia a inflamação e modula a resposta imunitária celular.

Processos autoimunes

O défice relativo em TNF α , causado pela terapêutica com antagonistas do TNF, pode provocar o desenvolvimento de um processo autoimune. O tratamento com golimumab deve ser suspenso se um doente apresentar sintomas sugestivos de uma síndrome de tipo lúpus, após o tratamento com golimumab, e se apresentar resultado positivo na pesquisa de anticorpos contra o DNA de cadeia dupla (ver secção 4.8).

Reações hematológicas

Têm sido notificadas pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitose, anemia aplástica e trombocitopenia em doentes a receber antagonistas do TNF, incluindo golimumab. Todos os doentes devem ser aconselhados a procurar o médico imediatamente se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas (p. ex., febre persistente, hematomas, hemorragia, palidez). A suspensão do tratamento com golimumab deve ser considerada em doentes com anomalias hematológicas confirmadas.

Administração concomitante de antagonistas do TNF e anacinra

Foram observadas infeções graves e neutropenia em estudos clínicos onde se utilizou concomitantemente anacinra e outro antagonista do TNF, o etanercept, sem benefícios clínicos adicionais. Devido à natureza dos acontecimentos adversos observados com esta associação terapêutica, podem igualmente surgir problemas de toxicidade semelhantes com a associação de anacinra e outros antagonistas do TNF. Não é recomendada a associação de golimumab e anacinra.

Administração concomitante de antagonistas do TNF e abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitantemente de antagonistas do TNF e abatacept foi associada a um aumento do risco de infeções, incluindo infeções graves, comparativamente à

utilização de antagonistas do TNF isolados, sem aumento do benefício clínico. Não é recomendada a associação de golimumab e abatacept.

Administração concomitante com outras terapêuticas biológicas

Existe informação insuficiente sobre a utilização concomitante de golimumab com outras terapêuticas biológicas usadas no tratamento das mesmas situações que golimumab. A utilização concomitante de golimumab com estes biológicos não é recomendada devido à possibilidade de aumento de risco de infeções e outras potenciais interações farmacológicas.

Mudança entre DMARDs biológicos

Deve ter-se precaução e os doentes devem continuar a ser monitorizados quando se muda de um biológico para outro (moléculas diferentes ou com mecanismos de ação diferentes), uma vez que a sobreposição da atividade dos medicamentos biológicos pode aumentar o risco de efeitos adversos, incluindo infeção.

Vacinações/agentes terapêuticos infecciosos

Os doentes tratados com golimumab podem ser vacinados concomitantemente, exceto com vacinas vivas (ver secções 4.5 e 4.6). Nos doentes que recebem terapêutica com antagonistas do TNF, os dados disponíveis sobre a resposta à vacinação com vacinas vivas, ou sobre a transmissão secundária de infeção através da administração de vacinas vivas são limitados. O uso de vacinas vivas pode resultar numa infeção clínica, incluindo infeções disseminadas.

O uso de outros agentes terapêuticos infecciosos como bactérias vivas atenuadas (p. ex. instilação de BCG na bexiga para o tratamento de cancro) pode resultar numa infeção clínica, incluindo infeção disseminada. Recomenda-se que não sejam administrados concomitantemente agentes terapêuticos infecciosos com golimumab.

Reações alérgicas

Durante a experiência pós-comercialização, têm sido notificadas reações de hipersensibilidade sistémicas graves (incluindo reação anafilática), após a administração de golimumab. Algumas destas reações ocorreram após a primeira administração de golimumab. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, a administração de golimumab deve ser imediatamente interrompida e iniciado o tratamento adequado.

Sensibilidade ao látex

A proteção da agulha da seringa pré-cheia é fabricada a partir de borracha natural seca que contém látex e pode causar reações alérgicas em pessoas sensíveis ao látex.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)

Em estudos de Fase III de AR, AP, EA e CU não foram observadas, de uma maneira geral, diferenças nos acontecimentos adversos, acontecimentos adversos graves e infeções graves em doentes com idade igual ou superior a 65 anos que receberam tratamento com golimumab comparativamente a doentes mais jovens. No entanto, deve ter-se precaução no tratamento de doentes idosos e particular atenção relativamente à ocorrência de infeções. Não houve doentes com idade igual ou superior a 45 anos no estudo relativo à EAx não-radiográfica.

Compromisso renal e hepático

Não foram realizados estudos específicos com golimumab em doentes com compromisso renal ou hepático. Golimumab deve ser utilizado com precaução em doentes com função hepática comprometida (ver secção 4.2).

População pediátrica

Vacinação

Antes de iniciar o tratamento com golimumab, recomenda-se que os doentes pediátricos tenham, se possível, todas as vacinas em dia de acordo com as normas orientadoras atuais de vacinação (ver Vacinações/agentes terapêuticos infecciosos acima).

Excipientes

Este medicamento contém 0,1 mg de polissorbato 80 em cada seringa pré-cheia, o que equivale a 0,2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

Potencial para erros de medicação

Gotenfia encontra-se registado nas dosagens de 50 mg e 100 mg para administração subcutânea. É importante que a dosagem certa seja usada para que a dose correta seja administrada, de acordo com o indicado na posologia (ver secção 4.2). Recomenda-se precaução de forma a que seja dada a dose correta assegurando que o doente não é sujeito a uma subdosagem ou sobredosagem.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Utilização concomitante com outras terapêuticas biológicas

Não é recomendada a associação de golimumab com outras terapêuticas biológicas usadas no tratamento das mesmas situações que golimumab, incluindo anacina e abatacept (ver secção 4.4).

Vacinas vivas/agentes terapêuticos infecciosos

Não devem ser administradas vacinas vivas concomitantemente com golimumab (ver secções 4.4 e 4.6).

Recomenda-se que não sejam administrados agentes terapêuticos infecciosos concomitantemente com golimumab (ver secção 4.4).

Metotrexato

Embora a utilização concomitante de MTX resulte no aumento das concentrações no vale de golimumab no estado estacionário em doentes com AR, AP e EA, os dados não sugerem a necessidade de ajustes posológicos tanto para golimumab como para o MTX (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes para prevenir a gravidez e continuar a sua utilização até 6 meses após o último tratamento com golimumab.

Gravidez

Existe um número moderado de gravidezes com exposição ao golimumab (aproximadamente 400), recolhidas prospetivamente, que resultaram em nados vivos com resultados conhecidos, incluindo 220 gravidezes com exposição durante o primeiro trimestre. Num estudo de base populacional da Europa do Norte incluindo 131 gravidezes (e 134 lactentes), ocorreram 6/134 (4,5%) acontecimentos de anomalias congénitas *major* após exposição ao golimumab no útero vs 599/10,823 (5,5%) acontecimentos para terapia sistémica não biológica comparativamente a 4,6% na população em geral do estudo. *Odds ratios* ajustados pelas variáveis de confundimento foram OR 0,79 (IC 95% 0,35-1,81) para golimumab vs terapia sistémica não biológica e OR 0,95 (IC 95% 0,42-2,16) para golimumab vs a população em geral, respetivamente.

Devido à inibição do TNF pelo golimumab, a sua administração durante a gravidez poderá afetar as respostas imunitárias normais no recém-nascido. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto

ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). A experiência clínica disponível é limitada. Golimumab apenas deve ser administrado durante a gravidez se claramente for necessário.

Golimumab atravessa a placenta. Após tratamento com um anticorpo monoclonal antagonista do TNF durante a gravidez, o anticorpo foi detetado durante um período até 6 meses no soro de lactentes nascidos de mães tratadas. Consequentemente, estes lactentes podem ter um risco aumentado de infeção. A administração de vacinas vivas em lactentes expostos ao golimumab no útero não é recomendada durante os 6 meses após a última injeção de golimumab na mãe durante a gravidez (ver secções 4.4 e 4.5).

Amamentação

Desconhece-se se o golimumab é excretado através do leite materno ou absorvido sistemicamente após ingestão. Observou-se em macacos que golimumab passava através do leite materno e, devido ao facto das imunoglobulinas humanas serem excretadas através do leite, as mulheres não podem amamentar durante e até, pelo menos, 6 meses após o tratamento com golimumab.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade em animais com golimumab. Um estudo de fertilidade em ratos, utilizando um anticorpo análogo que inibe seletivamente a atividade funcional do TNF α do rato, não mostrou efeitos relevantes sobre a fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Golimumab tem efeito reduzido sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, podem ocorrer tonturas após a administração de Golimumab (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Durante o período controlado dos ensaios principais na AR, AP, EA, EAx não-radiográfica e CU, a infeção do trato respiratório superior foi a reação adversa (RA) mais frequente, notificada em 12,6% dos doentes tratados com golimumab em comparação com 11,0% dos doentes do grupo controlo. As RAs mais graves que foram notificadas para golimumab incluem infeções graves (incluindo sepsis, pneumonia, tuberculose, infeções oportunistas e fúngicas invasivas), doenças desmielinizantes, reativação do VHB, ICC, processos autoimunes (síndrome de tipo lúpus), reações hematológicas, hipersensibilidade sistémica grave (incluindo reação anafilática), vasculite, linfoma e leucemia (ver secção 4.4).

Lista tabelada das reações adversas

As RAs observadas em ensaios clínicos e notificadas em todo o mundo durante a utilização pós-comercialização de golimumab encontram-se listadas na Tabela 1. Dentro das classes de sistemas de órgãos designadas as RAs são apresentadas dentro de cada classe de frequência e utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas são descritas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1
Lista de RAs em formato tabular

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Muito frequentes:	Infeção do trato respiratório superior (nasofaringite, faringite, laringite e rinite)

	Frequentes:	Infeções bacterianas (tal como celulite), infeção das vias respiratórias inferiores (tal como a pneumonia), infeções virais (tal como <i>influenza</i> e herpes), bronquite, sinusite, infeções fúngicas superficiais, abscesso
	Pouco frequentes:	Sepsis incluindo choque séptico, pielonefrite
	Raros:	Tuberculose, infeções oportunistas (tais como infeções fúngicas invasivas [histoplasmose, coccidioidomicose, pneumocistose], infeções bacterianas, infeção micobacteriana e por protozoários atípicas), reativação de hepatite B, artrite bacteriana, bursite infecciosa
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	Pouco frequentes:	Neoplasias (tais como cancro da pele, carcinoma pavimentocelular, nevo melanocítico)
	Raros:	Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma de células Merkel
	Desconhecido:	Linfoma hepatoesplénico de células T*, sarcoma de Kaposi
	Frequentes:	Leucopenia (incluindo neutropenia), anemia
	Pouco frequentes:	Trombocitopenia, pancitopenia
	Raros:	Anemia aplástica, agranulocitose
Doenças do sistema imunitário	Frequentes:	Reações alérgicas (broncoespasmo, hipersensibilidade, urticária), positividade para autoanticorpos
	Raros:	Reações de hipersensibilidade sistémicas graves (incluindo reação anafilática), vasculite (sistémica), sarcoidose
Doenças endócrinas	Pouco frequentes:	Doenças da tiroide (tais como hipotireoidismo, hipertireoidismo e bócio)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes:	Aumento da glicemia, aumento dos lípidos
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes:	Depressão, insónia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes:	Tonturas, cefaleias, parestesia
	Pouco frequentes:	Perturbações do equilíbrio,
	Raros:	Doenças desmielinizantes (centrais e periféricas), disgeusia
Afeções oculares	Pouco frequentes:	Perturbações visuais (tais como visão turva e diminuição da acuidade visual), conjuntivite, alergia ocular (tais como prurido e irritação)
Cardiopatias	Pouco frequentes:	Arritmia, doença arterial coronariana isquémica
	Raros:	Insuficiência cardíaca congestiva (início ou agravamento)
Vasculopatias	frequentes:	Hipertensão
	Pouco frequentes:	Trombose (tais como venosa profunda e aórtica), rubor (vermelhidão)
	Raros:	Fenómeno de Raynaud

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes:	Asma e sintomas relacionados (tais como sibilos e hiperreatividade brônquica),
	Pouco frequentes:	Doença pulmonar intersticial
Doenças gastrointestinais	Frequentes:	Dispepsia, dor gastrointestinal e abdominal, náuseas, afeções inflamatórias gastrointestinais (tais como gastrite e colite), estomatite
	Pouco frequentes:	Obstipação, doença de refluxo gastroesofágico
Afeções hepatobiliares	Frequentes:	Aumento da alanina aminotransferase (ALT), aumento da aspartato aminotransferase (AST)
	Pouco frequentes:	Colelitíase, perturbações hepáticas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes:	Prurido, exantema, alopecia, dermatite
	Pouco frequentes:	Reação cutânea bolhosa, psoríase (recidiva ou agravamento de psoríase pré-existente, palmar/plantar e pustulosa), urticária,
	Raros:	Reações liquenoides, exfoliação cutânea, vasculite (cutânea)
	Desconhecido:	Agravamento dos sintomas de dermatomiosite
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Raros:	Síndrome de tipo lúpus
Doenças renais e urinárias	Raros:	Afeções da bexiga, afeções renais
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes:	Afeções mamárias, perturbações menstruais
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes:	Pirexia, astenia, reação no local de injeção (tais como eritema no local de injeção, urticária, induração, dor, hematoma, prurido, irritação e parestesia), mal-estar torácico
	Raros:	Dificuldade de cicatrização
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes:	Fraturas ósseas
* Observada com outros agentes bloqueadores do TNF.		

Ao longo desta secção, é geralmente apresentada, para a utilização de golimumab no geral, a duração de seguimento mediana (aproximadamente 4 anos). Quando a utilização de golimumab é descrita por dose, a duração mediana de seguimento varia (aproximadamente 2 anos para a dose de 50 mg e aproximadamente 3 anos para a dose de 100 mg) uma vez que os doentes podem ter trocado entre doses.

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

Durante o período controlado dos ensaios principais a infeção do trato respiratório superior foi a reação adversa mais frequente, notificada em 12,6% dos doentes tratados com golimumab (incidência por 100 pessoas-anos: 60,8; 95% IC: 55,0; 67,1) comparando com 11,0% dos doentes do grupo controlo (incidência por 100 pessoas-anos: 54,5; 95% IC: 46,1; 64,0). Nos períodos controlados e não controlados dos estudos com um seguimento mediano de, aproximadamente, 4 anos, a incidência por 100 pessoas-anos de infeções do trato respiratório superior foi de 34,9 acontecimentos; 95% IC: 33,8; 36,0 em doentes tratados com golimumab.

Durante o período controlado dos ensaios principais, foram observadas infeções em 23,0% dos doentes tratados com golimumab (incidência por 100 pessoas-anos: 132,0; 95% IC: 123,3; 141,1) comparativamente a 20,2% em doentes do grupo controlo (incidência por 100 pessoas-anos: 122,3; 95% IC: 109,5; 136,2). Nas porções controladas e não controladas dos ensaios com um seguimento

mediano de, aproximadamente, 4 anos, a incidência por 100 pessoas-anos de infeções foi de 81,1 acontecimentos; 95% IC: 79,5; 82,8 em doentes tratados com golimumab.

Durante o período controlado dos Ensaios na AR, AP, EA e EAx não-radiográfica, foram observadas infeções graves em 1,2% dos doentes tratados com golimumab e 1,2% dos doentes tratados com o controlo. A incidência de infeções graves por 100 pessoas-anos de seguimento no período controlado dos ensaios na AR, AP, EA e EAx não-radiográfica foi de 7,3; 95% IC: 4,6; 11,1 no grupo golimumab 100 mg, 2,9; 95% IC: 1,2; 6,0 no grupo golimumab 50 mg e 3,6; 95% IC: 1,5; 7,0 no grupo placebo. No período controlado do ensaio na CU na fase de indução do golimumab, foram observadas infeções graves em 0,8% dos doentes tratados comparativamente a 1,5% em doentes do grupo controlo. As infeções graves observadas em doentes tratados com golimumab incluíram tuberculose, infeções bacterianas incluindo sepsis e pneumonia, infeções fúngicas invasivas e outras infeções oportunistas. Algumas destas infeções foram fatais. Nas porções controladas e não controladas dos ensaios principais com um seguimento mediano até 3 anos, verificou-se uma maior incidência de infeções graves, incluindo infeções oportunistas e TB em doentes a receber golimumab 100 mg em comparação com os doentes a receber golimumab 50 mg. A incidência por 100 pessoas -anos de todas as infeções graves foi de 4,1; 95% IC: 3,6; 4,5 em doentes a receber golimumab 100 mg e 2,5; 95% IC: 2,0; 3,1 em doentes a receber golimumab 50 mg.

Neoplasias Malignas

Linfoma

A incidência de linfoma em doentes tratados com golimumab durante os ensaios principais foi superior à esperada na população geral. Nas porções controladas e não controladas destes ensaios com um seguimento mediano até 3 anos, foi observada uma maior incidência de linfoma em doentes a receber golimumab 100 mg em comparação com os doentes a receber golimumab 50 mg. Foi diagnosticado linfoma em 11 pessoas (1 nos grupos de tratamento com golimumab 50 mg e 10 nos grupos de tratamento com golimumab 100 mg) com uma incidência (IC 95%) por 100 pessoas-anos de seguimento de 0,03 (0,00; 0,15) e 0,13 (0,06; 0,24) acontecimentos para golimumab 50 mg e golimumab 100 mg, respetivamente, e 0,00 (0,00; 0,57) acontecimentos para o placebo. A maioria dos linfomas ocorreu no estudo GO-AFTER, que envolveu doentes previamente expostos a agentes anti-TNF que tinham maior duração da doença e doença mais refratária (ver secção 4.4).

Outras neoplasias malignas além de linfoma

Nos períodos controlados dos ensaios principais e até, aproximadamente, 4 anos de seguimento, a incidência de neoplasias malignas exceto linfoma (excluindo o cancro de pele não melanoma) foi similar entre o grupo tratado com golimumab e o grupo controlo. Durante aproximadamente 4 anos de seguimento, a incidência de neoplasias malignas exceto linfoma (excluindo cancro de pele não melanoma) foi similar à da população geral.

No período controlado e não-controlado dos ensaios principais com um seguimento mediano até 3 anos, foi diagnosticado cancro de pele não melanoma em 5 doentes no grupo tratado com placebo, 10 no grupo tratado com golimumab 50 mg e 31 no grupo tratado com golimumab 100 mg com uma incidência (95% IC) por 100 pessoas-anos de seguimento de 0,36 (0,26; 0,49) para golimumab combinado e 0,87 (0,28; 2,04) com placebo.

No período controlado e não-controlado dos ensaios principais com um seguimento mediano até 3 anos, foram diagnosticadas neoplasias malignas, para além de melanoma, cancro de pele não melanoma e linfoma, em 5 doentes no grupo tratado com placebo, 21 no grupo tratado com golimumab 50 mg e 34 no grupo tratado com golimumab 100 mg com uma incidência (95% IC) por 100 pessoas-anos de seguimento de 0,48 (0,36; 0,62) para golimumab combinado e 0,87 (0,28; 2,04) com placebo (ver secção 4.4).

Casos referidos em ensaios clínicos na asma

Num estudo clínico exploratório, doentes com asma persistente grave receberam na semana 0 por via subcutânea uma dose de carga de golimumab (150% da dose de tratamento indicada), seguida de 200 mg, 100 mg ou 50 mg de golimumab a cada 4 semanas até à semana 52. Foram notificadas oito neoplasias malignas no grupo de tratamento com golimumab combinado (n = 230) e nenhum caso

no grupo placebo (n = 79). Foi notificado 1 caso de linfoma, 2 casos de cancro de pele não melanoma e outras neoplasias malignas em 5 doentes. Não se verificou nenhum agrupamento específico de qualquer tipo de doença maligna.

Durante a parte controlada com placebo do estudo, a incidência (95% IC) de todas as neoplasias malignas por 100 pessoas-anos de seguimento foi de 3,19 (1,38; 6,28) no grupo golimumab. Neste estudo, a incidência (95% IC) por 100 pessoas-anos de seguimento nos indivíduos tratados com golimumab foi de 0,40 (0,01; 2,20) para linfoma, 0,79 (0,10; 2,86) para cancro de pele não melanoma e 1,99 (0,64; 4,63) para outras neoplasias malignas. Para o grupo placebo, a incidência (95% IC) destas neoplasias malignas por 100 pessoas-anos de seguimento foi de 0,00 (0,00; 2,94). O significado deste achado é desconhecido.

Acontecimentos neurológicos

Nos períodos controlados e não controlados dos ensaios principais com um seguimento mediano até 3 anos, foi observada uma maior incidência de desmielinização em doentes a receber golimumab 100 mg em comparação com os doentes a receber golimumab 50 mg (ver secção 4.4).

Elevação das enzimas hepáticas

No período controlado dos ensaios principais na AR e AP, observaram-se subidas ligeiras de ALT [> 1 e < 3 x limite superior do normal (LSN)] em proporções semelhantes nos doentes do grupo golimumab e grupo controlo nos estudos na AR e AP (22,1% a 27,4% dos doentes); nos estudos em EA e EAx não-radiográfica, a percentagem de doentes que tiveram subidas ligeiras de ALT foi superior nos doentes tratados com golimumab (26,9%) em relação aos doentes do grupo controlo (10,6%). Nos períodos controlados e não-controlados dos ensaios principais na AR e AP, com um seguimento médio de aproximadamente 5 anos, a incidência de subidas ligeiras de ALT foi semelhante nos doentes tratados com golimumab e no grupo controlo nos estudos na AR e AP. No período controlado dos ensaios principais na CU na indução com golimumab, observaram-se subidas ligeiras de ALT (> 1 e < 3 x LSN) em proporções semelhantes no grupo tratado com golimumab e grupo controlo (8,0% para 6,9% respetivamente). Nos períodos controlado e não controlado dos ensaios principais na CU com tempo de seguimento mediano de aproximadamente 2 anos, a proporção de doentes com subidas ligeiras de ALT foi 24,7% em doentes a receber golimumab durante a porção de manutenção do estudo da CU.

No período controlado dos ensaios principais na AR e EA, as subidas de ALT ≥ 5 x limite superior do normal foram pouco frequentes e observadas em mais doentes tratados com golimumab (0,4% a 0,9%) relativamente aos doentes do grupo controlo (0,0%). Esta tendência não foi observada na população com AP. Nos períodos controlados e não-controlados dos ensaios principais na AR, AP e EA com um seguimento médio de, 5 anos, a incidência de subidas de ALT ≥ 5 x limite superior do normal foi idêntica em doentes tratados com golimumab e com doentes do grupo controlo. Em geral, estas subidas foram assintomáticas e as anomalias diminuíram ou resolveram-se com a continuação ou descontinuação do tratamento com golimumab ou alteração dos medicamentos usados concomitantemente. Não foram notificados casos nos períodos controlados e não-controlados do estudo de EAx não-radiográfica (até 1 ano). No período controlado dos ensaios principais na CU na indução com golimumab, observaram-se subidas de ALT ≥ 5 x LSN em proporções semelhantes no grupo tratado com golimumab e no grupo tratado com placebo (0,3% para 1,0% respetivamente). Nos períodos controlado e não-controlado dos ensaios principais na CU com tempo de seguimento mediano de aproximadamente 2 anos, a proporção de doente com subidas de ALT ≥ 5 x LSN foi 0,8% em doentes a receber golimumab durante a porção de manutenção do estudo da CU.

No decorrer dos ensaios principais na AR, AP, EA e EAx não-radiográfica, um doente, num estudo da AR, com alterações hepáticas pré-existentes e utilização de medicamentos concomitantemente, tratado com golimumab, desenvolveu uma hepatite fatal não infecciosa com icterícia. O papel do golimumab como fator contributivo ou agravante não pode ser excluído.

Reações no local de injeção

Nos períodos controlados dos ensaios principais, 5,4% dos doentes tratados com golimumab tiveram reações no local de injeção em comparação com 2,0% nos doentes do grupo controlo. A presença de

anticorpos ao golimumab pode aumentar o risco de reações no local de injeção. A maioria das reações no local de injeção foi ligeira e moderada e a reação mais frequente foi o eritema no local de injeção. As reações no local de injeção não necessitaram, de uma forma geral, da suspensão do medicamento.

Em ensaios controlados de Fase IIb e/ou Fase III na AR, AP, EA, EAx não-radiográfica, asma persistente grave e ensaios de Fase II/III na CU, nenhum dos doentes tratados com golimumab desenvolveu reações anafiláticas.

Anticorpos autoimunes

Nos períodos controlados e não controlados dos ensaios principais até 1 ano de seguimento, 3,5% dos doentes tratados com golimumab e 2,3% dos doentes com placebo desenvolveram pela primeira vez positividade relativamente a ANA (numa concentração de 1:160 ou superior). A frequência de anticorpos anti-dsDNA até 1 ano de seguimento em doentes anti-dsDNA negativos na linha de base foi 1,1%.

População pediátrica

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

A segurança de golimumab foi estudada num estudo de Fase III com 173 doentes com AIJp com idade entre os 2 e os 17 anos. O tempo médio de acompanhamento foi de aproximadamente dois anos. Neste estudo, o tipo e frequência de acontecimentos adversos reportados foram, no geral, similares aos observados nos estudos de AR em adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses únicas intravenosas até 10 mg/kg num estudo clínico sem toxicidade limitante da dose. Em caso de sobredosagem, é recomendada a monitorização do doente para quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos e a instituição imediata de tratamento apropriado dos sintomas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), código ATC: L04AB06

Gotenfia é um medicamento biossimilar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de ação

Golimumab é um anticorpo monoclonal humano que forma com elevada afinidade complexos estáveis com a forma biorreativa quer solúvel quer transmembranar do TNF- α , os quais previnem a ligação do TNF- α aos seus recetores.

Efeitos farmacodinâmicos

A ligação do TNF humano com golimumab demonstrou neutralizar a expressão na superfície celular induzida pelo TNF- α das moléculas de adesão E-selectina, das moléculas de adesão das células vasculares (VCAM)-1 e moléculas de adesão intercelular (ICAM)-1 pelas células endoteliais humanas. *In vitro*, a secreção induzida pelo TNF das interleucinas (IL)-6, IL-8 e do fator estimulante de colónias

granulócitos-macrófagos (GM-CSF) pelas células endoteliais humanas, foi também inibida pelo golimumab.

Observou-se melhoria dos níveis de proteína C reativa (PCR) relativamente aos grupos placebo e o tratamento com golimumab resultou numa redução significativa relativamente à avaliação inicial dos níveis séricos de IL-6, ICAM-1, metaloproteinase da matriz (MMP)-3 e fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) comparativamente ao tratamento controlo. Adicionalmente, os níveis de TNF- α reduziram em doentes com AR e EA e os níveis de IL-8 reduziram em doentes com AP. Estas alterações foram observadas na primeira avaliação (semana 4) após administração inicial de golimumab e mantiveram-se, de uma forma geral, até à semana 24.

Eficácia clínica

Artrite reumatoide

A eficácia de golimumab foi demonstrada em três estudos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo em mais de 1.500 doentes ≥ 18 anos com AR ativa moderada a grave diagnosticada, segundo os critérios da *American College of Rheumatology* (ACR), pelo menos nos 3 meses anteriores ao rastreio. Os doentes tinham pelo menos 4 articulações tumefactas e 4 articulações dolorosas. Golimumab ou placebo foram administrados subcutaneamente a cada 4 semanas.

O GO-FORWARD avaliou 444 doentes que tinham AR ativa, não obstante o tratamento com uma dose estável de pelo menos 15 mg/semana de MTX, e que não tinham sido previamente tratados com um anti-TNF. Os doentes receberam aleatoriamente placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX ou golimumab 100 mg + placebo. Os doentes a receber placebo + MTX foram transferidos para golimumab 50 mg + MTX após a semana 24. Na semana 52, os doentes entraram numa extensão aberta a longo prazo.

O GO-AFTER avaliou 445 doentes que tinham sido previamente tratados com um ou mais anti-TNF adalimumab, etanercept ou infliximab. Os doentes receberam aleatoriamente placebo, golimumab 50 mg ou golimumab 100 mg. Os doentes puderam continuar a terapêutica concomitante de DMARDs com MTX, sulfasalazina (SSZ) e/ou hidroxicloroquina (HCQ) durante o estudo. As razões referidas para a suspensão do tratamento prévio com anti-TNF foram falta de eficácia (58%), intolerância (13%) e/ou outras razões que não a eficácia ou segurança (29%, principalmente razões financeiras).

O GO-BEFORE avaliou 637 doentes com AR ativa que não tinham sido submetidos previamente a MTX e não tinham sido previamente tratados com um agente anti-TNF. Os doentes foram aleatorizados para receber placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX ou golimumab 100 mg + placebo. Na semana 52, os doentes entraram numa extensão em regime aberto a longo prazo na qual os doentes a receber placebo + MTX que tinham, pelo menos, 1 articulação tumefacta ou dolorosa foram transferidos para golimumab 50 mg + MTX.

Os objetivos combinados primários no GO-FORWARD foram a percentagem de doentes que atingiu uma resposta ACR 20 na semana 14 e a melhoria relativamente à avaliação inicial no *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) na semana 24. No GO-AFTER, o objetivo primário foi a percentagem de doentes que atingiu uma resposta ACR 20 na semana 14. No GO-BEFORE, os objetivos primários combinados foram a percentagem de doentes que atingiu uma resposta ACR 50 na semana 24 e a alteração em relação à avaliação basal da pontuação de Sharp modificada por van der Heijde (*van der Heijde-modified Sharp score* - vdH-S) na semana 52. Para além do(s) objetivo(s) primário(s), foram realizadas avaliações adicionais do impacto do tratamento com golimumab nos sinais e sintomas de artrite, resposta radiográfica, função física e qualidade de vida relacionada com saúde.

Em geral, não foram observadas diferenças clinicamente significativas nas medidas de eficácia entre os regimes posológicos de golimumab 50 mg e 100 mg, administrados concomitantemente com MTX, até à semana 104 no GO-FORWARD e GO-BEFORE e até à semana 24 no GO-AFTER. Em cada um

dos estudos de AR por desenho de estudo, os doentes na extensão a longo prazo podem ter sido transferidos entre as doses de golimumab 50 mg e 100 mg, de acordo com o critério do médico.

Sinais e Sintomas

Os resultados chave da resposta ACR para a dose golimumab 50 mg nas semanas 14, 24 e 52 para o GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE encontram-se na Tabela 2 e são descritos de seguida. As respostas foram observadas na primeira avaliação (semana 4) após a administração inicial de Gotenfia.

No GO-FORWARD, dos 89 indivíduos aleatorizados para golimumab 50 mg + MTX, 48 ainda estavam a receber este tratamento na semana 104. Destes, 40, 33 e 24 doentes tiveram resposta ACR 20/50/70, respetivamente, na semana 104. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, foram observadas taxas de resposta semelhantes de ACR 20/50/70 da semana 104 até à semana 256.

No estudo GO-AFTER, a percentagem de doentes que atingiu uma resposta ACR 20 foi superior nos doentes que receberam golimumab relativamente aos doentes que receberam placebo, independentemente da razão referida para a suspensão do tratamento prévio com um ou mais antagonistas do TNF.

Tabela 2
Resultados chave de eficácia das porções controladas do GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE.

	GO-FORWARD AR ativa apesar do tratamento com MTX		GO-AFTER AR ativa, previamente tratada com um ou mais antagonistas do TNF		GO-BEFORE AR ativa, não submetido previamente a MTX	
	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Respondedores, % de doentes						
ACR 20						
Semana 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Semana 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Semana 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Semana 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Semana 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Semana 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Semana 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Semana 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Semana 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n corresponde aos doentes aleatorizados; número atual de doentes avaliáveis para cada objetivo pode variar por ponto temporal.

* p ≤ 0,001

NA: Não Aplicável

No GO-BEFORE, a análise preliminar em doentes com artrite reumatoide moderada a grave (grupos combinados golimumab 50 e 100 mg + MTX vs. MTX em monoterapia para ACR50) não foi estatisticamente significativa na semana 24 (p = 0,053). Na semana 52, na população global, a percentagem de doentes no grupo golimumab 50 mg + MTX que atingiram uma resposta ACR foi, em geral, maior mas não significativamente diferente quando comparada com MTX em monoterapia (ver Tabela 2). Foram realizadas análises adicionais em subgrupos representativos da população indicada

de doentes com AR ativa e progressiva, grave. Em geral, foi demonstrado um maior efeito de golimumab 50 mg + MTX vs. MTX em monoterapia na população indicada em comparação com a população global.

Nos estudos GO-FORWARD e GO-AFTER foram observadas diferenças clínica e estatisticamente significativas nas respostas da *Disease Activity Scale* (DAS) 28 em cada avaliação pontual pré-estabelecida, semana 14 e semana 24 ($p \leq 0,001$). Entre os doentes que foram mantidos sob tratamento com golimumab para o qual tinham sido aleatorizados no início do estudo, as respostas DAS28 foram mantidas até à semana 104. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com Gotenfia, foram observadas respostas semelhantes de DAS28 da semana 104 até à semana 256.

No GO-BEFORE, foi medida a resposta clínica *major*, definida como a manutenção de uma resposta ACR 70 durante um período contínuo de 6 meses. Na semana 52, 15% dos doentes no grupo golimumab 50 mg + MTX atingiu uma resposta clínica *major* em comparação com 7% dos doentes no grupo placebo + MTX ($p = 0,018$). Entre os 159 doentes aleatorizados para golimumab 50 mg + MTX, 96 ainda estavam sob este tratamento na semana 104. Entre estes, 85, 66 e 53 doentes tiveram resposta ACR 20/50/70, respetivamente, na semana 104. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, foram observadas taxas de resposta semelhantes de ACR 20/50/70 da semana 104 até à semana 256.

Resposta radiográfica

No GO-BEFORE, a alteração em relação à linha de base na pontuação vdH-S, uma pontuação composta de lesão estrutural que mede radiograficamente o número e tamanho das erosões articulares e o grau de redução do espaço articular nas mãos/punhos e pés, foi utilizada para avaliar o grau de lesão estrutural. Os principais resultados para a dose golimumab 50 mg na semana 52 são apresentados na Tabela 3.

O número de doentes sem novas erosões ou uma alteração em relação à avaliação basal na pontuação vdH-S total ≤ 0 foi significativamente maior no grupo de tratamento com golimumab do que no grupo controlo ($p = 0,003$). Os efeitos radiográficos observados na semana 52 foram mantidos até à semana 104. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, os efeitos radiográficos foram semelhantes da semana 104 até à semana 256.

Tabela 3
Alterações radiográficas médias (SD) desde a linha de base na pontuação vdH-S Total na semana 52 na população global do GO-BEFORE

	Placebo+ MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Pontuação Total		
Avaliação basal	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Alteração desde a avaliação basal	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Pontuação de Erosão		
Avaliação basal	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Alteração desde a avaliação basal	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Pontuação JSN		
Avaliação basal	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Alteração desde a avaliação basal	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n reflete os doentes aleatorizados

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Função física e qualidade de vida relacionada com saúde

A função física e a incapacidade foram avaliadas como *objetivo* em separado nos estudos GO-FORWARD e GO-AFTER utilizando o índice de incapacidade do HAQ DI. Nestes estudos, golimumab demonstrou melhorias clínicas e estatisticamente significativas no HAQ DI relativa à

avaliação inicial versus controlo na semana 24. Entre os doentes que foram mantidos sob tratamento com golimumab para o qual tinham sido aleatorizados no início do estudo, as melhorias no HAQ DI foram mantidas até à semana 104. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, a melhoria no HAQ DI foi semelhante da semana 104 até à semana 256.

No estudo GO-FORWARD, foram observadas melhorias clínica e estatisticamente significativas na qualidade de vida relacionada com saúde avaliadas pela pontuação da componente física do SF-36 em doentes tratados com golimumab versus placebo na semana 24. Entre os doentes que foram mantidos sob tratamento com golimumab para o qual tinham sido aleatorizados no início do estudo, as melhorias na componente física do SF-36 foram mantidas até à semana 104. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, a melhoria na componente física do SF-36 foi semelhante da semana 104 até à semana 256. Nos estudos GO-FORWARD e GO-AFTER foram observadas melhorias estatisticamente significativas da fadiga avaliadas pela *Funcional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale* (FACIT-F).

Artrite psoriática

A segurança e eficácia do golimumab foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (GO-REVEAL) em 405 doentes adultos com AP ativa (≥ 3 articulações tumefactas e ≥ 3 articulações dolorosas), não obstante a terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou DMARDs. Neste estudo, os doentes possuíam um diagnóstico de AP há pelo menos 6 meses e tinham pelo menos doença psoriática ligeira. Foram recrutados doentes com cada subtipo de artrite psoriática, incluindo artrite poliarticular sem nódulos reumatóides (43%), artrite periférica assimétrica (30%), artrite nas articulações interfalângicas distais (DIP) (15%), espondilite com artrite periférica (11%) e artrite mutilante (1%). Não foi permitido o tratamento prévio com um antagonista do TNF. Golimumab ou placebo foram administrados subcutaneamente a cada 4 semanas. Os doentes foram aleatorizados para receber placebo, golimumab 50 mg ou Gotenfia 100 mg. Os doentes que receberam placebo foram transferidos para golimumab 50 mg após a semana 24. Os doentes foram incluídos numa extensão em regime aberto a longo prazo na semana 52. Aproximadamente quarenta e oito por cento dos doentes mantiveram-se com doses estáveis de metotrexato (≤ 25 mg/semana). Os objetivos primários foram a percentagem de doentes que atingiu uma resposta ACR 20 na semana 14 e a alteração em relação à avaliação basal na pontuação de vdH-S modificada para a AP total na semana 24.

Em geral, não foram observadas diferenças clinicamente significativas nas medidas de eficácia entre os regimes terapêuticos de golimumab 50 mg e 100 mg até à semana 104. Por desenho do estudo, os doentes na extensão a longo prazo podem ter sido transferidos entre as doses de golimumab 50 mg e 100 mg, de acordo com o critério do médico.

Sinais e sintomas

Os resultados chave para a dose de 50 mg nas semanas 14 e 24 encontram-se na tabela 4 e são descritos de seguida.

Tabela 4
Resultados chave de eficácia do GO-REVEAL

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	113	146
Respondedores, % de doentes		
ACR 20		
Semana 14	9%	51%
Semana 24	12%	52%
ACR 50		
Semana 14	2%	30%
Semana 24	4%	32%
ACR 70		
Semana 14	1%	12%
Semana 24	1%	19%

PASI^b 75^c		
Semana 14	3%	40%
Semana 24	1%	56%

* $p < 0,05$ para todas as comparações;

^a n corresponde ao número de doentes aleatorizados; o número atual de doentes avaliáveis pode variar por avaliação temporal.

^b *Psoriasis Area and Severity Index*

^c Com base no subgrupo de doentes com envolvimento da ASC (Área de Superfície Corporal) $\geq 3\%$ na linha de base, 79 doentes (69,9%) no grupo placebo e 109 (74,3%) no grupo Gotenfia 50 mg.

As respostas foram observadas na primeira avaliação (semana 4) após administração inicial de golimumab. Foram observadas respostas similares na resposta ACR 20 na semana 14 em doentes com os subtipos de AP artrite poliarticular sem nódulos reumatóides e artrite periférica assimétrica. O número de doentes com outros subtipos de AP foi demasiado pequeno para permitir uma avaliação significativa. Nos grupos tratados com golimumab, as respostas observadas foram semelhantes nos doentes que estavam a receber ou não concomitantemente MTX. Entre os 146 doentes aleatorizados para golimumab 50 mg, 70 ainda estavam sob este tratamento na semana 104. Destes 70 doentes, 64, 46 e 31 doentes tiveram uma resposta ACR 20/50/70, respetivamente. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, foram observadas taxas de resposta semelhantes de ACR 20/50/70 da semana 104 até à semana 256.

Foram também observadas respostas estatisticamente significativas no DAS28 nas semanas 14 e 24 ($p < 0,05$).

Na semana 24 foram observadas melhorias nos parâmetros de atividade periférica característica da artrite psoriática (p. ex., número de articulações tumefactas, número de articulações dolorosas, dactilite e entesite) em doentes tratados com golimumab. O tratamento com golimumab resultou numa melhoria significativa da função física avaliada pelo HAQ DI, assim como melhorias significativas da qualidade de vida relacionada com a saúde avaliada pela componente física e mental da pontuação do SF-36. Entre os doentes que permaneceram sob tratamento com golimumab para o qual tinham sido aleatorizados no início do estudo, as respostas DAS28 e HAQ DI foram mantidas até à semana 104. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, as respostas no DAS28 e HAQ DI foram semelhantes da semana 104 até à semana 256.

Resposta radiográfica

A lesão estrutural em ambas as mãos e pés foi avaliada radiograficamente através da alteração em relação à avaliação basal na pontuação vdH-S modificada para a AP pela adição das articulações interfalângicas distais (DIP) da mão.

O tratamento com golimumab 50 mg reduziu a taxa de progressão da lesão articular periférica em comparação com o tratamento placebo na semana 24 avaliada pela alteração em relação ao basal na pontuação vdH-S modificada total (a média $\pm$ SD da pontuação foi $0,27 \pm 1,3$ no grupo placebo em comparação com $-0,16 \pm 1,3$ no grupo golimumab; $p = 0,011$). Dos 146 doentes que foram aleatorizados para golimumab 50 mg, ficaram disponíveis dados de raio-X na semana 52 para 126 doentes, dos quais 77% não mostrou qualquer progressão em relação ao basal. Na semana 104, ficaram disponíveis dados de raio-X para 114 doentes e 77% não mostrou qualquer progressão em relação ao basal. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, foi semelhante a taxa de doentes que não mostrou qualquer progressão em relação aos valores iniciais da semana 104 até à semana 256.

Espondiloartrite axial

Espondilite Anquilosante

A segurança e eficácia de golimumab foram avaliadas num ensaio multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (GO-RAISE) em 356 doentes adultos com espondilite anquilosante ativa [definida como um *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 e uma Escala Visual Analógica (EVA) para lombalgia total ≥ 4 , numa escala de 0 a 10 cm]. Os doentes recrutados neste estudo tinham doença ativa, não obstante o tratamento atual ou

prévio com AINEs ou DMARDs, e não tinham sido previamente tratados com antagonistas do TNF. golimumab ou placebo foram administrados subcutaneamente a cada 4 semanas. Os doentes receberam aleatoriamente placebo, golimumab 50 mg e golimumab 100 mg e puderam continuar a terapêutica concomitante com DMARDs (MTX, SSZ e/ou HCQ). O objetivo primário foi a percentagem de doentes que atingiu uma resposta *Ankylosing Spondylitis Assesment Study Group* (ASAS) 20 na semana 14. Os dados de eficácia controlados com placebo foram recolhidos e analisados até à semana 24.

Os resultados chave para a dose de 50 mg estão representados na Tabela 5 e são descritos de seguida. Em geral, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na avaliação da eficácia entre os esquemas posológicos de golimumab 50 mg e 100 mg até à semana 24. Por desenho do estudo, os doentes na extensão a longo prazo podem ter sido transferidos entre as doses de golimumab 50 mg e 100 mg, de acordo com o critério do médico.

Tabela 5
Resultados de eficácia do GO-RAISE.

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	78	138
Respondedores, % de doentes		
ASAS 20		
Semana 14	22%	59%
Semana 24	23%	56%
ASAS 40		
Semana 14	15%	45%
Semana 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Semana 14	8%	50%
Semana 24	13%	49%

* $p \leq 0,001$ para todas as comparações

^a n corresponde ao número de doentes aleatorizados; o número atual de doentes avaliáveis para cada *objetivo* pode variar por avaliação temporal.

Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, a proporção de doentes com respostas ASAS 20 e ASAS 40 foi semelhante da semana 24 até à semana 256.

Foram igualmente observadas respostas estatisticamente significativas no BASDAI 50, 70 e 90 ($p \leq 0,017$) nas semanas 14 e 24. Observaram-se melhorias nas avaliações chave da atividade da doença na primeira avaliação (semana 4) após administração inicial de golimumab que se mantiveram até à semana 24. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, a taxa de alteração observada relativamente ao BASDAI basal foi semelhante da semana 24 até à semana 256. A eficácia observada nos doentes foi consistente, independentemente da utilização de DMARDs (MTX, SSZ e/ou HCQ), do estado de antigénio HLA-B27 ou dos níveis de PCR na avaliação inicial avaliados pelas respostas ASAS 20 na semana 14.

O tratamento com golimumab resultou em melhorias significativas na função física, avaliadas pelas alterações a partir da linha de base no BASFI nas semanas 14 e 24. A qualidade de vida relacionada com saúde, avaliada pela pontuação da componente física do SF-36 também melhorou significativamente nas semanas 14 e 24. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, a melhoria da função física e qualidade de vida relacionada com a saúde foi semelhante da semana 24 até à semana 256.

GO-AHEAD

A segurança e eficácia de golimumab foram avaliadas num ensaio multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (GO-AHEAD) em 197 doentes adultos com EAx não-radiográfica ativa grave (definidos como sendo os doentes que cumprem os critérios da classificação ASAS referentes à espondiloartrite axial mas que não cumprem os critérios modificados de Nova Iorque para a EA). Os doentes recrutados neste estudo tinham doença ativa (definida como BASDAI ≥ 4 e Escala Visual Analógica (EVA) para lombalgia total ≥ 4 , numa escala de 0 a 10 cm) não obstante o tratamento atual ou prévio com AINEs, e não tinham sido previamente tratados com quaisquer agentes biológicos, incluindo antagonistas do TNF. Os doentes receberam aleatoriamente placebo ou golimumab 50 mg administrado por via subcutânea a cada 4 semanas. Na semana 16 os doentes entraram num período aberto em que todos os doentes receberam golimumab 50 mg administrado por via subcutânea a cada 4 semanas até à semana 48 com avaliações de eficácia realizadas até à semana 52 e seguimento da segurança até à semana 60. Aproximadamente 93% dos doentes que estavam a receber golimumab no início da extensão sem ocultação (semana 16) mantiveram-se em tratamento até ao final do estudo (semana 52). As análises foram realizadas considerando Toda a População Tratada (TPT, N = 197) e a População com Sinais Objetivos de Inflamação (SOI, N = 158, definida como Proteína C reativa elevada e/ou evidência de sacroiliite na RMN na linha de base). Os dados de eficácia do período controlado com placebo foram recolhidos e analisados até à semana 16. O objetivo primário considerado foi a proporção de doentes que atingiu uma resposta ASAS 20 na semana 16. Os resultados chave estão representados na Tabela 6 e são descritos de seguida.

Tabela 6
Resultados de eficácia do GO-AHEAD à semana 16

Melhoria dos sinais e sintomas				
	Toda a População Tratada (TPT)		População com Sinais Objetivos de Inflamação (SOI)	
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Respondedores, % de doentes				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Remissão Parcial	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Inibição da inflamação na articulação sacroilíaca na avaliação por RMN				
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Alteração média no SPARCC ^d RMN pontuação das articulações sacroilíacas	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n reflete os doentes aleatorizados e tratados

^b *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein* (TPT-Placebo, N = 90; TPT-Golimumab 50 mg, N = 88; SOI-Placebo, N = 71; SOI-Golimumab 50 mg, N = 71)

^c n reflete o número de doentes com dados de RMN na linha de base e semana 16

^d SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 para comparações de Golimumab vs placebo

* p < 0,05 para comparações de Golimumab vs placebo

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas nos sinais e sintomas da EAx não-radiográfica ativa grave em doentes tratados com golimumab 50 mg em comparação com placebo à semana 16 (Tabela 6). Foram observadas melhorias na primeira avaliação (semana 4) após a administração inicial de golimumab. A pontuação SPARCC como medida pelo RMN mostrou reduções estatisticamente significativas na inflamação das articulações sacroilíacas à semana 16 em doentes tratados com golimumab 50 mg em comparação com placebo (Tabela 6). A dor, avaliada através de escala EVA para a Dorsalgia Total e Dorsalgia Noturna, e a atividade da doença medida pelo ASDAS-C, também mostraram melhorias estatisticamente significativas a partir da linha de base até à semana 16 em doentes tratados com golimumab 50 mg em comparação com placebo ($p < 0,0001$).

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas na mobilidade da coluna na avaliação pelo BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) e na função física na avaliação pelo BASFI, em doentes tratados com golimumab 50 mg em comparação com doentes tratados com placebo ($p < 0,0001$). Os doentes tratados com golimumab tiveram uma melhoria mais significativa na qualidade de vida relacionada com a saúde nas avaliações através do ASQoL, EQ-5D e nas componentes física e mental do SF-36, e tiveram melhorias mais significativas na produtividade avaliada pela maior redução global da incapacidade de trabalho e na redução da incapacidade de realização de atividades através da avaliação pelo questionário WPAI, que os doentes a receber placebo.

Para todos os objetivos acima descritos, foram também demonstrados resultados estatisticamente significativos na população SOI à semana 16.

Em ambas as populações, PTP e SOI, melhorias nos sinais e sintomas, mobilidade da coluna, na função física, qualidade de vida e produtividade observadas à semana 16 entre os doentes tratados com golimumab 50 mg continuou nos que se mantiveram no estudo à semana 52.

GO-BACK

A eficácia e segurança do tratamento continuado com golimumab (posologia completa ou reduzida) em comparação com a descontinuação do tratamento foi avaliada em doentes adultos (18-45 anos de idade) com EAx não-radiográfica ativa que demonstraram remissão sustentada em tratamento mensal com golimumab durante 10 meses em ensaio aberto (GO-BACK). Os doentes elegíveis (que alcançaram uma resposta clínica ao Mês 4 e um estado de doença inativa ($ASDAS < 1,3$) aos meses 7 e 10) que entraram na fase de descontinuação de dupla-ocultação foram aleatorizados para continuar o tratamento mensal com golimumab (regime de tratamento completo, $N = 63$), tratamento a cada 2 meses com golimumab (regime de tratamento reduzido, $N = 63$) ou tratamento mensal com placebo (descontinuação do tratamento, $N = 62$) até aproximadamente 12 meses.

O objetivo primário de eficácia foi a proporção de doentes sem agravamento da atividade da doença. Doentes que apresentaram um agravamento, ou seja, tiveram 2 avaliações ASDAS consecutivas com uma pontuação absoluta de $\geq 2,1$ ou agravamento pós-descontinuação de $\geq 1,1$ relativamente ao Mês 10 (final do período de ensaio aberto), reiniciaram o tratamento mensal com golimumab numa fase de ensaio aberto para caracterizar a resposta clínica.

Resposta clínica após a descontinuação do tratamento de dupla-ocultação

Entre os 188 doentes com doença inativa que receberam pelo menos uma dose de tratamento de dupla-ocultação, uma proporção significativamente maior ($p < 0,001$) de doentes não apresentou agravamento da doença ao continuar o tratamento completo com golimumab (84,1%), ou regimes de tratamento reduzido (68,3%) em comparação com os que descontinuaram o tratamento (33,9%) (Tabela 7).

Tabela 7
Análise da proporção de doentes sem agravamento^a
Conjunto populacional de análise completa (Período 2 - Dupla-ocultação)

Tratamento	n/N	%	Diferença em % vs Placebo	
			Estimativa (95% IC) ^b	Valor ^b -p
GLM SC mensal	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC bimestral	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

O conjunto de análise completa inclui todos os participantes aleatorizados que alcançaram doença inativa no período 1 e receberam pelo menos uma dose de tratamento de estudo de dupla-ocultação.

^a Definido como pontuação absoluta ASDAS $\geq 2,1$ em duas visitas consecutivas ou agravamento pós-descontinuação de $\geq 1,1$ relativamente ao Mês 10 (Visita 23).

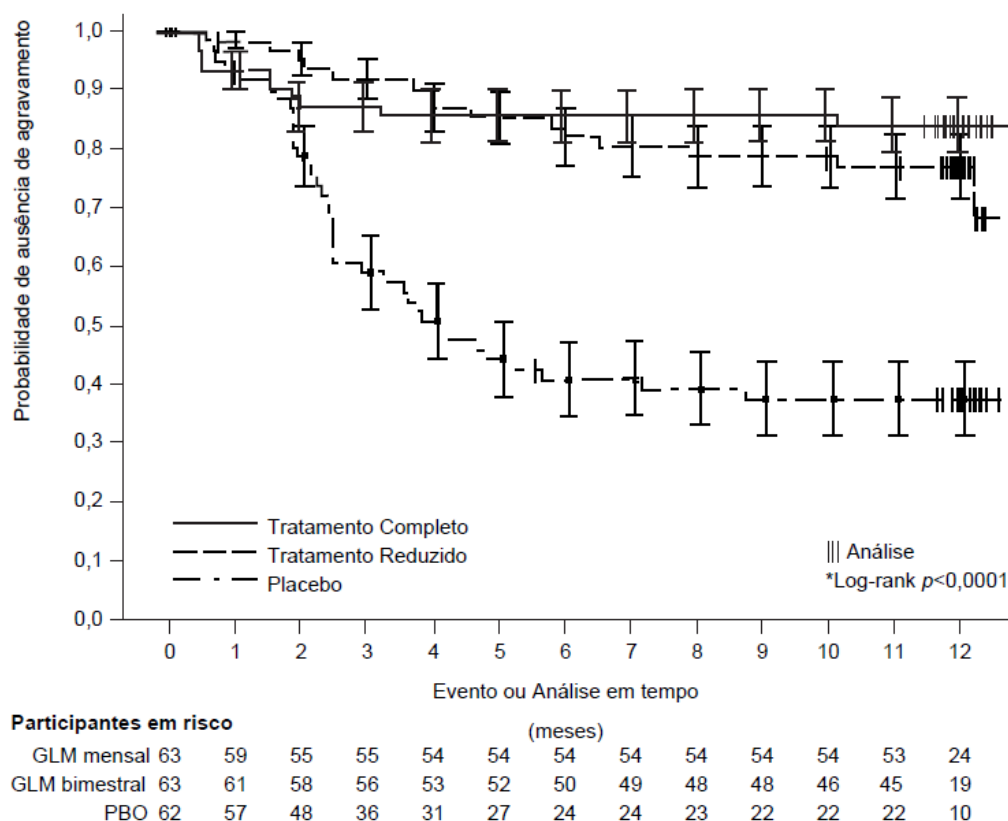
^b Taxa de erro Tipo I sobre as comparações de múltiplos tratamentos (GLM SC mensal vs Placebo e GLM SC bimestral vs Placebo) foi controlada utilizando um procedimento sequencial de teste (step-down). Derivado do método Miettinen e Nurminen estratificado com nível PCR (> 6 mg/l ou ≤ 6 mg/l) como fator de estratificação.

Participantes que descontinuaram prematuramente no período 2 e antes de um 'agravamento' serão considerados como tendo um 'agravamento'.

N = Número total de participantes; n = número de participantes sem agravamento; GLM = golimumab; SC = subcutâneo.

A diferença em tempo até ao primeiro agravamento entre o grupo que descontinua o tratamento e os grupos que continuam o tratamento com golimumab é descrito na Figura 1 (log-rank $p < 0,0001$ para cada comparação). No grupo que recebeu placebo, os agravamentos começaram aproximadamente 2 meses após a descontinuação de golimumab, em que a maioria dos agravamentos ocorreu nos primeiros 4 meses após descontinuação do tratamento (Figura 1).

Figura 1: Análise de Kaplan-Meier do tempo até ao primeiro agravamento



*Objetivo não ajustado à multiplicidade. Nível CRP estratificado ($>6\text{mg/l}$ ou $\leq 6\text{mg/l}$). O agravamento foi definido como uma pontuação absoluta ASDAS $\geq 2,1$ em duas visitas consecutivas ou agravamento pós-descontinuação de $\geq 1,1$ relativamente ao Mês 10 (Visita 23). Os participantes que não tiveram um agravamento foram analisados aquando da descontinuação ou ao Mês 13 do Período 2 do tratamento de dupla ocultação. O início do Período 2 representa o Dia 1 da análise de Kaplan-Meier para o conjunto de análise completa.

Resposta clínica ao tratamento após agravamento da doença

A resposta clínica foi definida como uma melhoria BASDAI de ≥ 2 ou $\geq 50\%$ relativamente à média das 2 pontuações consecutivas BASDAI atribuídas ao agravamento da doença. Dos 53 participantes que confirmaram um agravamento da doença nos regimes de posologia reduzida ou descontinuação do tratamento, 51% (96,2%) atingiram uma resposta clínica com golimumab nos 3 primeiros meses de tratamento, embora poucos doentes (71,7%) tenham conseguido mantê-la durante os 3 meses.

Colite ulcerosa

A eficácia de golimumab foi avaliada em dois ensaios clínicos aleatorizados, duplamente cegos, controlados por placebo, realizados em doentes adultos.

O estudo de indução (PURSUIT-Indução) avaliou doentes com colite ulcerosa ativa moderada a grave (resultado Mayo 6 a 12, sub-resultado endoscopia ≥ 2) que tiveram uma resposta inadequada à terapêutica convencional, que apresentaram intolerância a esta terapêutica, ou que eram dependentes de corticosteroides. Na porção do estudo relativa à confirmação da dose, 761 doentes foram aleatorizados para receber entre 400 mg golimumab SC na semana 0 e 200 mg na semana 2, 200 mg golimumab SC na semana 0 e 100 mg na semana 2, ou placebo SC nas semanas 0 e 2. Doses estáveis de aminosalicilatos orais, corticosteroides, e/ou agentes imunomoduladores foram permitidas concomitantemente. A eficácia de Gotenfia até à semana 6 foi avaliada neste estudo.

Os resultados do estudo de manutenção (PURSUIT-Manutenção) basearam-se na avaliação de 456 doentes que atingiram a resposta clínica na indução prévia com golimumab. Os doentes foram aleatorizados para receber golimumab 50 mg, golimumab 100 mg ou placebo, administrados

subcutaneamente a cada 4 semanas. Doses estáveis de aminosalicilatos orais, corticosteroides, e/ou agentes imunomoduladores foram permitidas concomitantemente. Os corticosteroides deveriam ser reduzidos no início do estudo de manutenção. A eficácia de golimumab até à semana 54 foi avaliada neste estudo. Os doentes que concluíram o estudo de manutenção até à semana 54 continuaram o tratamento num estudo-extensão, com eficácia avaliada até à semana 216. A avaliação da eficácia no estudo extensão baseou-se em alterações na utilização dos corticosteroides, Avaliação Global Médica (AGM) da atividade da doença e melhoria na qualidade de vida como medido pelo questionário (IBDQ).

Tabela 8
Resultados de eficácia do PURSUIT- Indução e PURSUIT-Manutenção

Resultados de eficácia do PURSUIT - Indução e PURSUIT - Manutenção			
PURSUIT-Indução			
	Placebo N = 251	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Percentagem de doentes			
Doentes com resposta clínica na semana 6 ^a	30%	51%**	
Doentes em remissão clínica na semana 6 ^b	6%	18%**	
Doentes com cicatrização da mucosa na semana 6 ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Manutenção			
	Placebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 100 mg N = 151
Percentagem de doentes			
Manutenção da resposta (Doentes com resposta clínica até à semana 54) ^e	31%	47%*	50%**
Remissão sustentada (Doentes em remissão clínica na semana 30 e semana 54) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = número de doentes

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Definido como uma diminuição do valor inicial na classificação de Mayo ≥ 30% e ≥ 3 pontos, acompanhado de uma redução na subclassificação de sangramento retal de ≥ 1 ou um resultado de sangramento retal de 0 ou 1.

^b Definido como classificação de Mayo ≤ 2 pontos, sem subclassificação individual > 1

^c Definido como 0 ou 1 na subclassificação da endoscopia na Classificação de Mayo

^d Apenas indução com Gotenfia.

^e Os doentes foram avaliados quanto à atividade da doença CU pela determinação parcial da classificação de Mayo a cada 4 semanas (perda de resposta foi confirmada por endoscopia). Portanto, um doente que manteve a resposta estava num estado de resposta clínica contínua em cada avaliação até à semana 54.

^f O doente tinha de estar em remissão em ambas as semanas 30 e 54 (sem demonstrar perda de resposta em qualquer ponto até à semana 54) para atingir remissão duradoura.

^g Em doentes com peso inferior a 80 kg, uma grande proporção de doentes que receberam 50 mg como terapêutica de manutenção demonstraram remissão clínica sustentável em comparação com os doentes que receberam placebo.

Mais doentes tratados com golimumab demonstraram cicatrização sustentada da mucosa (doentes com cicatrização da mucosa em ambas as semanas 30 e 54) no grupo de 50 mg (42%, p nominal < 0,05) e no grupo de 100 mg (42% p < 0,005) comparando com os doentes no grupo placebo (27%).

Entre os 54% (247/456) dos doentes que estavam a receber corticosteroides concomitantemente no início do estudo PURSUIT-Manutenção, a proporção de doentes que manteve a resposta clínica até à semana 54 e que não estavam a receber corticosteroides concomitantemente à semana 54 foi maior no grupo de 50 mg (38%, 30/78) e no grupo de 100 mg (30%, 25/82) comparando com o grupo placebo (21%, 18/87). A proporção de doentes que eliminou os corticosteroides à semana 54 foi maior no grupo de 50 mg (41%, 32/78) e no grupo de 100 mg (33%, 27/82) comparando com o grupo placebo

(22%, 19/87). Entre os doentes que entraram no estudo de extensão, a proporção de doentes que se mantiveram livres de corticosteroides foi geralmente mantida até à semana 216.

Os doentes que não atingiram resposta clínica na semana 6 nos estudos PURSUIT Indução foram tratados com 100 mg de golimumab a cada 4 semanas no estudo PURSUIT Manutenção. Na semana 14, 28% destes doentes atingiram resposta definida pela classificação de Mayo parcial (redução de ≥ 3 pontos comparativamente ao início da indução). Na semana 54, os resultados clínicos observados nestes doentes foram semelhantes aos resultados clínicos reportados para os doentes que atingiram resposta clínica na semana 6.

À semana 6, golimumab melhorou significativamente a qualidade de vida medida como uma alteração do *baseline* de uma medida específica da doença, questionário da doença intestinal inflamatória (IBDQ). Entre os doentes que receberam tratamento de manutenção com golimumab, a melhoria da qualidade de vida, como medido pelo questionário IBDQ, foi mantida até à semana 54.

Aproximadamente 63% dos doentes que estavam a receber golimumab no início do estudo de extensão (semana 56) mantiveram o tratamento até ao fim do estudo (última administração de golimumab à semana 212).

Imunogenicidade

Podem desenvolver-se anticorpos anti-golimumab durante o tratamento com golimumab. A formação de anticorpos anti-golimumab pode estar associada a uma diminuição da exposição sistémica ao golimumab, mas não foi observada uma correlação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos e a eficácia. A presença de anticorpos contra o golimumab pode aumentar o risco de reações no local da injeção (ver secção 4.8).

População pediátrica

Artrite idiopática juvenil poliarticular

A segurança e eficácia de golimumab foram avaliadas num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (GO-KIDS) em 173 crianças (2 a 17 anos de idade) com AIJp ativa com envolvimento de 5 ou mais articulações e resposta inadequada ao MTX. Foram incluídas no estudo crianças com AIJ com envolvimento poliarticular (poliartrite com fator reumatoide positivo ou negativo, oligoartrite estendida, artrite psoriática juvenil ou AIJ sistémica sem sintomas sistémicos presentes). O número mediano de articulações ativas na avaliação basal foi 12, e a PCR mediana foi 0,17 mg/dl.

A parte 1 do estudo consistiu numa fase aberta de 16 semanas na qual as 173 crianças recrutadas receberam golimumab 30 mg/m² (máximo 50 mg) subcutaneamente a cada 4 semanas e MTX. As 154 crianças que atingiram resposta pediátrica ACR 30 (ACR Ped 30) à semana 16 entraram na Parte 2 do estudo, a fase aleatorizada de descontinuidade, e receberam golimumab 30 mg/m² (máximo 50 mg) + MTX ou placebo + MTX a cada 4 semanas. Após recidiva da doença as crianças receberam golimumab 30 mg/m² (máximo 50 mg) + MTX. À semana 48, as crianças entraram na fase do estudo de extensão a longo-termo.

Neste estudo as crianças demonstraram respostas ACR Ped 30, 50, 70, e 90 desde a semana 4.

À semana 16, 87% das crianças eram respondedores ACR Ped 30, e 79%, 66% e 36% das crianças eram respondedores ACR Ped 50, ACR Ped 70, e ACR Ped 90, respetivamente. À semana 16, 34% das crianças tinham doença inativa, definida como cumprindo todos os seguintes requisitos: nenhuma articulação com artrite ativa; ausência de febre, erupção cutânea, serosite, esplenomegalia, hepatomegalia ou linfadenopatia generalizada atribuível à AIJ; ausência de uveítes ativas, VSE normal (< 20 mm/hora) ou PCR normal ($< 1,0$ mg/dl); avaliação médica global da atividade da doença (≤ 5 mm na EVA); duração da rigidez matinal < 15 minutos.

À semana 16, todos os componentes da resposta ACR Ped demonstraram melhoria clínica significativa comparativamente à avaliação basal (ver Tabela 9).

Tabela 9
Melhorias a partir do valor base nos componentes do ACR Ped à semana 16^a

	Percentagem mediana de melhoria
	Golimumab 30 mg/m ² n ^b = 173
Avaliação médica global da doença (EVA ^c 0-10 cm)	88%
Avaliação global do sujeito/progenitor do bem-estar geral (EVA 0-10 cm)	67%
Número de articulações ativas	92%
Número de articulações com limitação da amplitude de movimento	80%
Função física pelo CHAQ ^d	50%
VSE (mm/h) ^e	33%

^a valor basal = semana 0

^b “n” reflete o número de doentes recrutados

^c EVA: Escala Visual Analógica

^d CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire (Questionário de avaliação da saúde da criança)

^e VSE (mm/h): velocidade de sedimentação eritrocitária (milímetros por hora)

O objetivo primário, a proporção de crianças respondedora ACR Ped 30 à semana 16 e sem agravamento da doença entre a semana 16 e a semana 48, não foi atingido. A maioria das crianças não teve agravamento da doença entre a semana 16 e a semana 48 (59% no grupo golimumab + MTX e 53% no grupo placebo + MTX, com $p = 0,41$).

A análise do objetivo primário, por sub-grupos pré-especificados, por níveis de PCR basais (≥ 1 mg/dl vs < 1 mg/dl) demonstrou maior taxa de agravamento nos doentes tratados com placebo + MTX vs golimumab + MTX nos doentes com níveis de PCR basais ≥ 1 mg/dl (87% vs 40% $p = 0,0068$).

À semana 48, 53% e 55% das crianças nos grupos golimumab + MTX e placebo + MTX, respetivamente, atingiram resposta ACR Ped 30, e 40% e 28% das crianças nos grupos golimumab + MTX e placebo + MTX, respetivamente, atingiram doença sem atividade.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com o medicamento de referência que contém golimumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica para a colite ulcerosa (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após uma administração única subcutânea de golimumab em indivíduos saudáveis ou doentes com AR, a mediana do tempo até atingir as concentrações séricas máximas (T_{max}) variou entre os 2 a 6 dias. Uma injeção subcutânea de 50 mg de golimumab em indivíduos saudáveis deu origem a uma média da concentração sérica máxima (C_{max}) $\pm$ desvio padrão de $3,1 \pm 1,4$ μ g/ml.

Após uma injeção subcutânea única de 100 mg, a absorção de golimumab foi similar na parte superior do braço, abdómen e coxa, com uma biodisponibilidade média absoluta de 51%. Uma vez que o golimumab apresentou uma farmacocinética aproximadamente proporcional à dose administrada após uma administração subcutânea, é esperado que a biodisponibilidade absoluta do golimumab 50 mg ou 200 mg seja similar.

Distribuição

Após uma administração única IV o volume médio de distribuição foi de 115 ± 19 ml/kg.

Eliminação

A depuração sistêmica de golimumab calculada foi de $6,9 \pm 2,0$ ml/dia/Kg. O tempo de semivida de eliminação calculado foi aproximadamente 12 ± 3 dias em indivíduos saudáveis e foram observados valores similares em doentes com AR, AP, EA ou CU.

Quando foi administrado golimumab 50 mg por via subcutânea a cada 4 semanas em doentes com AR, AP e EA, as concentrações séricas atingiram o estado estacionário à semana 12. Quando administrado concomitantemente com MTX, o tratamento com 50 mg de golimumab por via subcutânea a cada 4 semanas resultou numa concentração sérica no vale média ($\pm$ desvio padrão) no estado estacionário de $0,6 \pm 0,4$ µg/ml em doentes com AR ativa, não obstante o tratamento com MTX, aproximadamente $0,5 \pm 0,4$ µg/ml em doentes com AP ativa e aproximadamente $0,8 \pm 0,4$ µg/ml em doentes com EA. As concentrações séricas no vale médias de golimumab no estado estacionário em doentes com EA não-radiográfica foram similares às observadas em doentes com EA após administração subcutânea de golimumab 50 mg a cada 4 semanas.

Os doentes com AR, AP ou EA que não receberam terapêutica concomitante com MTX tiveram concentrações no vale de golimumab no estado estacionário, aproximadamente, 30% mais baixas do que os doentes que receberam golimumab com MTX. Num número limitado de doentes com AR tratados com golimumab subcutâneo durante um período de 6 meses, a utilização concomitante de MTX diminuiu a depuração aparente de golimumab em aproximadamente 36%. No entanto, a análise farmacocinética da população indicou que a utilização concomitante de AINEs, corticosteroides orais ou sulfasalazina não influenciou a depuração aparente de golimumab.

Após a administração de doses de indução de 200 mg e 100 mg de golimumab às semanas 0 e 2, respetivamente, e doses de manutenção de 50 mg ou 100 mg por via subcutânea a cada 4 semanas daí em diante, a doentes com CU, a concentração de golimumab no soro atingiu o estado estacionário aproximadamente 14 semanas após o início da terapêutica. O tratamento com 50 mg ou 100 mg de golimumab subcutâneo a cada 4 semanas durante a manutenção resultou numa concentração sérica no vale média no estado estacionário de aproximadamente $0,9 \pm 0,5$ µg/ml e $1,8 \pm 1,1$ µg/ml, respetivamente.

Em doentes com CU tratados com 50 mg ou 100 mg de golimumab subcutâneo a cada 4 semanas, a utilização concomitante de imunomoduladores não teve um efeito substancial nos níveis no vale de golimumab no estado estacionário.

Os doentes que desenvolveram anticorpos ao golimumab apresentaram, de um modo geral, concentrações séricas no vale de golimumab no estado estacionário mais baixas (ver secção 5.1).

Linearidade

O golimumab apresentou uma farmacocinética aproximadamente proporcional à dose em doentes com AR numa extensão de 0,1 a 10,0 mg/kg, após uma única administração intravenosa. Após uma dose única subcutânea em indivíduos saudáveis, foi também observada uma farmacocinética aproximadamente proporcional à dose para o intervalo de doses de 50 mg a 400 mg.

Efeito do peso sobre a farmacocinética

Existiu uma tendência relativamente ao aumento da depuração aparente de golimumab com o aumento de peso (ver secção 4.2).

População pediátrica

A farmacocinética de golimumab foi determinada em 173 crianças com AIJp dos 2 aos 17 anos de idade. No estudo de AIJp, as crianças que receberam golimumab 30 mg/m² (máximo 50 mg) subcutaneamente a cada 4 semanas, tiveram concentrações no vale medianas de golimumab no estado estacionário que foram similares nos diferentes grupos de idade e que foram também similares a ou ligeiramente superiores às observadas em doentes adultos com AR que receberam 50 mg golimumab a cada 4 semanas.

Modelos populacionais farmacocinéticos/farmacodinâmicos e simulações em crianças com AIJp confirmaram a relação entre a exposição sérica a golimumab e a eficácia clínica e mostram que o regime posológico de golimumab 50 mg a cada 4 semanas, em crianças com AIJp com pelo menos 40 kg, origina exposições similares às que demonstram ser eficazes em adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo os estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento.

Não foram realizados estudos de mutagenicidade, estudos de fertilidade animal ou estudos de carcinogénese a longo prazo com o golimumab.

Num estudo de fertilidade e da função reprodutiva em geral efetuado em murganhos com um anticorpo análogo que inibe seletivamente a atividade funcional do TNF α do murganho, o número de murganhos fêmeas gestantes foi reduzido. Desconhece-se se este facto ocorreu devido a efeitos nos machos e/ou fêmeas. Num estudo de toxicidade do desenvolvimento realizado em murganhos, após administração do mesmo análogo do anticorpo, e em macacos *cynomolgus* utilizando golimumab, não houve indicação de toxicidade materna, embriotoxicidade ou teratogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado
Trealose
Polissorbato 80 (E 433)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Gotenfia pode ser armazenado a temperaturas até um máximo de 25°C por um período único de até 15 dias, mas não excedendo o prazo de validade original impresso na cartonagem. Deve escrever-se o novo prazo de validade na cartonagem (até 15 dias depois de retirado do frigorífico).

Após Gotenfia ter sido armazenado a temperatura ambiente, não deve voltar ao armazenamento em condições refrigeradas. Gotenfia tem de ser rejeitado se não for usado no prazo de 15 dias de armazenamento à temperatura ambiente.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Gotenfia 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia com 0,5 ml de solução (vidro tipo 1) com uma agulha fixa (aço inoxidável) e com uma proteção da agulha (borracha contendo látex). Gotenfia está disponível em embalagens com 1 seringa pré-cheia e 3 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Gotenfia é fornecido numa seringa pré-cheia de utilização única. Cada embalagem é fornecida com as instruções de utilização que descrevem detalhadamente a utilização da seringa. Após retirar a seringa pré-cheia do frigorífico, deve permitir que esta atinja a temperatura ambiente, esperando cerca de 30 minutos antes da injeção de Gotenfia. A seringa pré-cheia não deve ser agitada.

A solução é límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada. Gotenfia não deve ser utilizado se a solução se apresentar com alteração da coloração, turva ou se contiver partículas estranhas visíveis.

Estão disponíveis no folheto informativo, as instruções detalhadas para a preparação e administração de Gotenfia numa seringa pré-cheia.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/2009/001 [1 seringa pré-cheia]
EU/1/25/2009/002 [3 seringas pré-cheias]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gotenfia 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Gotenfia 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia.

Cada seringa pré-cheia de 1 ml contém 100 mg de golimumab*.

* Anticorpo monoclonal IgG1κ humano produzido por uma linha celular de ovário de hamster chinês (CHO) com a tecnologia do DNA recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Cada ml contém 0,2 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável numa seringa pré-cheia (injetável)

A solução é límpida a ligeiramente opalescente e incolor a amarela clara.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide (AR)

Gotenfia, em associação com metotrexato (MTX), é indicado para:

- o tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em adultos que apresentaram uma resposta inadequada a fármacos modificadores da evolução da doença reumática (DMARD), incluindo MTX.
- o tratamento da artrite reumatoide ativa e progressiva, grave em adultos não tratados previamente com MTX.

Gotenfia, em associação com o MTX, demonstrou reduzir a taxa de progressão da lesão articular avaliada por raio-X e melhorar a função física.

Para informação sobre a indicação na artrite idiopática juvenil poliarticular, por favor consultar o RCM de Gotenfia 50 mg.

Artrite psoriática (AP)

Gotenfia, isolado ou em associação com metotrexato, é indicado para o tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em adultos que apresentaram uma resposta inadequada a DMARD. Gotenfia demonstrou reduzir a taxa de progressão da lesão articular periférica avaliada por raio-X em doentes com subtipos poliarticulares simétricos da doença (ver secção 5.1) e melhorar a função física.

Espondiloartrite axial

Espondilite anquilosante (EA)

Gotenfia é indicado para o tratamento da espondilite anquilosante ativa grave em adultos que apresentaram uma resposta inadequada à terapêutica convencional.

Espondiloartrite axial não-radiográfica (EAX não-radiográfica)

Gotenfia é indicado para o tratamento da espondiloartrite axial não-radiográfica ativa grave em adultos com sinais objetivos de inflamação evidenciada pelo aumento da proteína C-reativa (PCR) e/ou por evidência na Ressonância Magnética Nuclear (RMN), que tiveram uma resposta inadequada ou são intolerantes a medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Colite ulcerosa (CU)

Gotenfia está indicado para o tratamento da colite ulcerosa ativa moderada a grave em doentes adultos que não responderam adequadamente à terapêutica convencional, incluindo corticosteroides e 6-mercaptopurina (6-MP) ou azatioprina (AZA), ou que apresentam intolerância ou contraindicações a estas terapêuticas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e efetuado sob a supervisão de um médico especialista com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não-radiográfica, ou colite ulcerosa. Os doentes tratados com Gotenfia devem receber o Cartão do Doente.

Posologia

Artrite reumatoide

Administrar 50 mg de Gotenfia uma vez por mês, na mesma data todos os meses.

Gotenfia deve ser administrado em associação com metotrexato.

Artrite psoriática, espondilite anquilosante ou espondiloartrite axial não-radiográfica

Administrar 50 mg de Gotenfia uma vez por mês, na mesma data todos os meses.

Para todas as indicações acima descritas, os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é normalmente alcançada em 12 a 14 semanas de tratamento (após 3-4 doses). Deve ser ponderada a continuação do tratamento em doentes que não mostrem benefício terapêutico neste período de tempo.

Doentes com peso corporal superior a 100 kg

Para todas as indicações acima descritas, em doentes com AR, AP, EA ou EAX não-radiográfica com peso corporal superior a 100 kg que não alcancem uma resposta clínica adequada após 3-4 doses, pode ser considerado o aumento da dose de golimumab para 100 mg uma vez por mês, tendo em consideração o aumento do risco de certas reações adversas graves com a dose de 100 mg em comparação com a dose de 50 mg (ver secção 4.8). Deve ser ponderada a continuação do tratamento em doentes que não mostrem benefício terapêutico após administração de 3-4 doses adicionais de 100 mg.

Colite ulcerosa

Doentes com peso corporal inferior a 80 kg

Administrar uma dose inicial de 200 mg de Gotenfia, seguida de uma dose de 100 mg na 2ª semana

Doentes com uma resposta adequada devem receber 50 mg na semana 6 e a cada 4 semanas daí em diante. Doentes com uma resposta inadequada podem beneficiar da continuidade de tratamento com 100 mg na semana 6 e a cada 4 semanas daí em diante (ver secção 5.1).

Doentes com peso corporal superior ou igual a 80 kg

Administrar uma dose inicial de 200 mg de Gotenfia, seguida de uma dose de 100 mg na 2ª semana, e 100 mg a cada 4 semanas daí em diante (ver secção 5.1).

Durante o tratamento de manutenção, os corticosteroides podem ser ajustados de acordo com as diretrizes de prática clínica.

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é normalmente alcançada em 12 a 14 semanas de tratamento (após 4 doses). Deve ser ponderada a continuação do tratamento em doentes que não mostrem benefício terapêutico neste período de tempo.

Esquecimento da dose

No caso do doente se esquecer de injetar Gotenfia na data planeada, a dose esquecida deve ser administrada assim que o doente se lembrar. Os doentes devem ser instruídos a não injetar o dobro da dose para compensar a dose que se esqueceram de administrar.

A próxima dose deve ser administrada com base nas seguintes orientações:

- se o atraso for inferior a 2 semanas, o doente deve injetar a dose esquecida e manter o seu esquema original.
- se o atraso for superior a 2 semanas, o doente deve injetar a dose esquecida e deve ser estabelecido um novo esquema, a partir da data desta última injeção.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)

Não é necessário ajuste posológico em idosos.

Compromisso renal e hepático

Golimumab não foi estudado nestas populações de doentes. Não é possível efetuar recomendações posológicas.

População pediátrica

Golimumab 100 mg não é recomendado em crianças com idade inferior a 18 anos.

Modo de administração

Gotenfia é administrado por via subcutânea. Após o treino adequado sobre a técnica de injeção subcutânea, os doentes podem-se autoinjetar se o médico determinar que tal é apropriado, com o acompanhamento médico, conforme necessário. Os doentes devem ser instruídos a injetarem a quantidade total de Gotenfia de acordo com as instruções de utilização detalhadas fornecidas no folheto informativo. Se forem necessárias várias injeções, estas devem ser administradas em locais diferentes do corpo.

Para instruções de administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Tuberculose (TB) ativa ou outras infeções graves tais como sepsis e infeções oportunistas (ver secção 4.4).

Insuficiência cardíaca moderada ou grave (classe III/IV da NYHA) (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, devem ser registados o nome e o número de lote do medicamento administrado.

Infeções

Os doentes têm de ser cuidadosamente monitorizados relativamente a infeções, incluindo tuberculose, antes, durante e após o tratamento com golimumab. Dado que a eliminação de golimumab pode

demorar até 5 meses, a monitorização deve continuar durante este período. Não deve ser administrado tratamento adicional com golimumab se um doente desenvolver uma infeção grave ou sepsis (ver secção 4.3).

Golimumab não deve ser administrado a doentes com uma infeção ativa clinicamente relevante. Devem ter-se precauções ao considerar a utilização de golimumab em doentes com uma infeção crónica ou com antecedentes de infeções recorrentes. Os doentes devem ser aconselhados sobre, e como evitar a exposição, potenciais fatores de risco de infeção.

Os doentes a receber antagonistas do TNF são mais suscetíveis a infeções graves.

Foram notificadas infeções bacterianas (incluindo sepsis e pneumonia), micobacterianas (incluindo TB), fúngicas invasivas e oportunistas, incluindo fatais, em doentes que estavam a ser tratados com golimumab. Algumas destas infeções graves ocorreram em doentes sob terapêutica concomitante com imunossuppressores que, em conjunto com a sua doença subjacente, pode predispor os doentes para infeções. Os doentes que desenvolvam uma nova infeção durante o tratamento com golimumab devem ser cuidadosamente monitorizados e sujeitos a uma avaliação diagnóstica completa. A administração de golimumab deve ser suspensa se um doente desenvolver uma nova infeção grave ou sepsis e deve ser iniciada uma terapêutica antimicrobiana ou antifúngica adequada até que a infeção esteja controlada.

Os benefícios e os riscos do tratamento com golimumab devem ser cuidadosamente considerados antes de iniciar a terapêutica com golimumab em doentes que tenham residido ou viajado para regiões onde infeções fúngicas invasivas, como a histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose, sejam endémicas. Nos doentes de risco em tratamento com golimumab, deverá suspeitar-se de infeção fúngica invasiva se desenvolverem doença sistémica grave. Nestes doentes deverá ser feito o diagnóstico e a administração de terapia antifúngica empírica, se possível consultando um médico com experiência no tratamento de doentes com infeções fúngicas invasivas.

Tuberculose

Têm sido reportados casos de tuberculose em doentes a receber golimumab. Deve-se ter em consideração que na maioria destas notificações, a tuberculose foi extrapulmonar apresentando-se como doença local ou disseminada.

Antes de iniciar o tratamento com golimumab, todos os doentes devem efetuar um rastreio de tuberculose, tanto ativa como inativa (“latente”). Esta avaliação deve incluir uma anamnese pormenorizada com antecedentes pessoais de tuberculose ou possíveis contactos prévios com a tuberculose e terapêutica imunossupressora prévia e/ou atual. Devem ser efetuados exames de rastreio adequados, isto é, teste de tuberculina cutâneo ou teste sanguíneo e raio-X torácico em todos os doentes (poderão aplicar-se as recomendações locais). Recomenda-se que a realização destes testes seja registada no Cartão do Doente. Chama-se a atenção dos prescritores para o risco de resultados falsos negativos no teste cutâneo de tuberculina, especialmente, em indivíduos com doença grave ou imunocomprometidos.

No caso de ser diagnosticada tuberculose ativa, não iniciar a terapêutica com golimumab (ver secção 4.3).

No caso de se suspeitar de tuberculose latente, deverá ser consultado um médico com experiência no tratamento da tuberculose. Em todas as situações descritas de seguida, a relação benefício/risco do tratamento com golimumab deve ser avaliada muito cuidadosamente.

Caso se diagnostique uma tuberculose inativa (“latente”), iniciar o tratamento da tuberculose latente com terapêutica antibacilar, antes de se iniciar o tratamento com golimumab, e de acordo com as recomendações locais.

Em doentes com vários fatores de risco ou fatores de risco significativos de tuberculose e que têm um teste negativo para a tuberculose latente, deve ser considerada a terapêutica antibacilar antes de se iniciar o tratamento com golimumab. Deverá também considerar-se a administração de terapêutica

antibacilar antes de se iniciar a terapêutica com golimumab em doentes com história prévia de tuberculose latente ou ativa a quem não seja possível confirmar um ciclo de tratamento adequado.

Ocorreram casos de tuberculose ativa em doentes tratados com golimumab durante e após o tratamento para a tuberculose latente. Os doentes em tratamento com golimumab devem ser monitorizados de perto relativamente a sinais e sintomas de tuberculose ativa, incluindo doentes com resultado negativo para a tuberculose latente, doentes a fazer tratamento para a tuberculose latente ou doentes que foram tratados anteriormente para a tuberculose.

Todos os doentes devem ser informados de que devem procurar aconselhamento médico se surgirem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (por ex., tosse persistente, emaciação/perda de peso, febre baixa), durante ou após o tratamento com golimumab.

Reativação do vírus da hepatite B

Ocorreu reativação da hepatite B em doentes que receberam um antagonista do TNF, incluindo golimumab, que são portadores crónicos deste vírus (ou seja, com antígeno de superfície positivo). Alguns casos tiveram um desfecho fatal.

Os doentes devem ser testados relativamente à infeção por VHB antes de iniciarem o tratamento com golimumab. Nos doentes com teste positivo para a infeção por VHB, recomenda-se a consulta com um médico com experiência no tratamento da hepatite B.

Os portadores do VHB que necessitem de tratamento com golimumab devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção ativa por VHB durante o tratamento e no período de vários meses após o seu término. Não estão disponíveis dados adequados sobre o tratamento de doentes que são portadores do VHB a fazer terapêutica antiviral em associação com um antagonista do TNF para prevenir a reativação do VHB. Em doentes que desenvolvam reativação do VHB, o tratamento com golimumab deve ser suspenso e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral eficaz com tratamento de suporte apropriado.

Neoplasias malignas e linfoproliferativas

Desconhece-se o papel potencial da terapêutica com antagonistas do TNF no desenvolvimento de neoplasias malignas. Com base no conhecimento atual, não pode ser excluído o risco de desenvolvimento de linfomas, leucemia ou outras neoplasias malignas em doentes tratados com um antagonista do TNF. Devem ser tomadas precauções quando for considerado o tratamento com antagonistas do TNF em doentes com antecedentes de neoplasias malignas ou quando for considerada a manutenção do tratamento em doentes que desenvolvem uma doença maligna.

Neoplasias malignas em pediatria

No período pós-comercialização, foram notificados casos de neoplasias malignas, algumas fatais, em crianças, adolescentes e adultos jovens (até 22 anos de idade) tratados com antagonistas do TNF (início da terapêutica $\leq$ 18 anos de idade). Aproximadamente metade dos casos foram linfomas. Os outros casos representaram uma variedade de diferentes neoplasias malignas e incluíram neoplasias malignas raras, habitualmente associadas com imunossupressão. Não pode ser excluído o risco de desenvolvimento de neoplasias malignas em crianças e adolescentes tratados com antagonistas do TNF.

Linfoma e leucemia

Nas partes controladas dos ensaios clínicos de todos os antagonistas do TNF, incluindo golimumab, observou-se um maior número de casos de linfoma entre os doentes que receberam antagonistas do TNF comparativamente aos doentes dos grupos controlo. Durante os ensaios clínicos de Fase IIb e Fase III do golimumab na AR, AP e EA, a incidência de linfoma nos doentes tratados com golimumab foi superior à esperada na população em geral. Foram notificados casos de leucemia em doentes tratados com golimumab. Existe um risco basal acrescido de linfoma e leucemia em doentes com artrite reumatoide, nos quais a doença inflamatória é de longo curso e muito ativa, o que complica a estimativa do risco.

Foram notificados casos raros, pós-comercialização, de linfoma hepatoesplênico de células T (LHET) em doentes tratados com outros antagonistas do TNF (ver secção 4.8). Este tipo raro de linfoma de células T tem uma progressão muito agressiva e geralmente é fatal. A maioria dos casos ocorreu em adolescentes e adultos jovens do sexo masculino, quase todos em tratamento concomitante com azatioprina (AZA) ou 6-mercaptopurina (6-MP) para doença intestinal inflamatória. O risco associado à associação de AZA ou 6-MP com golimumab deve ser cuidadosamente considerado. O risco de desenvolvimento de linfoma hepatoesplênico de células T em doentes tratados com antagonistas do TNF não pode ser excluído.

Outras neoplasias malignas para além de linfoma

Nas partes controladas dos ensaios clínicos de Fase IIb e Fase III de golimumab na AR, AP, EA e CU, a incidência de neoplasias malignas exceto linfoma (excluindo cancro da pele não melanoma) foi semelhante entre os grupos golimumab e controlo.

Displasia/cancro do cólon

Não se sabe se o tratamento com golimumab influencia o risco de desenvolvimento de displasia ou cancro do cólon. Todos os doentes com colite ulcerosa que estão com risco aumentado de desenvolver displasia ou cancro do cólon (por exemplo doentes com colite ulcerosa prolongada ou colangite esclerosante primária), ou que tenham historial de displasia ou cancro do cólon devem ser examinados para displasia em intervalos regulares antes da terapêutica e em todo o curso da doença. Esta avaliação deve incluir colonoscopia e biópsia de acordo com as recomendações locais. Em doentes recentemente diagnosticados com displasia e tratados com golimumab, os riscos e benefícios para cada doente têm de ser cuidadosamente revistos e deve ser considerado se a terapêutica deve ser ou não continuada.

Num ensaio clínico exploratório realizado para avaliar a utilização de golimumab em doentes com asma grave persistente, foram notificados mais casos de neoplasias malignas em doentes tratados com golimumab comparativamente aos doentes do grupo controlo (ver secção 4.8). Desconhece-se o significado deste resultado.

Num ensaio clínico exploratório realizado para avaliar a utilização de outro antagonista do TNF, o infliximab, em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, foram notificadas mais neoplasias malignas, na maioria nos pulmões ou cabeça e pescoço, no grupo de doentes tratados com infliximab do que no grupo controlo. Todos os doentes tinham antecedentes de tabagismo intenso. Consequentemente, deverão ser tomadas medidas de precaução quando se utilizar antagonistas do TNF em doentes com DPOC, assim como em doentes com um risco aumentado de desenvolver neoplasias malignas devido a tabagismo intenso.

Cancros da pele

Foram notificados casos de melanoma e carcinoma de células Merkel em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo golimumab (ver secção 4.8). É recomendado o exame periódico da pele, particularmente em doentes com fatores de risco para cancro da pele.

Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC)

Têm sido notificados casos de agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e novo aparecimento de ICC com antagonistas do TNF, incluindo golimumab. Alguns casos tiveram um desfecho fatal. Num ensaio clínico com outro antagonista do TNF, observou-se agravamento da insuficiência cardíaca congestiva e aumento da mortalidade atribuída a ICC. Não se estudou golimumab em doentes com ICC. Deve utilizar-se golimumab com precaução em doentes com insuficiência cardíaca ligeira (classes I/II da NYHA). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e o tratamento com golimumab tem de ser suspenso em doentes que desenvolvam novos sintomas ou apresentem agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca (ver secção 4.3).

Acontecimentos neurológicos

A utilização de antagonistas do TNF, incluindo golimumab, tem sido associada a casos de novo desenvolvimento ou exacerbação de sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla e doenças desmielinizantes periféricas. Em doentes com doenças desmielinizantes pré-existent ou recentemente desenvolvidas,

devem ser cuidadosamente ponderados os benefícios e os riscos do tratamento com antagonistas do TNF antes do início da terapêutica com golimumab. A suspensão do tratamento com golimumab deve ser considerada se se desenvolverem estas doenças (ver secção 4.8).

Cirurgia

A experiência sobre a segurança do tratamento com golimumab em doentes que tenham sido submetidos a procedimentos cirúrgicos, incluindo artroplastia, é limitada. Caso esteja planeada uma intervenção cirúrgica, deve ser considerada a longa semivida do medicamento. Um doente que necessite de ser submetido a cirurgia enquanto estiver a receber tratamento com golimumab, deve ser cuidadosamente monitorizado para rastreio de infeções e devem ser tomadas medidas apropriadas.

Imunossupressão

Existe a possibilidade dos antagonistas do TNF, incluindo golimumab, alterarem as defesas do hospedeiro contra infeções e neoplasias malignas, uma vez que o TNF medeia a inflamação e modula a resposta imunitária celular.

Processos autoimunes

O défice relativo em TNF α , causado pela terapêutica com antagonistas do TNF, pode provocar o desenvolvimento de um processo autoimune. O tratamento com golimumab deve ser suspenso se um doente apresentar sintomas sugestivos de uma síndrome de tipo lúpus, após o tratamento com golimumab, e se apresentar resultado positivo na pesquisa de anticorpos contra o DNA de cadeia dupla (ver secção 4.8).

Reações hematológicas

Têm sido notificadas pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitose, anemia aplástica e trombocitopenia em doentes a receber antagonistas do TNF, incluindo golimumab. Todos os doentes devem ser aconselhados a procurar o médico imediatamente se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas (p. ex., febre persistente, hematomas, hemorragia, palidez). A suspensão do tratamento com golimumab deve ser considerada em doentes com anomalias hematológicas confirmadas.

Administração concomitante de antagonistas do TNF e anacinra

Foram observadas infeções graves e neutropenia em estudos clínicos onde se utilizou concomitantemente anacinra e outro antagonista do TNF, o etanercept, sem benefícios clínicos adicionais. Devido à natureza dos acontecimentos adversos observados com esta associação terapêutica, podem igualmente surgir problemas de toxicidade semelhantes com a associação de anacinra e outros antagonistas do TNF. Não é recomendada a associação de golimumab e anacinra.

Administração concomitante de antagonistas do TNF e abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitantemente de antagonistas do TNF e abatacept foi associada a um aumento do risco de infeções, incluindo infeções graves, comparativamente à utilização de antagonistas do TNF isolados, sem aumento do benefício clínico. Não é recomendada a associação de golimumab e abatacept.

Administração concomitante com outras terapêuticas biológicas

Existe informação insuficiente sobre a utilização concomitante de golimumab com outras terapêuticas biológicas usadas no tratamento das mesmas situações que golimumab. A utilização concomitante de golimumab com estes biológicos não é recomendada devido à possibilidade de aumento de risco de infeções e outras potenciais interações farmacológicas.

Mudança entre DMARDs biológicos

Deve ter-se precaução e os doentes devem continuar a ser monitorizados quando se muda de um biológico para outro (moléculas diferentes ou com mecanismos de ação diferentes), uma vez que a sobreposição da atividade dos medicamentos biológicos pode aumentar o risco de efeitos adversos, incluindo infeção.

Vacinações/agentes terapêuticos infecciosos

Os doentes tratados com golimumab podem ser vacinados concomitantemente, exceto com vacinas vivas (ver secções 4.5 e 4.6). Nos doentes que recebem terapêutica com antagonistas do TNF, os dados disponíveis sobre a resposta à vacinação com vacinas vivas, ou sobre a transmissão secundária de infeção através da administração de vacinas vivas são limitados. O uso de vacinas vivas pode resultar numa infeção clínica, incluindo infeções disseminadas.

O uso de outros agentes terapêuticos infecciosos como bactérias vivas atenuadas (p. ex. instilação de BCG na bexiga para o tratamento de cancro) pode resultar numa infeção clínica, incluindo infeção disseminada. Recomenda-se que não sejam administrados concomitantemente agentes terapêuticos infecciosos com golimumab.

Reações alérgicas

Durante a experiência pós-comercialização, têm sido notificadas reações de hipersensibilidade sistêmicas graves (incluindo reação anafilática), após a administração de golimumab. Algumas destas reações ocorreram após a primeira administração de golimumab. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, a administração de golimumab deve ser imediatamente interrompida e iniciado o tratamento adequado.

Sensibilidade ao látex

A proteção da agulha da seringa pré-cheia é fabricada a partir de borracha natural seca que contém látex e pode causar reações alérgicas em pessoas sensíveis ao látex.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)

Em estudos de Fase III de AR, AP, EA e CU não foram observadas, de uma maneira geral, diferenças nos acontecimentos adversos, acontecimentos adversos graves e infeções graves em doentes com idade igual ou superior a 65 anos que receberam tratamento com golimumab comparativamente a doentes mais jovens. No entanto, deve ter-se precaução no tratamento de doentes idosos e particular atenção relativamente à ocorrência de infeções. Não houve doentes com idade igual ou superior a 45 anos no estudo relativo à EAx não-radiográfica.

Compromisso renal e hepático

Não foram realizados estudos específicos com golimumab em doentes com compromisso renal ou hepático. Golimumab deve ser utilizado com precaução em doentes com função hepática comprometida (ver secção 4.2).

Excipientes

Este medicamento contém 0,2 mg de polissorbato 80 em cada seringa pré-cheia, o que equivale a 0,2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

Potencial para erros de medicação

Gotenfia encontra-se registado nas dosagens de 50 mg e 100 mg para administração subcutânea. É importante que a dosagem certa seja usada para que a dose correta seja administrada, de acordo com o indicado na posologia (ver secção 4.2). Recomenda-se precaução de forma a que seja dada a dose correta assegurando que o doente não é sujeito a uma subdosagem ou sobredosagem.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Utilização concomitante com outras terapêuticas biológicas

Não é recomendada a associação de golimumab com outras terapêuticas biológicas usadas no tratamento das mesmas situações que golimumab, incluindo anacina e abatacept (ver secção 4.4).

Vacinas vivas/agentes terapêuticos infecciosos

Não devem ser administradas vacinas vivas concomitantemente com golimumab (ver secções 4.4 e 4.6).

Recomenda-se que não sejam administrados agentes terapêuticos infecciosos com concomitantemente golimumab (ver secção 4.4).

Metotrexato

Embora a utilização concomitante de MTX resulte no aumento das concentrações no vale de golimumab no estado estacionário em doentes com AR, AP e EA, os dados não sugerem a necessidade de ajustes posológicos tanto para golimumab como para o MTX (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes para prevenir a gravidez e continuar a sua utilização até 6 meses após o último tratamento com golimumab.

Gravidez

Existe um número moderado de gravidezes com exposição ao golimumab (aproximadamente 400), recolhidas prospetivamente, que resultaram em nados vivos com resultados conhecidos, incluindo 220 gravidezes com exposição durante o primeiro trimestre. Num estudo de base populacional da Europa do Norte incluindo 131 gravidezes (e 134 lactentes), ocorreram 6/134 (4,5%) acontecimentos de anomalias congénitas *major* após exposição ao golimumab no útero vs 599/10,823 (5,5%) acontecimentos para terapia sistémica não biológica comparativamente a 4,6% na população em geral do estudo. *Odds ratios* ajustados pelas variáveis de confundimento foram OR 0,79 (IC 95% 0,35-1,81) para golimumab vs terapia sistémica não biológica e OR 0,95 (IC 95% 0,42-2,16) para golimumab vs a população em geral, respetivamente.

Devido à inibição do TNF pelo golimumab, a sua administração durante a gravidez poderá afetar as respostas imunitárias normais no recém-nascido. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). A experiência clínica disponível é limitada. Golimumab apenas deve ser administrado durante a gravidez se claramente for necessário.

Golimumab atravessa a placenta. Após tratamento com um anticorpo monoclonal antagonista do TNF durante a gravidez, o anticorpo foi detetado durante um período até 6 meses no soro de lactentes nascidos de mães tratadas. Consequentemente, estes lactentes podem ter um risco aumentado de infeção. A administração de vacinas vivas em lactentes expostos ao golimumab no útero não é recomendada durante os 6 meses após a última injeção de golimumab na mãe durante a gravidez (ver secções 4.4 e 4.5).

Amamentação

Desconhece-se se o golimumab é excretado através do leite materno ou absorvido sistemicamente após ingestão. Observou-se em macacos que golimumab passava através do leite materno e, devido ao facto das imunoglobulinas humanas serem excretadas através do leite, as mulheres não podem amamentar durante e até, pelo menos, 6 meses após o último tratamento com golimumab.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade em animais com golimumab. Um estudo de fertilidade em ratos, utilizando um anticorpo análogo que inibe seletivamente a atividade funcional do TNF α do rato, não mostrou efeitos relevantes sobre a fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Golimumab tem efeito reduzido sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, podem ocorrer tonturas após a administração de Golimumab (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Durante o período controlado dos Ensaios principais na AR, AP, EA, EAx não-radiográfica e CU, a infecção do trato respiratório superior foi a reação adversa (RA) mais frequente, notificada em 12,6% dos doentes tratados com golimumab em comparação com 11,0% dos doentes do grupo controlo. As RAs mais graves que foram notificadas para golimumab incluem infeções graves (incluindo sepsis, pneumonia, tuberculose, infeções oportunistas e fúngicas invasivas), doenças desmielinizantes, reativação do VHB, ICC, processos autoimunes (síndrome de tipo lúpus) e reações hematológicas, hipersensibilidade sistémica grave (incluindo reação anafilática), vasculite, linfoma e leucemia (ver secção 4.4).

Lista tabelada das reações adversas

As RAs observadas em ensaios clínicos e notificadas em todo o mundo durante a utilização pós-comercialização de golimumab encontram-se listadas na Tabela 1. Dentro das classes de sistemas de órgãos designados as RAs são apresentadas dentro de cada classe de frequência e utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas são descritas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1
Lista de RAs em formato tabular

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Muito frequentes:	Infeção do trato respiratório superior (nasofaringite, faringite, laringite e rinite)
	Frequentes:	Infeções bacterianas (tal como celulite), infeção das vias respiratórias inferiores (tal como a pneumonia), infeções virais (tal como <i>influenza</i> e herpes), bronquite, sinusite, infeções fúngicas superficiais, abscesso
	Pouco frequentes:	Sepsis incluindo choque séptico, pielonefrite
	Raros:	Tuberculose, infeções oportunistas (tais como infeções fúngicas invasivas [histoplasmosse, coccidioidomicose, pneumocistose], infeções bacterianas, infeção micobacteriana e por protozoários atípicas), reativação de hepatite B, artrite bacteriana, bursite infecciosa
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	Pouco frequentes:	Neoplasias (tais como cancro da pele, carcinoma pavimentocelular, nevo melanocítico)
	Raros:	Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma de células Merkel
	Desconhecido:	Linfoma hepatoesplénico de células T*, sarcoma de Kaposi
	Frequentes:	Leucopenia (incluindo neutropenia), anemia
	Pouco frequentes:	Trombocitopenia, pancitopenia
	Raros:	Anemia aplástica, agranulocitose
Doenças do sistema imunitário	Frequentes:	Reações alérgicas (broncoespasmo, hipersensibilidade, urticária), positividade para autoanticorpos

	Raros:	Reações de hipersensibilidade sistêmicas graves (incluindo reação anafilática), vasculite (sistêmica), sarcoidose
Doenças endócrinas	Pouco frequentes:	Doenças da tiroide (tais como hipotireoidismo, hipertireoidismo e bócio)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes:	Aumento da glicemia, aumento dos lípidos
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes:	Depressão, insónia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes:	Tonturas, cefaleias, parestesia
	Pouco frequentes:	Perturbações do equilíbrio,
	Raros:	Doenças desmielinizantes (centrais e periféricas), disgeusia
Afeções oculares	Pouco frequentes:	Perturbações visuais (tais como visão turva e diminuição da acuidade visual), conjuntivite, alergia ocular (tais como prurido e irritação)
Cardiopatias	Pouco frequentes:	Arritmia, doença arterial coronariana isquémica
	Raros:	Insuficiência cardíaca congestiva (início ou agravamento)
Vasculopatias	frequentes:	Hipertensão
	Pouco frequentes:	Trombose (tais como venosa profunda e aórtica), rubor (vermelhidão)
	Raros:	Fenómeno de Raynaud
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes:	Asma e sintomas relacionados (tais como sibilos e hiperreatividade brônquica),
	Pouco frequentes:	Doença pulmonar intersticial
Doenças gastrointestinais	Frequentes:	Dispepsia, dor gastrointestinal e abdominal, náuseas, afeções inflamatórias gastrointestinais (tais como gastrite e colite), estomatite
	Pouco frequentes:	Obstipação, doença de refluxo gastroesofágico
Afeções hepatobiliares	Frequentes:	Aumento da alanina aminotransferase (ALT), aumento da aspartato aminotransferase (AST)
	Pouco frequentes:	Colelitíase, perturbações hepáticas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes:	Prurido, exantema, alopecia, dermatite
	Pouco frequentes	Reação cutânea bolhosa, psoríase (recidiva ou agravamento de psoríase pré-existente, palmar/plantar e pustulosa), urticária,
	Raros:	Reações liquenoides, exfoliação cutânea, vasculite (cutânea)
	Desconhecido:	Agravamento dos sintomas de dermatomiosite
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Raros:	Síndrome de tipo lúpus
Doenças renais e urinárias	Raros:	Afeções da bexiga, afeções renais
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes:	Afeções mamárias, perturbações menstruais
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes:	Pirexia, astenia, reação no local de injeção (tais como eritema no local de injeção, urticária, induração, dor, hematoma, prurido, irritação e parestesia), mal-estar torácico
	Raros:	Dificuldade de cicatrização

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes:	Fraturas ósseas
* Observada com outros agentes bloqueadores do TNF.		

Ao longo desta secção, é geralmente apresentada, para a utilização de golimumab no geral, a duração de seguimento mediana (aproximadamente 4 anos). Quando a utilização de golimumab é descrita por dose, a duração mediana de seguimento varia (aproximadamente 2 anos para a dose de 50 mg e aproximadamente 3 anos para a dose de 100 mg) uma vez que os doentes podem ter trocado entre doses.

Descrição de reações adversas seleccionadas

Infeções

Durante o período controlado dos ensaios principais a infeção do trato respiratório superior foi a reação adversa mais frequente notificada em 12,6% dos doentes tratados com golimumab (incidência por 100 pessoas-anos: 60,8; 95% IC: 55,0; 67,1) comparando com 11,0% dos doentes do grupo controlo (incidência por 100 pessoas-anos: 54,5; 95% IC: 46,1; 64,0). Nos períodos controlados e não controlados dos estudos com um seguimento mediano de, aproximadamente, 4 anos, a incidência por 100 pessoas-anos de infeções do trato respiratório superior foi de 34,9 acontecimentos; 95% IC: 33,8; 36,0 em doentes tratados com golimumab.

Durante o período controlado dos ensaios principais, foram observadas infeções em 23,0% dos doentes tratados com golimumab (incidência por 100 pessoas-anos: 132,0; 95% IC: 123,3; 141,1) comparativamente a 20,2% em doentes do grupo controlo (incidência por 100 pessoas-anos: 122,3; 95% IC: 109,5; 136,2). Nas porções controladas e não controladas dos ensaios com um seguimento mediano de, aproximadamente, 4 anos, a incidência por 100 pessoas-anos de infeções foi de 81,1 acontecimentos; 95% IC: 79,5; 82,8 em doentes tratados com golimumab.

Durante o período controlado dos Ensaios na AR, AP, EA e EAx não-radiográfica, foram observadas infeções graves em 1,2% dos doentes tratados com golimumab e 1,2% dos doentes tratados com o controlo. A incidência de infeções graves por 100 pessoas-anos de seguimento no período controlado dos ensaios na AR, AP, EA e EAx não-radiográfica foi de 7,3; 95% IC: 4,6; 11,1 no grupo golimumab 100 mg, 2,9; 95% IC: 1,2; 6,0 no grupo golimumab 50 mg e 3,6; 95% IC: 1,5; 7,0 no grupo placebo. No período controlado do ensaio na CU na fase de indução do golimumab, foram observadas infeções graves em 0,8% dos doentes tratados comparativamente a 1,5% em doentes do grupo controlo. As infeções graves observadas em doentes tratados com golimumab incluíram tuberculose, infeções bacterianas incluindo sepsis e pneumonia, infeções fúngicas invasivas e outras infeções oportunistas. Algumas destas infeções foram fatais. Nas porções controladas e não controladas dos ensaios principais com um seguimento mediano até 3 anos, verificou-se uma maior incidência de infeções graves, incluindo infeções oportunistas e TB em doentes a receber golimumab 100 mg em comparação com os doentes a receber golimumab 50 mg. A incidência por 100 pessoas -anos de todas as infeções graves foi de 4,1; 95% IC: 3,6; 4,5 em doentes a receber golimumab 100 mg e 2,5; 95% IC: 2,0; 3,1 em doentes a receber golimumab 50 mg.

Neoplasias Malignas

Linfoma

A incidência de linfoma em doentes tratados com golimumab durante os ensaios principais foi superior à esperada na população geral. Nas porções controladas e não controladas destes ensaios com um seguimento mediano até 3 anos, foi observada uma maior incidência de linfoma em doentes a receber golimumab 100 mg em comparação com os doentes a receber golimumab 50 mg. Foi diagnosticado linfoma em 11 pessoas (1 nos grupos de tratamento com golimumab 50 mg e 10 nos grupos de tratamento com golimumab 100 mg) com uma incidência (IC 95%) por 100 pessoas-anos de seguimento de 0,03 (0,00; 0,15) e 0,13 (0,06; 0,24) acontecimentos para golimumab 50 mg e golimumab 100 mg, respetivamente, e 0,00 (0,00; 0,57) acontecimentos para o placebo. A maioria dos

linfomas ocorreu no estudo GO-AFTER, que envolveu doentes previamente expostos a agentes anti-TNF que tinham maior duração da doença e doença mais refratária (ver secção 4.4).

Outras neoplasias malignas além de linfoma

Nos períodos controlados dos ensaios principais e até, aproximadamente, 4 anos de seguimento, a incidência de neoplasias malignas exceto linfoma (excluindo o cancro de pele não melanoma) foi similar entre o grupo tratado com golimumab e o grupo controlo. Durante aproximadamente 4 anos de seguimento, a incidência de neoplasias malignas exceto linfoma (excluindo cancro de pele não melanoma) foi similar à da população geral.

No período controlado e não-controlado dos ensaios principais com um seguimento mediano até 3 anos, foi diagnosticado cancro de pele não melanoma em 5 doentes no grupo tratado com placebo, 10 no grupo tratado com golimumab 50 mg e 31 no grupo tratado com golimumab 100 mg com uma incidência (95% IC) por 100 pessoas-anos de seguimento de 0,36 (0,26; 0,49) para golimumab combinado e 0,87 (0,28; 2,04) com placebo.

No período controlado e não-controlado dos ensaios principais com um seguimento mediano até 3 anos, foram diagnosticadas neoplasias malignas, para além de melanoma, cancro de pele não melanoma e linfoma, em 5 doentes no grupo tratado com placebo, 21 no grupo tratado com golimumab 50 mg e 34 no grupo tratado com golimumab 100 mg com uma incidência (95% IC) por 100 pessoas-anos de seguimento de 0,48 (0,36; 0,62) para golimumab combinado e 0,87 (0,28; 2,04) com placebo (ver secção 4.4).

Casos referidos em ensaios clínicos na asma

Num estudo clínico exploratório, doentes com asma persistente grave receberam na semana 0 por via subcutânea uma dose de carga de golimumab (150% da dose de tratamento indicada), seguida de 200 mg, 100 mg ou 50 mg de golimumab a cada 4 semanas até à semana 52. Foram notificadas oito neoplasias malignas no grupo de tratamento com golimumab combinado (n = 230) e nenhum caso no grupo placebo (n = 79). Foi notificado 1 caso de linfoma, 2 casos de cancro de pele não melanoma e outras neoplasias malignas em 5 doentes. Não se verificou nenhum agrupamento específico de qualquer tipo de doença maligna.

Durante a parte controlada com placebo do estudo, a incidência (95% IC) de todas as neoplasias malignas por 100 pessoas-anos de seguimento foi de 3,19 (1,38; 6,28) no grupo golimumab. Neste estudo, a incidência (95% IC) por 100 pessoas-anos de seguimento nos indivíduos tratados com golimumab foi de 0,40 (0,01; 2,20) para linfoma, 0,79 (0,10; 2,86) para cancro de pele não melanoma e 1,99 (0,64; 4,63) para outras neoplasias malignas. Para o grupo placebo, a incidência (95% IC) destas neoplasias malignas por 100 pessoas-anos de seguimento foi de 0,00 (0,00; 2,94). O significado deste achado é desconhecido.

Acontecimentos neurológicos

Nos períodos controlados e não-controlados dos ensaios principais com um seguimento mediano até 3 anos, foi observada uma maior incidência de desmielinização em doentes a receber golimumab 100 mg em comparação com os doentes a receber golimumab 50 mg (ver secção 4.4).

Elevação das enzimas hepáticas

No período controlado dos ensaios principais na AR e AP, observaram-se subidas ligeiras de ALT [> 1 e < 3 x limite superior do normal (LSN)] em proporções semelhantes nos doentes do grupo golimumab e grupo controlo nos estudos na AR e AP (22,1% a 27,4% dos doentes); nos estudos em EA e EAx não-radiográfica, a percentagem de doentes que tiveram subidas ligeiras de ALT foi superior nos doentes tratados com golimumab (26,9%) em relação aos doentes do grupo controlo (10,6%). Nos períodos controlados e não-controlados dos ensaios principais na AR e AP com um seguimento médio de aproximadamente 5 anos, a incidência de subidas ligeiras de ALT foi semelhante nos doentes tratados com golimumab e no grupo controlo nos estudos na AR e AP. No período controlado dos ensaios principais na CU na indução com golimumab, observaram-se subidas ligeiras de ALT (> 1 e < 3 x LSN) em proporções semelhantes no grupo tratado com golimumab e grupo controlo (8,0% para 6,9% respetivamente). Nos períodos controlado e não controlado dos ensaios principais na CU com

tempo de seguimento mediano de aproximadamente 2 anos, a proporção de doentes com subidas ligeiras de ALT foi 24,7% em doentes a receber golimumab durante a porção de manutenção do estudo da CU.

No período controlado dos ensaios principais na AR e EA, as subidas de ALT ≥ 5 x limite superior do normal foram pouco frequentes e observadas em mais doentes tratados com golimumab (0,4% a 0,9%) relativamente aos doentes do grupo controlo (0,0%). Esta tendência não foi observada na população com AP. Nos períodos controlados e não-controlados dos ensaios principais na AR, AP e EA com um seguimento médio de, 5 anos, a incidência de subidas de ALT ≥ 5 x limite superior do normal foi idêntica em doentes tratados com golimumab e com doentes do grupo controlo. Em geral, estas subidas foram assintomáticas e as anomalias diminuíram ou resolveram-se com a continuação ou descontinuação do tratamento com golimumab ou alteração dos medicamentos usados concomitantemente. Não foram notificados casos nos períodos controlados e não-controlados do estudo de EAx não-radiográfica (até 1 ano). No período controlado dos ensaios principais na CU na indução com golimumab, observaram-se subidas de ALT ≥ 5 x LSN em proporções semelhantes no grupo tratado com golimumab e no grupo tratado com placebo (0,3% para 1,0% respetivamente). Nos períodos controlado e não-controlado dos ensaios principais na CU com tempo de seguimento mediano de aproximadamente 2 anos, a proporção de doentes com subidas de ALT ≥ 5 x LSN foi 0,8% em doentes a receber golimumab durante a porção de manutenção do estudo da CU.

No decorrer dos ensaios principais na AR, AP, EA e EAx não-radiográfica, um doente, num estudo da AR, com alterações hepáticas pré-existentes e utilização de medicamentos concomitantemente tratado com golimumab, desenvolveu uma hepatite fatal não infecciosa com icterícia. O papel do golimumab como fator contributivo ou agravante não pode ser excluído.

Reações no local de injeção

Nos períodos controlados dos ensaios principais, 5,4% dos doentes tratados com golimumab tiveram reações no local de injeção em comparação com 2,0% nos doentes do grupo controlo. A presença de anticorpos ao golimumab pode aumentar o risco de reações no local de injeção. A maioria das reações no local de injeção foi ligeira e moderada e a reação mais frequente foi o eritema no local de injeção. As reações no local de injeção não necessitaram, de uma forma geral, da suspensão do medicamento.

Em ensaios controlados de Fase IIb e/ou Fase III na AR, AP, EA, EAx não-radiográfica, asma persistente grave e ensaios de Fase II/III na CU, nenhum dos doentes tratados com golimumab desenvolveu reações anafiláticas.

Anticorpos autoimunes

Nos períodos controlados e não-controlados dos ensaios principais até 1 ano de seguimento, 3,5% dos doentes tratados com golimumab e 2,3% dos doentes com placebo desenvolveram pela primeira vez positividade relativamente a ANA (numa concentração de 1:160 ou superior). A frequência de anticorpos anti-dsDNA até 1 ano de seguimento em doentes anti-dsDNA negativos na linha de base foi 1,1%.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses únicas intravenosas até 10 mg/kg num estudo clínico sem toxicidade limitante da dose. Em caso de sobredosagem, é recomendada a monitorização do doente para quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos e a instituição imediata de tratamento apropriado dos sintomas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), código ATC: L04AB06

Gotenfia é um medicamento biossimilar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de ação

Golimumab é um anticorpo monoclonal humano que forma, com elevada afinidade, complexos estáveis com a forma biorreativa quer solúvel quer transmembranar do TNF- α , os quais previnem a ligação do TNF- α aos seus recetores.

Efeitos farmacodinâmicos

A ligação do TNF humano com golimumab demonstrou neutralizar a expressão na superfície celular induzida pelo TNF- α das moléculas de adesão E-selectina, das moléculas de adesão das células vasculares (VCAM)-1 e moléculas de adesão intercelular (ICAM)-1 pelas células endoteliais humanas. *In vitro*, a secreção induzida pelo TNF das interleucinas (IL)-6, IL-8 e do fator estimulante de colónias granulócitos-macrófagos (GM-CSF) pelas células endoteliais humanas, foi também inibida pelo golimumab.

Observou-se melhoria dos níveis de proteína C reativa (PCR) relativamente aos grupos placebo e o tratamento com golimumab resultou numa redução significativa relativamente à avaliação inicial dos níveis séricos de IL-6, ICAM-1, metaloproteinase da matriz (MMP)-3 e fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) comparativamente ao tratamento controlo. Adicionalmente, os níveis de TNF- α reduziram em doentes com AR e EA e os níveis de IL-8 reduziram em doentes com AP. Estas alterações foram observadas na primeira avaliação (semana 4) após administração inicial de golimumab e mantiveram-se, de uma forma geral, até à semana 24.

Eficácia clínica

Artrite reumatoide

A eficácia de golimumab foi demonstrada em três estudos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo em mais de 1.500 doentes ≥ 18 anos com AR ativa moderada a grave diagnosticada, segundo os critérios da *American College of Rheumatology* (ACR), pelo menos nos 3 meses anteriores ao rastreio. Os doentes tinham pelo menos 4 articulações tumefactas e 4 articulações dolorosas. Gotenfia ou placebo foram administrados subcutaneamente a cada 4 semanas.

O GO-FORWARD avaliou 444 doentes que tinham AR ativa, não obstante o tratamento com uma dose estável de pelo menos 15 mg/semana de MTX, e que não tinham sido previamente tratados com um anti-TNF. Os doentes receberam aleatoriamente placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX ou golimumab 100 mg + placebo. Os doentes a receber placebo + MTX foram transferidos para golimumab 50 mg + MTX após a semana 24. Na semana 52, os doentes entraram numa extensão aberta a longo prazo.

O GO-AFTER avaliou 445 doentes que tinham sido previamente tratados com um ou mais anti-TNF adalimumab, etanercept ou infliximab. Os doentes receberam aleatoriamente placebo, golimumab 50 mg ou golimumab 100 mg. Os doentes puderam continuar a terapêutica concomitante de DMARDs com MTX, sulfasalazina (SSZ) e/ou hidroxicloroquina (HCQ) durante o estudo. As razões referidas para a suspensão do tratamento prévio com anti-TNF foram falta de eficácia (58%), intolerância (13%) e/ou outras razões que não a eficácia ou segurança (29%, principalmente razões financeiras).

O GO-BEFORE avaliou 637 doentes com AR ativa que não tinham sido submetidos previamente a MTX e não tinham sido previamente tratados com um agente anti-TNF. Os doentes foram aleatorizados para receber placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX ou

golimumab 100 mg + placebo. Na semana 52, os doentes entraram numa extensão em regime aberto a longo prazo na qual os doentes a receber placebo + MTX que tinham, pelo menos, 1 articulação tumefacta ou dolorosa foram transferidos para golimumab 50 mg + MTX.

Os objetivos combinados primários no GO-FORWARD foram a percentagem de doentes que atingiu uma resposta ACR 20 na semana 14 e a melhoria relativamente à avaliação inicial no *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) na semana 24. No GO-AFTER, o objetivo primário foi a percentagem de doentes que atingiu uma resposta ACR 20 na semana 14. No GO-BEFORE, os objetivos primários combinados foram a percentagem de doentes que atingiu uma resposta ACR 50 na semana 24 e a alteração em relação à avaliação basal da pontuação de Sharp modificada por van der Heijde (*van der Heijde-modified Sharp score* - vdH-S) na semana 52. Para além do(s) objetivo(s) primário(s), foram realizadas avaliações adicionais do impacto do tratamento com golimumab nos sinais e sintomas de artrite, resposta radiográfica, função física e qualidade de vida relacionada com saúde.

Em geral, não foram observadas diferenças clinicamente significativas nas medidas de eficácia entre os regimes posológicos de golimumab 50 mg e 100 mg, administrados concomitantemente com MTX, até à semana 104 no GO-FORWARD e GO-BEFORE e até à semana 24 no GO-AFTER. Em cada um dos estudos de AR por desenho de estudo, os doentes na extensão a longo prazo podem ter sido transferidos entre as doses de Gotenfia 50 mg e 100 mg, de acordo com o critério do médico.

Sinais e Sintomas

Os resultados chave da resposta ACR para a dose golimumab 50 mg nas semanas 14, 24 e 52 para o GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE encontram-se na Tabela 2 e são descritos de seguida. As respostas foram observadas na primeira avaliação (semana 4) após a administração inicial de golimumab.

No GO-FORWARD, dos 89 indivíduos aleatorizados para golimumab 50 mg + MTX, 48 ainda estavam a receber este tratamento na semana 104. Destes, 40, 33 e 24 doentes tiveram resposta ACR 20/50/70, respetivamente, na semana 104. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, foram observadas taxas de resposta semelhantes de ACR 20/50/70 da semana 104 até à semana 256.

No estudo GO-AFTER, a percentagem de doentes que atingiu uma resposta ACR 20 foi superior nos doentes que receberam golimumab relativamente aos doentes que receberam placebo, independentemente da razão referida para a suspensão do tratamento prévio com um ou mais antagonistas do TNF.

Tabela 2
Resultados chave de eficácia das porções controladas do GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE.

	GO-FORWARD AR ativa apesar do tratamento com MTX		GO-AFTER AR ativa, previamente tratada com um ou mais antagonistas do TNF		GO-BEFORE AR ativa, não submetido previamente a MTX	
	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Respondedores, % de doentes						
ACR 20						
Semana 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Semana 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Semana 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Semana 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA

Semana 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Semana 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Semana 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Semana 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Semana 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n corresponde aos doentes aleatorizados; número atual de doentes avaliáveis para cada objetivo pode variar por ponto temporal.

* p ≤ 0,001

NA: Não Aplicável

No GO-BEFORE, a análise preliminar em doentes com artrite reumatoide moderada a grave (grupos combinados golimumab 50 e 100 mg + MTX vs. MTX em monoterapia para ACR50) não foi estatisticamente significativa na semana 24 (p = 0,053). Na semana 52, na população global, a percentagem de doentes no grupo golimumab 50 mg + MTX que atingiram uma resposta ACR foi, em geral, maior mas não significativamente diferente quando comparada com MTX em monoterapia (ver Tabela 2). Foram realizadas análises adicionais em subgrupos representativos da população indicada de doentes com AR ativa e progressiva, grave. Em geral, foi demonstrado um maior efeito de golimumab 50 mg + MTX vs. MTX em monoterapia na população indicada em comparação com a população global.

Nos estudos GO-FORWARD e GO-AFTER foram observadas diferenças clínica e estatisticamente significativas nas respostas da *Disease Activity Scale* (DAS) 28 em cada avaliação pontual pré-estabelecida, semana 14 e semana 24 (p ≤ 0,001). Entre os doentes que foram mantidos sob tratamento com golimumab para o qual tinham sido aleatorizados no início do estudo, as respostas DAS28 foram mantidas até à semana 104. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, foram observadas respostas semelhantes de DAS 28 da semana 104 até à semana 256.

No GO-BEFORE, foi medida a resposta clínica *major*, definida como a manutenção de uma resposta ACR 70 durante um período contínuo de 6 meses. Na semana 52, 15% dos doentes no grupo golimumab 50 mg + MTX atingiu uma resposta clínica *major* em comparação com 7% dos doentes no grupo placebo + MTX (p = 0,018). Entre os 159 doentes aleatorizados para golimumab 50 mg + MTX, 96 ainda estavam sob este tratamento na semana 104. Entre estes, 85, 66 e 53 doentes tiveram resposta ACR 20/50/70, respetivamente, na semana 104. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, foram observadas taxas de resposta semelhantes de ACR 20/50/70 da semana 104 até à semana 256.

Resposta radiográfica

No GO-BEFORE, a alteração em relação à linha de base na pontuação vdH-S, uma pontuação composta de lesão estrutural que mede radiograficamente o número e tamanho das erosões articulares e o grau de redução do espaço articular nas mãos/punhos e pés, foi utilizada para avaliar o grau de lesão estrutural. Os principais resultados para a dose golimumab 50 mg na semana 52 são apresentados na Tabela 3.

O número de doentes sem novas erosões ou uma alteração em relação à avaliação basal na pontuação vdH-S total ≤ 0 foi significativamente maior no grupo de tratamento com golimumab do que no grupo controlo (p = 0,003). Os efeitos radiográficos observados na semana 52 foram mantidos até à semana 104. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, os efeitos radiográficos foram semelhantes da semana 104 até à semana 256.

Tabela 3
Alterações radiográficas médias (SD) desde a linha de base na pontuação vdH-S Total na semana 52 na população global do GO-BEFORE

	Placebo+ MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Pontuação Total		
Avaliação basal	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Alteração desde a avaliação basal	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Pontuação de Erosão		
Avaliação basal	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Alteração desde a avaliação basal	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Pontuação JSN		
Avaliação basal	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Alteração desde a avaliação basal	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n reflete os doentes aleatorizados

* p = 0,015

** p = 0,044

Função física e qualidade de vida relacionada com saúde

A função física e a incapacidade foram avaliadas como *objetivo* em separado nos estudos GO-FORWARD e GO-AFTER utilizando o índice de incapacidade do HAQ DI. Nestes estudos, golimumab demonstrou melhorias clínicas e estatisticamente significativas no HAQ DI relativa à avaliação inicial versus controlo na semana 24. Entre os doentes que foram mantidos sob tratamento com golimumab para o qual tinham sido aleatorizados no início do estudo, as melhorias no HAQ DI foram mantidas até à semana 104. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, a melhoria no HAQ DI foi semelhante da semana 104 até à semana 256.

No estudo GO-FORWARD, foram observadas melhorias clínica e estatisticamente significativas na qualidade de vida relacionada com saúde avaliadas pela pontuação da componente física do SF-36 em doentes tratados com golimumab versus placebo na semana 24. Entre os doentes que foram mantidos sob tratamento com golimumab para o qual tinham sido aleatorizados no início do estudo, as melhorias na componente física do SF-36 foram mantidas até à semana 104. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, a melhoria na componente física do SF-36 foi semelhante da semana 104 até à semana 256. Nos estudos GO-FORWARD e GO-AFTER foram observadas melhorias estatisticamente significativas da fadiga avaliadas pela *Funcional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale* (FACIT-F).

Artrite psoriática

A segurança e eficácia do golimumab foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (GO-REVEAL) em 405 doentes adultos com AP ativa (≥ 3 articulações tumefactas e ≥ 3 articulações dolorosas), não obstante a terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou DMARDs. Neste estudo, os doentes possuíam um diagnóstico de AP há pelo menos 6 meses e tinham pelo menos doença psoriática ligeira. Foram recrutados doentes com cada subtipo de artrite psoriática, incluindo artrite poliarticular sem nódulos reumatóides (43%), artrite periférica assimétrica (30%), artrite nas articulações interfalângicas distais (DIP) (15%), espondilite com artrite periférica (11%) e artrite mutilante (1%). Não foi permitido o tratamento prévio com um antagonista do TNF. Golimumab ou placebo foram administrados subcutaneamente a cada 4 semanas. Os doentes foram aleatorizados para receber placebo, golimumab 50 mg ou golimumab 100 mg. Os doentes que receberam placebo foram transferidos para golimumab 50 mg após a semana 24. Os doentes foram incluídos numa extensão em regime aberto a longo prazo na semana 52. Aproximadamente quarenta e oito por cento dos doentes mantiveram-se com doses estáveis de metotrexato (≤ 25 mg/semana). Os objetivos co primários foram a percentagem de doentes que atingiu uma resposta ACR 20 na semana 14 e a alteração em relação à avaliação basal na pontuação de vdH-S modificada para a AP total na semana 24.

Em geral, não foram observadas diferenças clinicamente significativas nas medidas de eficácia entre os regimes terapêuticos de golimumab 50 mg e 100 mg até à semana 104. Por desenho do estudo, os doentes na extensão a longo prazo podem ter sido transferidos entre as doses de golimumab 50 mg e 100 mg, de acordo com o critério do médico.

Sinais e sintomas

Os resultados chave para a dose de 50 mg nas semanas 14 e 24 encontram-se na tabela 4 e são descritos de seguida.

Tabela 4
Resultados chave de eficácia do GO-REVEAL

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	113	146
Respondedores, % de doentes		
ACR 20		
Semana 14	9%	51%
Semana 24	12%	52%
ACR 50		
Semana 14	2%	30%
Semana 24	4%	32%
ACR 70		
Semana 14	1%	12%
Semana 24	1%	19%
PASI^b 75^c		
Semana 14	3%	40%
Semana 24	1%	56%

* p < 0,05 para todas as comparações;

^a n corresponde ao número de doentes aleatorizados; o número atual de doentes avaliáveis pode variar por avaliação temporal.

^b *Psoriasis Area and Severity Index*

^c Com base no subgrupo de doentes com envolvimento da ASC (Área de Superfície Corporal) ≥ 3% na linha de base, 79 doentes (69,9%) no grupo placebo e 109 (74,3%) no grupo Gotenfia 50 mg.

As respostas foram observadas na primeira avaliação (semana 4) após administração inicial de golimumab. Foram observadas respostas similares na resposta ACR 20 na semana 14 em doentes com os subtipos de AP artrite poliarticular sem nódulos reumatóides e artrite periférica assimétrica. O número de doentes com outros subtipos de AP foi demasiado pequeno para permitir uma avaliação significativa. Nos grupos tratados com golimumab, as respostas observadas foram semelhantes nos doentes que estavam a receber ou não concomitantemente MTX. Entre os 146 doentes aleatorizados para golimumab 50 mg, 70 ainda estavam sob este tratamento na semana 104. Destes 70 doentes, 64, 46 e 31 doentes tiveram uma resposta ACR 20/50/70, respetivamente. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, foram observadas taxas de resposta semelhantes de ACR 20/50/70 da semana 104 até à semana 256.

Foram também observadas respostas estatisticamente significativas no DAS28 nas semanas 14 e 24 (p < 0,05).

Na semana 24 foram observadas melhorias nos parâmetros de atividade periférica característica da artrite psoriática (p. ex., número de articulações tumefactas, número de articulações dolorosas, dactilite e entesite) em doentes tratados com golimumab. O tratamento com golimumab resultou numa melhoria significativa da função física avaliada pelo HAQ DI, assim como melhorias significativas da qualidade de vida relacionada com a saúde avaliada pela componente física e mental da pontuação do SF-36. Entre os doentes que permaneceram sob tratamento com golimumab para o qual tinham sido aleatorizados no início do estudo, as respostas DAS28 e HAQ DI foram mantidas até à semana 104. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, as respostas no DAS28 e HAQ DI foram semelhantes da semana 104 até à semana 256.

Resposta radiográfica

A lesão estrutural em ambas as mãos e pés foi avaliada radiograficamente através da alteração em relação à avaliação basal na pontuação vdH-S modificada para a AP pela adição das articulações interfalângicas distais (DIP) da mão.

O tratamento com golimumab 50 mg reduziu a taxa de progressão da lesão articular periférica em comparação com o tratamento placebo na semana 24 avaliada pela alteração em relação ao basal na pontuação vdH-S modificada total (a média $\pm$ SD da pontuação foi $0,27 \pm 1,3$ no grupo placebo em comparação com $-0,16 \pm 1,3$ no grupo golimumab; $p = 0,011$). Dos 146 doentes que foram aleatorizados para golimumab 50 mg, ficaram disponíveis dados de raio-X na semana 52 para 126 doentes, dos quais 77% não mostrou qualquer progressão em relação ao basal. Na semana 104, ficaram disponíveis dados de raio-X para 114 doentes e 77% não mostrou qualquer progressão em relação ao basal. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, foi semelhante a taxa de doentes que não mostrou qualquer progressão em relação aos valores iniciais da semana 104 até à semana 256.

Espondiloartrite axial

Espondilite Anquilosante

A segurança e eficácia de golimumab foram avaliadas num ensaio multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (GO-RAISE) em 356 doentes adultos com espondilite anquilosante ativa [definida como um *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 e uma Escala Visual Analógica (EVA) para lombalgia total ≥ 4 , numa escala de 0 a 10 cm]. Os doentes recrutados neste estudo tinham doença ativa, não obstante o tratamento atual ou prévio com AINEs ou DMARDs, e não tinham sido previamente tratados com antagonistas do TNF. Golimumab ou placebo foram administrados subcutaneamente a cada 4 semanas. Os doentes receberam aleatoriamente placebo, golimumab 50 mg e golimumab 100 mg e puderam continuar a terapêutica concomitante com DMARDs (MTX, SSZ e/ou HCQ). O objetivo primário foi a percentagem de doentes que atingiu uma resposta *Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group* (ASAS) 20 na semana 14. Os dados de eficácia controlados com placebo foram recolhidos e analisados até à semana 24.

Os resultados chave para a dose de 50 mg estão representados na Tabela 5 e são descritos de seguida. Em geral, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na avaliação da eficácia entre os esquemas posológicos de golimumab 50 mg e 100 mg até à semana 24. Por desenho do estudo, os doentes na extensão a longo prazo podem ter sido transferidos entre as doses de golimumab 50 mg e 100 mg, de acordo com o critério do médico.

Tabela 5
Resultados de eficácia do GO-RAISE.

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	78	138
Respondedores, % de doentes		
ASAS 20		
Semana 14	22%	59%
Semana 24	23%	56%
ASAS 40		
Semana 14	15%	45%
Semana 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Semana 14	8%	50%
Semana 24	13%	49%

* $p \leq 0,001$ para todas as comparações

^a n corresponde ao número de doentes aleatorizados; o número atual de doentes avaliáveis para cada *objetivo* pode variar por avaliação temporal.

Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, a proporção de doentes com respostas ASAS 20 e ASAS 40 foi semelhante da semana 24 até à semana 256.

Foram igualmente observadas respostas estatisticamente significativas no BASDAI 50, 70 e 90 ($p \leq 0,017$) nas semanas 14 e 24. Observaram-se melhorias nas avaliações chave da atividade da doença na primeira avaliação (semana 4) após administração inicial de golimumab que se mantiveram até à semana 24. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, a taxa de alteração observada relativamente ao BASDAI basal foi semelhante da semana 24 até à semana 256. A eficácia observada nos doentes foi consistente, independentemente da utilização de DMARDs (MTX, SSZ e/ou HCQ), do estado de antigénio HLA-B27 ou dos níveis de PCR na avaliação inicial avaliados pelas respostas ASAS 20 na semana 14.

O tratamento com golimumab resultou em melhorias significativas na função física, avaliadas pelas alterações a partir da linha de base no BASFI nas semanas 14 e 24. A qualidade de vida relacionada com saúde, avaliada pela pontuação da componente física do SF-36 também melhorou significativamente nas semanas 14 e 24. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com golimumab, a melhoria da função física e qualidade de vida relacionada com a saúde foi semelhante da semana 24 até à semana 256.

Espondiloartrite axial não-radiográfica

GO-AHEAD

A segurança e eficácia de golimumab foram avaliadas num ensaio multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (GO-AHEAD) em 197 doentes adultos com EAx não-radiográfica ativa grave (definidos como sendo os doentes que cumprem os critérios da classificação ASAS referentes à espondiloartrite axial mas que não cumprem os critérios modificados de Nova Iorque para a EA). Os doentes recrutados neste estudo tinham doença ativa (definida como BASDAI ≥ 4 e Escala Visual Analógica (EVA) para lombalgia total ≥ 4 , numa escala de 0 a 10 cm) não obstante o tratamento atual ou prévio com AINEs, e não tinham sido previamente tratados com quaisquer agentes biológicos, incluindo antagonistas do TNF. Os doentes receberam aleatoriamente placebo ou golimumab 50 mg administrado por via subcutânea a cada 4 semanas. Na semana 16 os doentes entraram num período aberto em que todos os doentes receberam golimumab 50 mg administrado por via subcutânea a cada 4 semanas até à semana 48 com avaliações de eficácia realizadas até à semana 52 e seguimento da segurança até à semana 60. Aproximadamente 93% dos doentes que estavam a receber golimumab no início da extensão sem ocultação (semana 16) mantiveram-se em tratamento até ao final do estudo (semana 52). As análises foram realizadas considerando Toda a População Tratada (TPT, N = 197) e a População com Sinais Objetivos de Inflamação (SOI, N = 158, definida como Proteína C reativa elevada e/ou evidência de sacroiliíte na RMN na linha de base). Os dados de eficácia do período controlado com placebo foram recolhidos e analisados até à semana 16. O objetivo primário considerado foi a proporção de doentes que atingiu uma resposta ASAS 20 na semana 16. Os resultados chave estão representados na Tabela 6 e são descritos de seguida.

Tabela 6
Resultados de eficácia do GO-AHEAD à semana 16

Melhoria dos sinais e sintomas				
	Toda a População Tratada (TPT)		População com Sinais Objetivos de Inflamação (SOI)	
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Respondedores, % de doentes				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Remissão Parcial	18%	33%*	19%	35%*

ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Inibição da inflamação na articulação sacroilíaca na avaliação por RMN				
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Alteração média no SPARCC ^d RMN pontuação das articulações sacroilíacas	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n reflete os doentes aleatorizados e tratados

^b *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein* (TPT-Placebo, N = 90; TPT-Gotenfia 50 mg, N = 88; SOI-Placebo, N = 71; SOI-Gotenfia 50 mg, N = 71)

^c n reflete o número de doentes com dados de RMN na linha de base e semana 16

^d SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 para comparações de Gotenfia vs placebo

* p < 0,05 para comparações de Gotenfia vs placebo

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas nos sinais e sintomas da EAx não-radiográfica ativa grave em doentes tratados com golimumab 50 mg em comparação com placebo à semana 16 (Tabela 6). Foram observadas melhorias na primeira avaliação (semana 4) após a administração inicial de golimumab. A pontuação SPARCC como medida pelo RMN mostrou reduções estatisticamente significativas na inflamação das articulações sacroilíacas à semana 16 em doentes tratados com golimumab 50 mg em comparação com placebo (Tabela 6). A dor, avaliada através de escala EVA para a Dorsalgia Total e Dorsalgia Noturna, e a atividade da doença medida pelo ASDAS-C, também mostraram melhorias estatisticamente significativas a partir da linha de base até à semana 16 em doentes tratados com golimumab 50 mg em comparação com placebo (p < 0,0001).

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas na mobilidade da coluna na avaliação pelo BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) e na função física na avaliação pelo BASFI, em doentes tratados com golimumab 50 mg em comparação com doentes tratados com placebo (p < 0,0001). Os doentes tratados com golimumab tiveram uma melhoria mais significativa na qualidade de vida relacionada com a saúde nas avaliações através do ASQoL, EQ-5D e nas componentes física e mental do SF-36, e tiveram melhorias mais significativas na produtividade avaliada pela maior redução global da incapacidade de trabalho e na redução da incapacidade de realização de atividades através da avaliação pelo questionário WPAl, que os doentes a receber placebo.

Para todos os objetivos acima descritos, foram também demonstrados resultados estatisticamente significativos na população SOI à semana 16.

Em ambas as populações, PTP e SOI, melhorias nos sinais e sintomas, mobilidade da coluna, na função física, qualidade de vida e produtividade observadas à semana 16 entre os doentes tratados com golimumab 50 mg continuou nos que se mantiveram no estudo à semana 52.

GO-BACK

A eficácia e segurança do tratamento continuado com golimumab (posologia completa ou reduzida) em comparação com a descontinuação do tratamento foi avaliada em doentes adultos (18-45 anos de idade) com EAx não-radiográfica ativa que demonstraram remissão sustentada em tratamento mensal com golimumab durante 10 meses em ensaio aberto (GO-BACK). Os doentes elegíveis (que alcançaram uma resposta clínica ao Mês 4 e um estado de doença inativa (ASDAS < 1,3) aos meses 7 e 10) que entraram na fase de descontinuação de dupla-ocultação foram aleatorizados para continuar o tratamento mensal com golimumab (regime de tratamento completo, N = 63), tratamento a cada 2 meses com golimumab (regime de tratamento reduzido, N = 63) ou tratamento mensal com placebo (descontinuação do tratamento, N = 62) até aproximadamente 12 meses.

O objetivo primário de eficácia foi a proporção de doentes sem agravamento da atividade da doença. Doentes que apresentaram um agravamento, ou seja, tiveram 2 avaliações ASDAS consecutivas com uma pontuação absoluta de $\geq 2,1$ ou agravamento pós-descontinuação de $\geq 1,1$ relativamente ao Mês 10 (final do período de ensaio aberto), reiniciaram o tratamento mensal com golimumab numa fase de ensaio aberto para caracterizar a resposta clínica.

Resposta clínica após a descontinuação do tratamento de dupla-ocultação

Entre os 188 doentes com doença inativa que receberam pelo menos uma dose de tratamento de dupla-ocultação, uma proporção significativamente maior ($p < 0,001$) de doentes não apresentou agravamento da doença ao continuar o tratamento completo com golimumab (84,1%), ou regimes de tratamento reduzido (68,3%) em comparação com os que descontinuaram o tratamento (33,9%) (Tabela 7).

Tabela 7
Análise da proporção de doentes sem agravamento^a
Conjunto populacional de análise completa (Período 2 - Dupla-ocultação)

Tratamento	n/N	%	Diferença em % vs Placebo	
			Estimativa (95% IC) ^b	Valor ^b -p
GLM SC mensal	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC bimestral	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

O conjunto de análise completa inclui todos os participantes aleatorizados que alcançaram doença inativa no período 1 e receberam pelo menos uma dose de tratamento de estudo de dupla ocultação.

^a Definido como pontuação absoluta ASDAS $\geq 2,1$ em duas visitas consecutivas ou agravamento pós-descontinuação de $\geq 1,1$ relativamente ao Mês 10 (Visita 23).

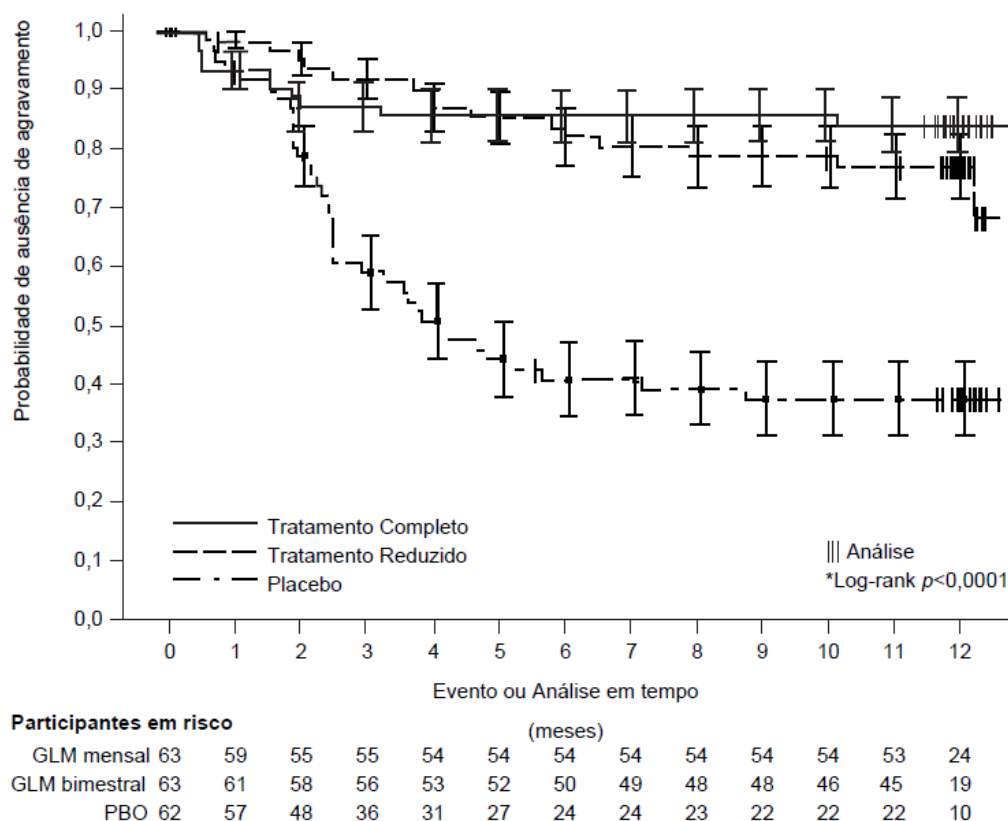
^b Taxa de erro Tipo I sobre as comparações de múltiplos tratamentos (GLM SC mensal vs Placebo e GLM SC bimestral vs Placebo) foi controlada utilizando um procedimento sequencial de teste (step-down). Derivado do método Miettinen e Nurminen estratificado com nível PCR (> 6 mg/l ou ≤ 6 mg/l) como factor de estratificação.

Participantes que descontinuaram prematuramente no período 2 e antes de um 'agravamento' serão considerados como tendo um 'agravamento'.

N = Número total de participantes; n = número de participantes sem agravamento; GLM = golimumab; SC = subcutâneo.

A diferença em tempo até ao primeiro agravamento entre o grupo que descontinua o tratamento e os grupos que continuam o tratamento com golimumab é descrito na Figura 1 (log-rank $p < 0,0001$ para cada comparação). No grupo que recebeu placebo, os agravamentos começaram aproximadamente 2 meses após a descontinuação de golimumab, em que a maioria dos agravamentos ocorreu nos primeiros 4 meses após descontinuação do tratamento (Figura 1).

Figura 1: Análise de Kaplan Meier do tempo até ao primeiro agravamento



*Objetivo não ajustado à multiplicidade. Nível CRP estratificado ($>6\text{mg/l}$ ou $\leq 6\text{mg/l}$). O agravamento foi definido como uma pontuação absoluta ASDAS $\geq 2,1$ em duas visitas consecutivas ou agravamento pós-descontinuação de $\geq 1,1$ relativamente ao Mês 10 (Visita 23). Os participantes que não tiveram um agravamento foram analisados aquando da descontinuação ou ao Mês 13 do Período 2 do tratamento de dupla ocultação. O início do Período 2 representa o Dia 1 da análise de Kaplan-Meier para o conjunto de análise completa.

Resposta clínica ao tratamento após agravamento da doença

A resposta clínica foi definida como uma melhoria BASDAI de ≥ 2 ou $\geq 50\%$ relativamente à média das 2 pontuações consecutivas BASDAI atribuídas ao agravamento da doença. Dos 53 participantes que confirmaram um agravamento da doença nos regimes de posologia reduzida ou descontinuação do tratamento, 51% (96,2%) atingiram uma resposta clínica com golimumab nos 3 primeiros meses de tratamento, embora poucos doentes (71,7%) tenham conseguido mantê-la durante os 3 meses.

Colite ulcerosa

A eficácia de golimumab foi avaliada em dois ensaios clínicos aleatorizados, duplamente cegos, controlados por placebo, realizados em doentes adultos.

O estudo de indução (PURSUIT-Indução) avaliou doentes com colite ulcerosa ativa moderada a grave (resultado Mayo 6 a 12, sub-resultado endoscopia ≥ 2) que tiveram uma resposta inadequada à terapêutica convencional, que apresentaram intolerância a esta terapêutica, ou que eram dependentes de corticosteroides. Na porção do estudo relativa à confirmação da dose, 761 doentes foram aleatorizados para receber entre 400 mg golimumab SC na semana 0 e 200 mg na semana 2, 200 mg golimumab SC na semana 0 e 100 mg na semana 2, ou placebo SC nas semanas 0 e 2. Doses estáveis de aminosalicilatos orais, corticosteroides, e/ou agentes imunomoduladores foram permitidas concomitantemente. A eficácia de golimumab até à semana 6 foi avaliada neste estudo.

Os resultados do estudo de manutenção (PURSUIT-Manutenção) basearam-se na avaliação de 456 doentes que atingiram a resposta clínica na indução prévia com golimumab. Os doentes foram aleatorizados para receber golimumab 50 mg, golimumab 100 mg ou placebo, administrados subcutaneamente a cada 4 semanas. Doses estáveis de aminosalicilatos orais, corticosteroides, e/ou agentes imunomoduladores foram permitidas concomitantemente. Os corticosteroides deveriam ser

reduzidos no início do estudo de manutenção. A eficácia de golimumab até à semana 54 foi avaliada neste estudo. Os doentes que concluíram o estudo de manutenção até à semana 54 continuaram o tratamento num estudo-extensão, com eficácia avaliada até à semana 216. A avaliação da eficácia no estudo extensão baseou-se em alterações na utilização dos corticosteroides, Avaliação Global Médica (AGM) da atividade da doença e melhoria na qualidade de vida como medido pelo questionário (IBDQ).

Tabela 8
Resultados de eficácia do PURSUIT- Indução e PURSUIT-Manutenção

Resultados de eficácia do PURSUIT-Indução e PURSUIT-Manutenção			
PURSUIT-Indução			
	Placebo N = 251	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Percentagem de doentes			
Doentes com resposta clínica na semana 6 ^a	30%	51%**	
Doentes em remissão clínica na semana 6 ^b	6%	18%**	
Doentes com cicatrização da mucosa na semana 6 ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Manutenção			
	Placebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 100 mg N = 151
Percentagem de doentes			
Manutenção da resposta (Doentes com resposta clínica até à semana 54) ^e	31%	47%*	50%**
Remissão sustentada (Doentes em remissão clínica na semana 30 e semana 54) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = número de doentes

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Definido como uma diminuição do valor inicial na classificação de Mayo ≥ 30% e ≥ 3 pontos, acompanhado de uma redução na subclassificação de sangramento retal de ≥ 1 ou um resultado de sangramento retal de 0 ou 1.

^b Definido como classificação de Mayo ≤ 2 pontos, sem subclassificação individual > 1

^c Definido como 0 ou 1 na subclassificação da endoscopia na Classificação de Mayo

^d Apenas indução com Gotenfia.

^e Os doentes foram avaliados quanto à atividade da doença CU pela determinação parcial da classificação de Mayo a cada 4 semanas (perda de resposta foi confirmada por endoscopia). Portanto, um doente que manteve a resposta estava num estado de resposta clínica contínua em cada avaliação até à semana 54.

^f O doente tinha de estar em remissão em ambas as semanas 30 e 54 (sem demonstrar perda de resposta em qualquer ponto até à semana 54) para atingir remissão duradoura.

^g Em doentes com peso inferior a 80 kg, uma grande proporção de doentes que receberam 50 mg como terapêutica de manutenção demonstraram remissão clínica sustentável em comparação com os doentes que receberam placebo.

Mais doentes tratados com golimumab demonstraram cicatrização sustentada da mucosa (doentes com cicatrização da mucosa em ambas as semanas 30 e 54) no grupo de 50 mg (42%, p nominal < 0,05) e no grupo de 100 mg (42% p < 0,005) comparando com os doentes no grupo placebo (27%).

Entre os 54% (247/456) dos doentes que estavam a receber corticosteroides concomitantemente no início do estudo PURSUIT-Manutenção, a proporção de doentes que manteve a resposta clínica até à semana 54 e que não estavam a receber corticosteroides concomitantemente à semana 54 foi maior no grupo de 50 mg (38%, 30/78) e no grupo de 100 mg (30%, 25/82) comparando com o grupo placebo (21%, 18/87). A proporção de doentes que eliminou os corticosteroides à semana 54 foi maior no grupo de 50 mg (41%, 32/78) e no grupo de 100 mg (33%, 27/82) comparando com o grupo placebo (22%, 19/87). Entre os doentes que entraram no estudo de extensão, a proporção de doentes que se mantiveram livres de corticosteroides foi geralmente mantida até à semana 216.

Os doentes que não atingiram resposta clínica na semana 6 nos estudos PURSUIT Indução foram tratados com 100 mg de golimumab a cada 4 semanas no estudo PURSUIT Manutenção. Na semana 14, 28% destes doentes atingiram resposta definida pela classificação de Mayo parcial (redução de ≥ 3 pontos comparativamente ao início da indução). Na semana 54, os resultados clínicos observados nestes doentes foram semelhantes aos resultados clínicos reportados para os doentes que atingiram resposta clínica na semana 6.

À semana 6, golimumab melhorou significativamente a qualidade de vida medida como uma alteração do *baseline* de uma medida específica da doença, questionário da doença intestinal inflamatória (IBDQ). Entre os doentes que receberam tratamento de manutenção com golimumab, a melhoria da qualidade de vida, como medido pelo questionário IBDQ, foi mantida até à semana 54.

Aproximadamente 63% dos doentes que estavam a receber golimumab no início do estudo de extensão (semana 56) mantiveram o tratamento até ao fim do estudo (última administração de golimumab à semana 212).

Imunogenicidade

Podem desenvolver-se anticorpos anti-golimumab durante o tratamento com golimumab. A formação de anticorpos anti-golimumab pode estar associada a uma diminuição da exposição sistémica ao golimumab, mas não foi observada uma correlação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos e a eficácia. A presença de anticorpos contra o golimumab pode aumentar o risco de reações no local da injeção (ver secção 4.8).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com o medicamento de referência que contém golimumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica para a colite ulcerosa (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após uma administração única subcutânea de golimumab em indivíduos saudáveis ou doentes com AR, a mediana do tempo até atingir as concentrações séricas máximas (T_{max}) variou entre os 2 a 6 dias. Uma injeção subcutânea de 50 mg de golimumab em indivíduos saudáveis deu origem a uma média da concentração sérica máxima (C_{max}) $\pm$ desvio padrão de $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$.

Após uma injeção subcutânea única de 100 mg, a absorção de golimumab foi similar na parte superior do braço, abdómen e coxa, com uma biodisponibilidade média absoluta de 51%. Uma vez que o golimumab apresentou uma farmacocinética aproximadamente proporcional à dose administrada após uma administração subcutânea, é esperado que a biodisponibilidade absoluta do golimumab 50 mg ou 200 mg seja similar.

Distribuição

Após uma administração única IV o volume médio de distribuição foi de 115 ± 19 ml/kg.

Eliminação

A depuração sistémica de golimumab calculada foi de $6,9 \pm 2,0$ ml/dia/Kg. O tempo de semivida de eliminação calculado foi aproximadamente 12 ± 3 dias em indivíduos saudáveis e foram observados valores similares em doentes com AR, AP, EA ou CU.

Quando foi administrado golimumab 50 mg por via subcutânea a cada 4 semanas em doentes com AR, AP e EA, as concentrações séricas atingiram o estado estacionário à semana 12. Quando administrado concomitantemente com MTX, o tratamento com 50 mg de golimumab por via subcutânea a cada 4 semanas resultou numa concentração sérica no vale média ($\pm$ desvio padrão) no estado estacionário de $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ em doentes com AR ativa, não obstante o tratamento com MTX, aproximadamente $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ em doentes com AP ativa e aproximadamente $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ em doentes com EA. As

concentrações séricas no vale médias de golimumab no estado estacionário em doentes com EAx não-radiográfica foram similares às observadas em doentes com EA após administração subcutânea de golimumab 50 mg a cada 4 semanas.

Os doentes com AR, AP ou EA que não receberam terapêutica concomitante com MTX tiveram concentrações no vale de golimumab no estado estacionário, aproximadamente, 30% mais baixas do que os doentes que receberam golimumab com MTX. Num número limitado de doentes com AR tratados com golimumab subcutâneo durante um período de 6 meses, a utilização concomitante de MTX diminuiu a depuração aparente de golimumab em aproximadamente 36%. No entanto, a análise farmacocinética da população indicou que a utilização concomitante de AINEs, corticosteroides orais ou sulfasalazina não influenciou a depuração aparente de golimumab.

Após a administração de doses de indução de 200 mg e 100 mg de golimumab às semanas 0 e 2, respetivamente, e doses de manutenção de 50 mg ou 100 mg por via subcutânea a cada 4 semanas daí em diante, a doentes com CU, a concentração de golimumab no soro atingiu o estado estacionário aproximadamente 14 semanas após o início da terapêutica. O tratamento com 50 mg ou 100 mg de golimumab subcutâneo a cada 4 semanas durante a manutenção resultou numa concentrações sérica no vale média no estado estacionário de aproximadamente $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ e $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$, respetivamente.

Em doentes com CU tratados com 50 mg ou 100 mg de golimumab subcutâneo a cada 4 semanas, a utilização concomitante de imunomoduladores não teve um efeito substancial nos níveis no vale de golimumab no estado estacionário.

Os doentes que desenvolveram anticorpos ao golimumab apresentaram, de um modo geral, concentrações séricas no vale de golimumab no estado estacionário mais baixas (ver secção 5.1).

Linearidade

O golimumab apresentou uma farmacocinética aproximadamente proporcional à dose em doentes com AR numa extensão de 0,1 a 10,0 mg/kg, após uma única administração intravenosa. Após uma dose única subcutânea em indivíduos saudáveis, foi também observada uma farmacocinética aproximadamente proporcional à dose para o intervalo de doses de 50 mg a 400 mg.

Efeito do peso sobre a farmacocinética

Existiu uma tendência relativamente ao aumento da depuração aparente de golimumab com o aumento de peso (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo os estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento.

Não foram realizados estudos de mutagenicidade, estudos de fertilidade animal ou estudos de carcinogénese a longo prazo com o golimumab.

Num estudo de fertilidade e da função reprodutiva em geral efetuado em murganhos com um anticorpo análogo que inibe seletivamente a atividade funcional do TNF α do murganho, o número de murganhos fêmeas gestantes foi reduzido. Desconhece-se se este facto ocorreu devido a efeitos nos machos e/ou fêmeas. Num estudo de toxicidade do desenvolvimento realizado em murganhos, após administração do mesmo análogo do anticorpo, e em macacos *cynomolgus* utilizando golimumab, não houve indicação de toxicidade materna, embriotoxicidade ou teratogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado
Trealose
Polissorbato 80 (E 433)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Gotenfia pode ser armazenado a temperaturas até um máximo de 25°C por um período único de até 15 dias, mas não excedendo o prazo de validade original impresso na cartonagem. Deve escrever-se o novo prazo de validade na cartonagem (até 15 dias depois de retirado do frigorífico).

Após Gotenfia ter sido armazenado a temperatura ambiente, não deve voltar ao armazenamento em condições refrigeradas. Gotenfia tem de ser rejeitado se não for usado no prazo de 15 dias de armazenamento à temperatura ambiente.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia com 1 ml de solução (vidro tipo 1) com uma agulha fixa (aço inoxidável) e com uma proteção da agulha (borracha contendo látex). Gotenfia está disponível em embalagens com 1 e 3 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Gotenfia é fornecido numa seringa pré-cheia de utilização única. Cada embalagem é fornecida com as instruções de utilização que descrevem detalhadamente a utilização da seringa. Após retirar a seringa pré-cheia do frigorífico, esta deve atingir a temperatura ambiente ao fim de um período de espera de 30 minutos, antes da injeção de Gotenfia. A seringa pré-cheia não deve ser agitada.

A solução é límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada e pode conter algumas pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. Esta aparência é habitual em soluções contendo proteínas. Gotenfia não deve ser utilizado se a solução se apresentar com alteração da coloração, turva ou se contiver partículas estranhas visíveis.

Estão disponíveis no folheto informativo, as instruções detalhadas para a preparação e administração de Gotenfia numa seringa pré-cheia.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/2009/003 [1 seringa pré-cheia]
EU/1/25/2009/004 [3 seringas pré-cheias]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Bio-Thera Solutions, Ltd.
155 Yaotianhe Street, Huangpu District, Guangzhou, Guangdong,
China, 511356

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PRG atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O programa educacional consiste num Cartão do Doente a ser entregue ao doente. O cartão tem como objetivo servir como um alerta para registo das datas e resultados de testes específicos e também facilitar a partilha de informações especiais com o(s) profissional(ais) de saúde que tratam o doente acerca do tratamento a decorrer com o produto.

O Cartão do Doente deverá conter as seguintes mensagens chave:

- Um alerta para os doentes mostrarem o Cartão do Doente a todos os profissionais de saúde que o tratam, incluindo em situações de urgência, e uma mensagem para todos os profissionais de saúde em como o doente está a utilizar Gotenfia.
- Informação de que o nome da marca e o número de lote devem ser registados.
- Recordatório para registar o tipo, data e resultado dos rastreios de tuberculose.
- Que o tratamento com Gotenfia pode aumentar os riscos de infeção grave, infeções oportunistas, tuberculose, reativação de hepatite B e desenvolvimento de infeção após administração de vacinas vivas em lactentes expostos a golimumab *in utero*; e quando procurar assistência de um profissional de saúde.
- Dados de contacto do médico prescritor.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DA SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Gotenfia 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia
golimumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 50 mg de golimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, trealose, polissorbato 80 (E 433), água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia

3 seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não agitar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

A proteção da agulha contém látex. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

VAL, se armazenado a temperatura ambiente _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz

Pode ser armazenado à temperatura ambiente (até 25°C) por um período único até 15 dias, mas não excedendo o prazo de validade original

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/2009/001 [1 seringa pré-cheia]

EU/1/25/2009/002 [3 seringas pré-cheias]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

gotenfia 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A APARECER NAS PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Gotenfia 50 mg
injetável
golimumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg/0,5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gotenfia 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia
golimumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 1 ml contém 100 mg de golimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

L- histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, trealose, polissorbato 80 (E 433), água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia

3 seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não agitar
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

A proteção da agulha contém látex. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

VAL, se armazenado a temperatura ambiente _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz

Pode ser armazenado à temperatura ambiente (até 25°C) por um período único até 15 dias, mas não excedendo o prazo de validade original

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/2009/003 [1 seringa pré-cheia]

EU/1/25/2009/004 [3 seringas pré-cheias]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

gotenfia 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A APARECER NAS PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Gotenfia 100 mg
injetável
golimumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg/1 ml

6. OUTRAS

CARTÃO DO DOENTE

Cartão do Doente de Gotenfia

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Consulte o folheto informativo para saber como comunicar efeitos indesejáveis.

Este Cartão do Doente contém informação de segurança importante que deve ter em conta antes de iniciar e durante o tratamento com Gotenfia.

Mostre este cartão a todos os médicos envolvidos no seu tratamento.

1. Infecções

Quando estiver a ser tratado com Gotenfia, poderá contrair (desenvolver) infeções mais facilmente. As infeções poderão progredir mais rapidamente e ser mais graves. Adicionalmente, algumas infeções anteriores poderão voltar a aparecer.

1.1 Antes de iniciar o tratamento com Gotenfia:

- Informe o seu médico se tiver uma infeção. Não pode ser tratado com Gotenfia se tiver tuberculose (TB) ou outra infeção grave.
- Deverá ser submetido(a) a um rastreio de TB. É muito importante que diga ao seu médico assistente se alguma vez contraiu TB ou se manteve contacto direto com alguém que tenha tido ou tem TB. Peça ao seu médico para registar o tipo e data do(s) último(s) rastreio(s) de TB no espaço que se segue:
Teste _____ Teste _____
Data _____ Data _____
Resultado _____ Resultado _____
- Informe o seu médico se souber ou suspeitar que é portador do vírus da hepatite B.

1.2 Durante e após o tratamento com Gotenfia:

- Procure imediatamente assistência médica caso desenvolva qualquer sintoma de infeção, tal como febre, cansaço, tosse (persistente), falta de ar, sinais de gripe, perda de peso, suores noturnos, diarreia, feridas, problemas dentários e sensação de ardor ao urinar.

2. Gravidez e vacinação

Se lhe foi administrado Gotenfia enquanto estava grávida, é importante que informe o médico do seu bebé antes de o seu bebé receber qualquer vacina. O seu bebé não deve receber uma “vacina viva”, como a BCG (usada na prevenção da tuberculose), durante o período de 6 meses após a sua última injeção de Gotenfia durante a gravidez.

3. Datas do tratamento com Gotenfia

1ª administração: _____

Administrações seguintes: _____

É importante que você e o seu médico registem o nome da marca e o número de lote do seu medicamento.

4. Outras informações

Nome do doente: _____

Nome do médico: _____

Telefone do médico: _____

- Por favor, certifique-se que leva consigo, em todas as consultas médicas, uma lista com todos os medicamentos que se encontra a tomar.
- Guarde este cartão consigo durante 6 meses após a administração da última dose de Gotenfia, uma vez que podem ocorrer efeitos indesejáveis muito tempo após a última dose de Gotenfia.
- Leia atentamente o folheto informativo de Gotenfia antes de utilizar este medicamento.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Gotenfia 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia golimumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

Adicionalmente, ser-lhe-á fornecido um Cartão do Doente, que contém informação de segurança importante que necessita de conhecer antes de iniciar e durante o tratamento com Gotenfia.

O que contém este folheto:

1. O que é Gotenfia e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Gotenfia
3. Como utilizar Gotenfia
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Gotenfia
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Gotenfia e para que é utilizado

Gotenfia contém a substância ativa chamada golimumab.

Gotenfia pertence a um grupo de medicamentos chamados “antagonistas do TNF”. São utilizados **em adultos** para o tratamento das seguintes doenças inflamatórias:

- Artrite reumatoide
- Artrite psoriática
- Espondiloartrite axial, incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica
- Colite ulcerosa

Gotenfia é utilizado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular, **em crianças** com 2 ou mais anos de idade.

Gotenfia bloqueia a ação de uma proteína chamada “fator de necrose tumoral alfa” (TNF- α). Esta proteína está envolvida no processo inflamatório e o seu bloqueio pode diminuir a inflamação no seu corpo.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações. Se tiver artrite reumatoide ativa, receberá primeiro tratamento com outros medicamentos. Se não responder de forma adequada a estes medicamentos, poderá receber Gotenfia juntamente com outro medicamento chamado metotrexato para:

- Diminuir sinais e sintomas da sua doença.

- Diminuir a lesão nos seus ossos e articulações.
- Melhorar a sua função física.

Artrite psoriática

A artrite psoriática é uma doença inflamatória das articulações, geralmente acompanhada de psoríase, uma doença inflamatória da pele. Se tiver artrite psoriática ativa, receberá primeiro tratamento com outros medicamentos. Se não responder de forma adequada a estes medicamentos, poderá receber Gotenfia para:

- Diminuir sinais e sintomas da sua doença.
- Diminuir a lesão nos seus ossos e articulações.
- Melhorar a sua função física.

Espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica

A espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica são doenças inflamatórias da espinha dorsal. Se tiver espondilite anquilosante ou espondiloartrite axial não-radiográfica, receberá primeiro tratamento com outros medicamentos. Se não responder de forma adequada a estes medicamentos, poderá receber Gotenfia para:

- Diminuir sinais e sintomas da sua doença.
- Melhorar a sua função física.

Colite ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino. Se tem colite ulcerosa, receberá primeiro tratamento com outros medicamentos. Se não responder de forma adequada a estes medicamentos, poderá receber Gotenfia para tratar a sua doença.

Artrite idiopática juvenil poliarticular

A artrite idiopática juvenil poliarticular é uma doença inflamatória que causa dor e inchaço nas articulações das crianças. Se tem artrite idiopática juvenil poliarticular receberá primeiro tratamento com outros medicamentos. Se não responder de forma adequada a esses medicamentos, poderá receber Gotenfia em combinação com metotrexato para tratar a doença.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Gotenfia

NÃO utilize Gotenfia

- Se tem alergia ao golimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tem tuberculose (TB) ou outra infeção grave.
- Se tem insuficiência cardíaca moderada ou grave.

Se não tem a certeza se alguma das situações acima referidas se aplica a si, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Gotenfia.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Gotenfia.

Infeções

Informe imediatamente o seu médico se já teve ou tiver sintomas de infeção durante ou após o tratamento com Gotenfia. Os sintomas de infeção incluem febre, tosse, falta de ar, sintomas gripais, diarreia, feridas, problemas dentários ou sensação de ardor ao urinar.

- Poderá contrair (desenvolver) infeções mais facilmente ao utilizar Gotenfia.
- As infeções poderão progredir mais rapidamente e ser mais graves. Adicionalmente, algumas infeções anteriores poderão voltar a aparecer.

Tuberculose (TB)

Fale imediatamente com o seu médico se surgirem sintomas de TB durante ou após o tratamento com Gotenfia. Os sintomas de TB incluem tosse persistente, perda de peso, cansaço, febre ou suores noturnos.

- Foram notificados casos de TB em doentes tratados com Gotenfia, em raras ocasiões mesmo em doentes que foram tratados com medicamentos para a TB. O seu médico irá fazer-lhe um teste para ver se tem TB. O seu médico irá registar estes testes no seu Cartão do Doente.
- É muito importante que informe o seu médico se já tiver tido TB ou se esteve em contacto direto com alguém que teve ou tem TB.
- Se o seu médico entender que está em risco de ter TB, poderá ser tratado com medicamentos para a tuberculose antes de iniciar o tratamento com Gotenfia.

Vírus da Hepatite B (VHB)

- Fale com o seu médico se for portador ou se tem ou tiver tido VHB antes de lhe ser administrado Gotenfia
- Fale com o seu médico se pensa que pode estar em risco de contrair VHB.
- O seu médico deverá fazer-lhe um teste para o VHB
- O tratamento com antagonistas do TNF, tal como Gotenfia, pode resultar na reativação do VHB em doentes portadores deste vírus. Em alguns casos, esta situação pode pôr a vida em risco.

Infeções fúngicas invasivas

Se viveu ou viajou para uma região onde infeções causadas por tipos específicos de fungos que podem afetar os pulmões ou outras partes do corpo (chamadas histoplasmoze, coccidioidomicose ou blastomicose) são frequentes, informe o seu médico imediatamente. Pergunte ao seu médico se não souber se estas infeções são ou não frequentes na área onde viveu ou para onde viajou.

Cancro ou linfoma

Fale com o seu médico se alguma vez lhe foi diagnosticado linfoma (um tipo de cancro do sangue) ou qualquer outro tipo de cancro antes de utilizar Gotenfia.

- Ao utilizar Gotenfia ou outros antagonistas do TNF, o seu risco de desenvolver linfoma ou outro tipo de cancro pode aumentar.
- Os doentes com artrite reumatoide grave ou outra doença inflamatória, que sofrem da doença há muito tempo, podem ter um risco maior de ter linfoma do que a população em geral.
- Ocorreram casos de cancros, incluindo de tipos não habituais, em doentes crianças e adolescentes a receber antagonistas do TNF, que algumas vezes resultaram em morte.
- Em raras ocasiões, um tipo de linfoma específico e agressivo chamado linfoma hepatoesplénico de células T foi observado em doentes a tomar antagonistas do TNF. A maioria destes doentes eram adolescentes ou jovens adultos do sexo masculino. Este tipo de cancro tem geralmente resultado em morte. Quase todos estes doentes tomaram também medicamentos conhecidos como azatioprina ou 6-mercaptopurina. Fale com o seu médico se estiver a tomar azatioprina ou 6-mercaptopurina com Gotenfia.
- Doentes com asma grave persistente, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ou que sejam fumadores compulsivos, podem estar em maior risco de desenvolver cancro com o tratamento com Gotenfia. Se tiver asma grave persistente, DPOC ou se é um fumador compulsivo, deve discutir com o seu médico se o tratamento com um antagonista do TNF é apropriado para si.
- Alguns doentes tratados com golimumab desenvolveram certos tipos de cancro de pele. Se ocorrer alguma alteração no aspeto da pele, ou crescimento de sinais na pele, durante ou após o tratamento, fale com o seu médico.

Insuficiência cardíaca

Fale imediatamente com o seu médico se desenvolver ou piorar os sintomas de insuficiência cardíaca. Os sintomas de insuficiência cardíaca incluem falta de ar ou inchaço dos pés.

- Têm sido notificados novos casos ou casos de agravamento da insuficiência cardíaca congestiva com antagonistas do TNF, incluindo golimumab. Alguns destes casos foram fatais.
- Se tiver insuficiência cardíaca ligeira e estiver a ser tratado com golimumab, deverá ser cuidadosamente monitorizado (seguido) pelo seu médico.

Doenças do sistema nervoso

Informe imediatamente o seu médico se alguma vez lhe foi diagnosticado ou se teve sintomas de uma doença desmielinizante, como a esclerose múltipla. Os sintomas podem incluir alterações da visão, fraqueza nos braços ou pernas ou dormência ou sensação de formiguelo em qualquer parte do seu corpo. O seu médico decidirá se deve receber Gotenfia.

Cirurgias ou procedimentos dentários

- Fale com o seu médico caso venha a ser submetido a alguma cirurgia ou procedimento dentário.
- Fale com o seu cirurgião ou médico dentista informando-o de que está a ser tratado com Gotenfia e mostre-lhe o seu Cartão do Doente.

Doença autoimune

Fale com o seu médico se desenvolver sintomas de uma doença chamada lúpus. Os sintomas incluem erupções cutâneas persistentes, febre, dores nas articulações e cansaço.

- Em casos raros, as pessoas tratadas com antagonistas do TNF desenvolveram lúpus.

Doença do sangue

Nalguns doentes o corpo pode deixar de produzir quantidade suficiente das células do sangue que ajudam o seu corpo a combater infeções, ou que ajudam a parar as hemorragias. Se desenvolver uma febre que não desaparece, tiver nódos negros ou perder sangue com muita facilidade ou tiver um aspeto muito pálido, contacte o seu médico imediatamente. O seu médico pode decidir parar o tratamento.

Se não tem a certeza se alguma das situações acima referidas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Gotenfia.

Vacinação

Fale com o seu médico no caso de ter recebido uma vacina ou de estar programado receber uma vacina.

- Não deve receber certos tipos de vacinas (vivas) durante o tratamento com Gotenfia.
- Algumas vacinas podem causar infeções. Se recebeu Gotenfia enquanto estava grávida, o seu bebé pode ter um maior risco de contrair uma infeção até cerca de seis meses após a última dose que recebeu durante a gravidez. É importante que informe os médicos do seu filho e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Gotenfia para que eles possam decidir quando o seu bebé deve receber qualquer vacina.

Fale com o médico do seu filho sobre a vacinação. Se possível, o seu filho deverá ter a vacinação em dia antes de iniciar o tratamento com Gotenfia.

Agentes terapêuticos infecciosos

Fale com o seu médico se tiver recebido recentemente ou tem programado receber tratamento com um agente terapêutico infeccioso (como instilação de BCG usada no tratamento do cancro).

Reações alérgicas

Informe o seu médico imediatamente se desenvolver sintomas de uma reação alérgica após o seu tratamento com Gotenfia. Os sintomas de uma reação alérgica podem incluir inchaço da cara, lábios, boca ou garganta que pode causar dificuldade em engolir ou respirar, erupção cutânea (pele), urticária, inchaço das mãos, pés ou tornozelos.

- Algumas destas reações podem ser graves ou, raramente, podem pôr a sua vida em risco.
- Algumas destas reações ocorreram após a primeira administração de Gotenfia.

Crianças

Gotenfia não é recomendado para crianças com menos de 2 anos de idade com artrite idiopática juvenil poliarticular uma vez que não foi estudado neste grupo.

Outros medicamentos e Gotenfia

- Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos, incluindo qualquer outro medicamento usado no tratamento de artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite psoriática, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não-radiográfica ou colite ulcerosa.
- Não deve utilizar Gotenfia com medicamentos que contêm a substância ativa anacinra ou abatacept. Estes medicamentos são utilizados no tratamento de doenças reumáticas.
- Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar outros medicamentos que afetem o seu sistema imunitário.
- Não deve receber determinadas vacinas (vivas) enquanto estiver a utilizar Gotenfia.

Se não tem a certeza se alguma das situações acima referidas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Gotenfia.

Gravidez e aleitamento

Fale com o seu médico antes de utilizar Gotenfia se:

- Estiver grávida ou planejar ficar grávida durante o tratamento com Gotenfia. Há informação limitada sobre os efeitos deste medicamento em mulheres grávidas. Se estiver a ser tratada com Gotenfia, tem de evitar ficar grávida utilizando um método contraceptivo adequado durante o seu tratamento e durante, pelo menos, 6 meses após a última administração de Gotenfia. Gotenfia só deve ser administrado durante a gravidez se for claramente necessário para si.
- Antes de amamentar, o seu último tratamento com Gotenfia deve ter ocorrido há, pelo menos, 6 meses. Deve parar de amamentar se estiver a ser tratada com Gotenfia.
- Se recebeu Gotenfia durante a gravidez, o seu bebé pode ter um maior risco de contrair uma infeção. É importante que informe os médicos do seu filho e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Gotenfia antes do seu bebé receber qualquer vacina (para mais informações consulte a secção sobre vacinação).

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Gotenfia tem influência mínima na sua capacidade de conduzir ou de utilizar ferramentas ou máquinas. No entanto, podem ocorrer tonturas depois de utilizar Gotenfia. Se isto acontecer, não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Gotenfia contém látex e polissorbato 80.

Sensibilidade ao látex

Uma parte da seringa pré-cheia, a proteção da agulha, contém látex. Uma vez que o látex pode causar reações alérgicas graves, fale com o seu médico antes de utilizar Gotenfia se for ou o seu cuidador for alérgico ao látex.

Gotenfia contém polissorbato 80

Este medicamento contém 0,1 mg de polissorbato 80 em cada dose de 50 mg (0.5 ml). Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se você ou o seu filho tiver alguma alergia conhecida.

3. Como utilizar Gotenfia

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Qual a dose de Gotenfia a administrar

Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondiloartrite axial, incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica:

- A dose recomendada é de 50 mg (o conteúdo de 1 seringa pré-cheia) uma vez por mês, na mesma data em cada mês.
- Fale com o seu médico antes de administrar a quarta dose. O seu médico irá decidir se deve continuar o tratamento com Gotenfia.
 - Se pesar mais de 100 kg, a dose pode ser aumentada para 100 mg (o conteúdo de 2 seringas pré-cheias) uma vez por mês, na mesma data em cada mês.

Artrite idiopática juvenil poliarticular:

- Para doentes com pelo menos 40 kg de peso corporal a dose recomendada é de 50 mg uma vez por mês, na mesma data em cada mês. O seu médico irá indicar-lhe a dose correta a utilizar.
- Fale com o seu médico antes de receber a quarta dose. O seu médico irá decidir se ele deve continuar o tratamento com Gotenfia.

Colite ulcerosa

- A tabela abaixo mostra como irá tomar este medicamento na maioria das vezes.

Tratamento inicial	Dose inicial de 200 mg (conteúdo de 4 seringas pré-cheias) seguida de 100 mg (conteúdo de 2 seringas pré-cheias) 2 semanas mais tarde.
Tratamento de manutenção	• Em doentes com peso inferior a 80 kg, 50 mg (conteúdo de 1 seringa pré-cheia) 4 semanas após o seu último tratamento, e depois a cada 4 semanas daí em diante. O seu médico pode decidir prescrever 100 mg (conteúdo de 2 seringas pré-cheias), dependendo de como Gotenfia funciona consigo. • Em doentes com peso igual ou superior a 80 kg, 100 mg (conteúdo de 2 seringas pré-cheias) 4 semanas após o seu último tratamento, e depois a cada 4 semanas daí em diante.

Como é administrado Gotenfia

- Gotenfia é administrado através de injeção dada por baixo da pele (subcutânea).
- Inicialmente, poderá ser o seu médico ou enfermeiro a administrar Gotenfia. No entanto, poderá decidir com o seu médico se pode administrar Gotenfia a si próprio

Fale com o seu médico se tiver alguma dúvida sobre a administração de uma injeção a si próprio. No final deste folheto, irá encontrar as “Instruções de utilização” detalhadas.

Se utilizar mais Gotenfia do que deveria

Se utilizou ou lhe administraram Gotenfia a mais (seja por ter administrado demasiado numa única vez ou por utilizar com frequência a mais), informe o seu médico ou farmacêutico imediatamente. Leve sempre consigo a embalagem exterior, mesmo se estiver vazia, e este folheto informativo.

Caso se tenha esquecido de utilizar Gotenfia

Caso se tenha esquecido de utilizar Gotenfia na data planeada, injete a dose esquecida logo que se lembre.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de administrar.

Quando administrar a próxima dose:

- Se se atrasar menos do que 2 semanas, administre a dose esquecida logo que se lembre e mantenha o seu esquema original.
- Se se atrasar mais de 2 semanas, administre a dose esquecida logo que se lembre e consulte o seu médico ou farmacêutico para saber quando deve administrar a próxima dose.

Se tiver dúvidas sobre o que fazer, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de utilizar Gotenfia

Se estiver a considerar parar o tratamento com Gotenfia, fale primeiro com o seu médico ou farmacêutico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns doentes podem ter efeitos indesejáveis graves e podem necessitar de tratamento. O risco de determinados efeitos indesejáveis é maior com a dose de 100 mg em comparação com a dose de 50 mg. O risco de certos efeitos adversos é maior com a dose de 100 mg em comparação com a dose de 50 mg. Os efeitos indesejáveis podem surgir até vários meses após a última injeção.

Informe imediatamente o seu médico se detetar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

- **reações alérgicas que podem ser graves, ou raramente, fatais (raro).** Os sintomas de uma reação alérgica podem incluir inchaço da cara, lábios, boca ou garganta que pode causar dificuldade em engolir ou respirar, erupções cutâneas (na pele), urticária (erupção da pele com comichão), inchaço das mãos, pés ou tornozelos. Algumas destas reações ocorreram após a primeira administração de golimumab.
- **infecções graves (incluindo TB, infecção bacteriana incluindo infecções graves do sangue e pneumonia, infecções graves causadas por fungos ou outras infecções oportunistas) (frequentes).** Sintomas de uma infecção podem incluir febre, cansaço, tosse (persistente), falta de ar, sintomas gripais, perda de peso, suores noturnos, diarreia, feridas, problemas dentários e sensação de ardor ao urinar.
- **reativação do vírus da hepatite B se for um portador ou se teve hepatite B no passado (raro).** Sintomas podem incluir pele e olhos amarelados, urina com uma cor castanho escura, dor abdominal (de barriga) no lado direito, febre, sentir-se enjoado, enjoos e sensação de forte cansaço.
- **doenças do sistema nervoso como esclerose múltipla (raro).** Sintomas das doenças do sistema nervoso podem incluir alterações de visão, fraqueza nos braços ou pernas, adormecimento ou formigueiro de qualquer parte do corpo.
- **cancro do sistema linfático (linfoma) (raro).** Sintomas de linfoma podem incluir inchaço dos gânglios linfáticos, perda de peso ou febre.
- **insuficiência cardíaca (raro).** Sintomas de insuficiência cardíaca podem incluir falta de ar ou inchaço dos pés.
- **sinais de distúrbios do sistema imunitário chamados:**
 - **lúpus (raro).** Sintomas podem incluir dor das articulações ou uma erupção cutânea na face ou braços que é sensível ao sol.
 - **sarcoidose (raro).** Sintomas podem incluir uma tosse persistente, falta de ar, dor no peito, febre, inchaço dos gânglios linfáticos, perda de peso, erupções cutâneas e visão turva.
- **inchaço dos pequenos vasos sanguíneos (vasculite) (raro).** Sintomas podem incluir febre, dor de cabeça, perda de peso, suores noturnos, erupções na pele e alterações de sensibilidade nervosa como dormência ou formigueiro.
- **cancro de pele (pouco frequente).** Sintomas de cancro de pele podem incluir alterações no aspeto da pele ou crescimento de sinais na pele.
- **doença do sangue (frequente).** Sintomas de doença do sangue podem incluir febre que não desaparece, nódos negros ou hemorragia que surgem muito facilmente ou uma aparência muito pálida.
- **cancro no sangue (leucemia) (raro).** Sintomas de leucemia podem incluir febre, sensação de cansaço, infecções frequentes, nódos negros que surgem muito facilmente e suores noturnos.

Informe imediatamente o seu médico se detetar qualquer um dos sintomas mencionados acima.

Os seguintes efeitos indesejáveis adicionais foram observados com golimumab:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (pode afetar mais de 1 doente em 10):

- Infecções do trato respiratório superior, dor de garganta ou rouquidão, nariz a pingar;

Efeitos indesejáveis frequentes (pode afetar até 1 doente em 10):

- Alterações nos testes do fígado (aumento das enzimas do fígado) observadas nas análises de sangue realizadas pelo seu médico
- Tonturas
- Dores de cabeça
- Sensação de dormência ou formigueiro
- Infecções superficiais causadas por fungos
- Abscesso
- Infecções bacterianas (tais como celulite)
- Baixo número de glóbulos vermelhos no sangue
- Baixo número de glóbulos brancos no sangue
- Teste no sangue positivo para o lúpus
- Reações alérgicas
- Indigestão
- Dor no estômago
- Sensação de doença (náuseas)
- Gripe
- Bronquite
- Infecção dos seios perinasais
- Arrepios de frio
- Tensão arterial elevada
- Febre
- Asma, dificuldade em respirar, pieira
- Perturbações no estômago e no intestino, que incluem inflamação do revestimento do estômago e do cólon, que pode provocar febre
- Dor e úlceras na boca
- Reações no local de injeção (incluindo vermelhidão, rigidez, dor, nódos negros, comichão, formigueiro e irritação)
- Perda de cabelo
- Erupção e comichão na pele
- Dificuldade em dormir
- Depressão
- Sensação de fraqueza
- Fraturas ósseas
- Desconforto no peito

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (pode afetar até 1 doente em 100):

- Infecção dos rins
- Cancro, incluindo cancro da pele e crescimentos ou massas não cancerígenos, incluindo sinais na pele
- Bolhas na pele
- Infecção grave no corpo (sepsis), incluindo por vezes tensão arterial baixa (choque séptico)
- Psoríase (incluindo nas palmas das suas mãos e/ou nas solas dos seus pés e/ou sob a forma de bolhas na pele)
- Baixo número de plaquetas no sangue
- Combinação de baixos números de plaquetas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos no sangue
- Doenças da tiroide
- Aumento nos níveis de açúcar no sangue

- Aumento nos níveis de colesterol no sangue
- Perturbações do equilíbrio
- Perturbações da visão
- Olho inflamado (conjuntivite)
- Alergia no olho
- Sensação de batimento irregular do coração
- Estreitamento dos vasos sanguíneos no coração
- Coágulos de sangue
- Rubor (vermelhidão)
- Prisão de ventre
- Inflamação crónica dos pulmões
- Refluxo ácido
- Pedras na vesícula
- Afeções no fígado
- Doenças na mama
- Perturbações menstruais

Efeitos indesejáveis raros (pode afetar até 1 doente em 1.000):

- Incapacidade da medula óssea para produzir células do sangue
- Diminuição acentuada do número de glóbulos brancos do sangue
- Infecção das articulações ou do tecido envolvente
- Dificuldade na cicatrização
- Inflamação dos vasos sanguíneos em órgãos internos
- Leucemia
- Melanoma (um tipo de cancro da pele)
- Carcinoma de células Merkel (um tipo de cancro da pele)
- Reações liquenoides (erupção cutânea de cor vermelha-arroxeadada com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas)
- Descamação, pele escamosa
- Doenças do sistema imunitário que podem afetar os pulmões, a pele e os gânglios linfáticos (mais frequentemente na forma de sarcoidose)
- Dor e alteração da cor nos dedos das mãos ou dos pés
- Alterações no paladar
- Doenças na bexiga
- Doenças nos rins
- Inflamação dos vasos sanguíneos da pele que resulta em erupção cutânea

Efeitos indesejáveis dos quais se desconhece a frequência (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):

- Um cancro no sangue raro que afeta sobretudo pessoas jovens (linfoma hepatoesplénico de células T)
- Sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infeção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões da pele de cor púrpura
- Agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção da pele acompanhada de fraqueza muscular)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Gotenfia

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.
- Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Este medicamento pode também ser armazenado fora do frigorífico a temperaturas até um máximo de 25°C por um período único de até 30 dias, mas não além do prazo de validade original impresso na cartongem. Escreva o novo prazo de validade na cartongem incluindo dia/mês/ano (não mais do que 15 dias depois de ter sido retirado do frigorífico). Não voltar a colocar no frigorífico depois de ter atingido a temperatura ambiente. Deitar fora este medicamento se não for usado dentro do novo prazo de validade ou dentro do prazo de validade impresso na cartongem, considerando o que ocorrer primeiro.
- Não utilizar este medicamento se verificar que a solução não é incolor a ligeiramente amarelada, se estiver enevoada ou se tiver partículas estranhas.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Gotenfia

- A substância ativa é o golimumab. Uma seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 50 mg de golimumab.
- Os outros componentes são L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, trealose, polissorbato 80 (E 433) e água para preparações injetáveis. Para mais informação sobre o polissorbato 80 ver secção 2.

Qual o aspeto de Gotenfia e o conteúdo da embalagem

Gotenfia é fornecido em solução injetável numa seringa pré-cheia de utilização única. Gotenfia está disponível em embalagens com 1 seringa pré-cheia e 3 seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

A solução é límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarelada. Não utilize Gotenfia se a solução se apresentar descolorada, enevoada ou se tiver partículas estranhas visíveis.

Titular de Autorização de Introdução no Mercado e fabricante

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

DanmarkSTADA Nordic ApSTlf: +45 44859999**Deutschland**STADAPHARM GmbHTel: +49 61016030**Eesti**UAB „STADA Baltics“Tel: +372 53072153**Ελλάδα**STADA Arzneimittel AGTel: +30 2106664667**España**Laboratorio STADA, S.L.Tel: +34 934738889**France**EG LABO - Laboratoires EuroGenericsTél: +33 146948686**Hrvatska**STADA d.o.o.Tel: +385 13764111**Ireland**Clonmel Healthcare Ltd.Tel: +353 52617777**Ísland**STADA Arzneimittel AGSími: +49 61016030**Italia**EG SpATel: +39 028310371**Κύπρος**STADA Arzneimittel AGΤηλ: +30 2106664667**Latvija**UAB „STADA Baltics“Tel: +371 28016404**Malta**Pharma.MT LtdTel: +356 21337008**Nederland**Centrafarm B.V.Tel.: +31 765081000**Norge**STADA Nordic ApSTlf: +45 44859999**Österreich**STADA Arzneimittel GmbHTel: +43 136785850**Polska**STADA Pharm Sp. z o.o.Tel: +48 227377920**Portugal**Stada, Lda.Tel: +351 211209870**România**STADA M&D SRLTel: +40 213160640**Slovenija**Stada d.o.o.Tel: +386 15896710**Slovenská republika**STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.Tel: +421 252621933**Suomi/Finland**STADA Nordic ApS, Suomen sivuliikePuh/Tel: +358 207416888**Sverige**STADA Nordic ApSTel: +45 44859999

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Se quiser injetar-se a si próprio com Gotenfia, deve ser treinado por um profissional de saúde para preparar uma injeção e administrá-la a si mesmo. Se não recebeu treino, por favor contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico de forma a marcar uma sessão de treino.

Nestas instruções:

1. Preparação para a utilização da seringa pré-cheia
2. Escolha e preparação do local de injeção
3. Injeção do medicamento
4. Após a injeção

A figura seguinte (ver figura 1) mostra a composição da seringa pré-cheia.

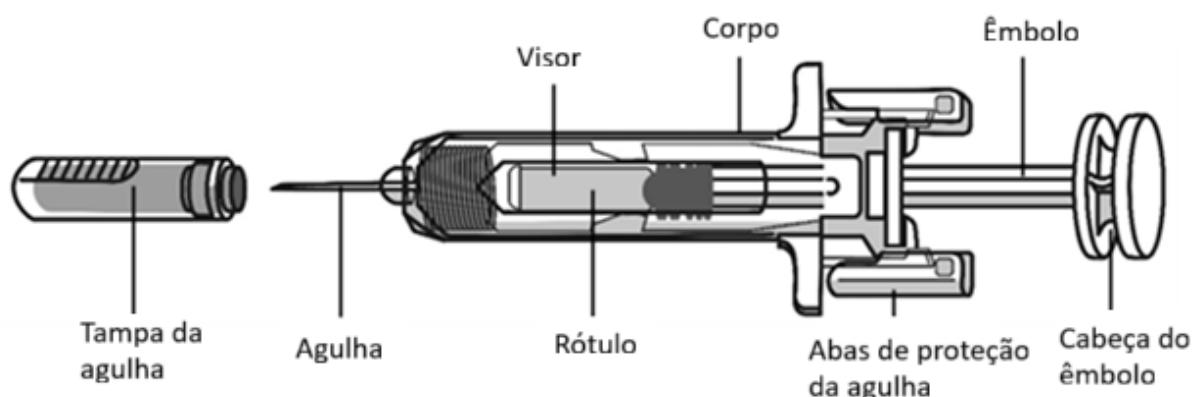


Figura 1

1. Preparação para a utilização da seringa pré-cheia

Segure a seringa pré-cheia pelo corpo da seringa pré-cheia

- Não segure pela cabeça do êmbolo, êmbolo abas da proteção da agulha ou tampa da agulha.
- Não puxe o êmbolo em qualquer momento.
- Nunca agite a seringa pré-cheia.
- Não retire a tampa da agulha da seringa pré-cheia até ter indicação para o fazer.

Verifique o número de seringas pré-cheias

Verifique as seringas pré-cheias para ter a certeza que

- o número de seringas pré-cheias e a dosagem são as corretas
 - Se a sua dose é 50 mg vai ter uma seringa pré-cheia de 50 mg
 - Se a sua dose é 100 mg vai ter duas seringas pré-cheias de 50 mg, e vai ter de administrar duas injeções. Escolha dois locais diferentes do corpo para estas injeções (por ex. uma injeção na coxa direita e a outra na coxa esquerda), e administre as injeções, uma a seguir à outra.
 - Se a sua dose é 200 mg vai ter quatro seringas pré-cheias de 50 mg, e vai ter de administrar quatro injeções. Escolha locais diferentes do corpo para estas injeções e administre as injeções, umas a seguir às outras.

Verifique o prazo de validade (ver figura 2)

- Verifique o prazo de validade impresso ou escrito na cartonagem.
- Verifique o prazo de validade (indicado como “VAL”) no rótulo através do visor localizado no corpo da seringa pré-cheia.

- Se não conseguir visualizar o prazo de validade através do visor, segure a seringa pré-cheia pelo corpo e rode a tampa da agulha da agulha até aparecer o prazo de validade no visor.

Não utilize a seringa pré-cheia se o prazo de validade já tiver expirado. O prazo de validade impresso corresponde ao último dia do mês. Por favor, contacte o seu médico ou farmacêutico para assistência.

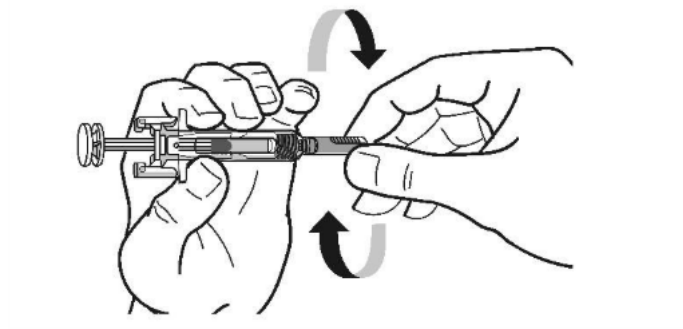


Figura 2

Aguarde 30 minutos para permitir que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente

- Para assegurar uma injeção adequada, deixe a seringa pré-cheia repousar fora do alcance das crianças durante 30 minutos, para que atinja a temperatura ambiente.

Não aqueça a seringa pré-cheia de qualquer outra forma (por ex., não aqueça no micro-ondas ou em água quente).

Não retire a tampa da agulha da seringa pré-cheia enquanto aguarda que ela atinja a temperatura ambiente.

Prepare o restante material

Enquanto aguarda, pode preparar o resto do material, incluindo uma compressa com álcool, um pedaço de algodão ou gaze e um contentor para objetos cortantes.

Verifique o líquido da seringa pré-cheia

- Segure a seringa pré-cheia pelo corpo com a agulha protegida apontada para baixo.
- Olhe através do visor da seringa pré-cheia para ter a certeza que o líquido está límpido ou ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarelado. A solução pode ser usada se apresentar pequenas partículas translúcidas ou brancas de proteína.
- Se não conseguir visualizar o líquido através do visor, segure a seringa pré-cheia pelo corpo e rode a tampa da agulha até aparecer o líquido no visor (ver figura 2).

Não utilize a seringa pré-cheia se o líquido tiver uma cor errada, se estiver turvo ou se tiver partículas maiores. Se esta situação acontecer, fale com seu médico ou farmacêutico.

2. Escolha e preparação do local de injeção (ver figura 3)

- Geralmente, irá injetar o medicamento na parte frontal das coxas.
- Poderá também injetar na zona baixa da barriga (abdómen) por baixo do umbigo, exceto na área de aproximadamente 5 cm imediatamente abaixo do umbigo.
- Não injete em áreas onde a pele esteja fragilizada, com hematomas, vermelha, escamada, áspera, com cicatrizes ou estrias.
- Se forem necessárias várias injeções, as injeções devem ser administradas em locais diferentes do corpo.

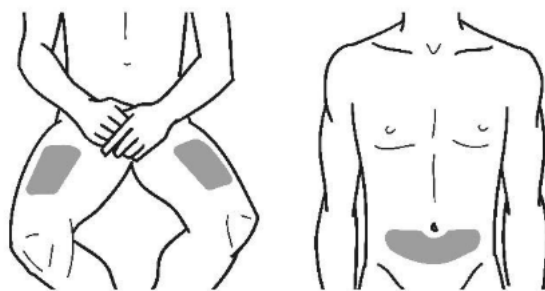


Figura 3

Seleção do local de injeção para cuidadores (ver figura 4)

- Se estiver alguém a dar-lhe a injeção, este poderá também utilizar a zona exterior superior do braço.
- Mais uma vez, pode ser utilizado qualquer um dos locais de injeção indicados, independentemente do tipo ou tamanho do seu corpo.

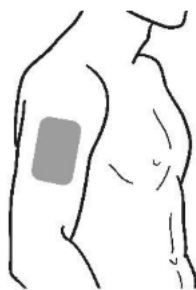


Figura 4

Preparação do local de injeção

- Lave bem as mãos com sabão e água morna.
 - Limpe o local de injeção com uma compressa embebida em álcool.
 - Deixe a pele secar antes da injeção. Não sopre nem ventile a zona limpa.
- Não volte a tocar nesta zona até ser dada a injeção.

3. Injeção do medicamento

A tampa da agulha não deve ser removida até estar preparado para injetar o medicamento. O medicamento deve ser administrado até 5 minutos após retirar a tampa.

Não toque no êmbolo durante a remoção da tampa da agulha.

Retire a tampa da agulha (figura 5)

- Quando estiver pronto para injetar, segure o corpo da seringa pré-cheia com uma mão.
- Puxe a tampa da agulha imediatamente e coloque-a num local afastado após a injeção. Não toque no êmbolo enquanto retira a tampa da agulha.
- Pode detetar uma bolha de ar na seringa pré-cheia ou uma gota de líquido na extremidade da agulha. Estas situações são normais e não necessitam de ser removidas.
- Injete a dose logo após a remoção da tampa da agulha.

Não toque na agulha ou deixe que ela toque em qualquer superfície.

Não utilize a seringa pré-cheia se a deixar cair sem a tampa da agulha corretamente colocada. Se isto acontecer, contacte o seu médico ou farmacêutico.

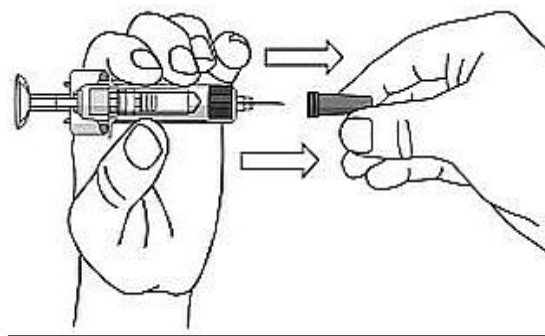


Figura 5

Posição da seringa pré-cheia para a injeção

- Segure o corpo da seringa pré-cheia com uma mão entre os dedos médio e indicador e coloque o polegar sobre a cabeça do êmbolo e, com a outra mão, aperte suavemente a área da pele que limpou previamente. Segure firmemente.

Não puxe o êmbolo em qualquer momento.

Injeção do medicamento

- Coloque a agulha de forma a fazer um ângulo de, aproximadamente, 45 graus em relação à pele apertada. Num movimento único e rápido, introduza a agulha através da pele tanto quanto ela permita (ver figura 6).

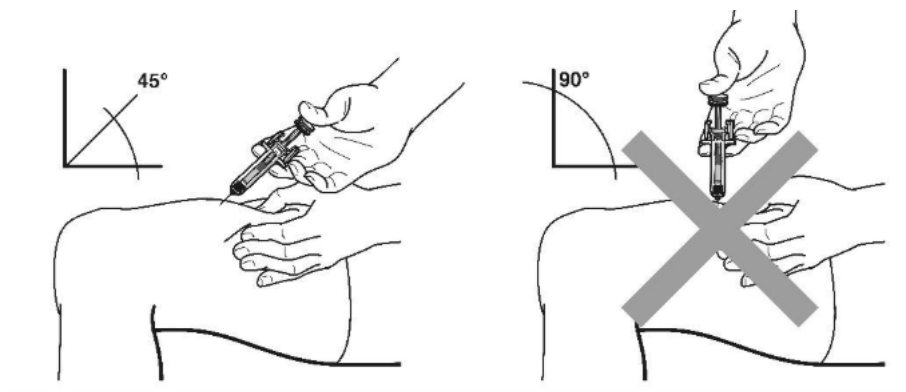


Figura 6

- Injete todo o medicamento empurrando o êmbolo até que a cabeça do êmbolo esteja totalmente entre as abas da proteção da agulha (ver figura 7).



Figura 7

- Enquanto o êmbolo é empurrado até onde pode ir, continue a manter a pressão sobre a cabeça do êmbolo, retire a agulha e retire-a da pele (ver figura 8).

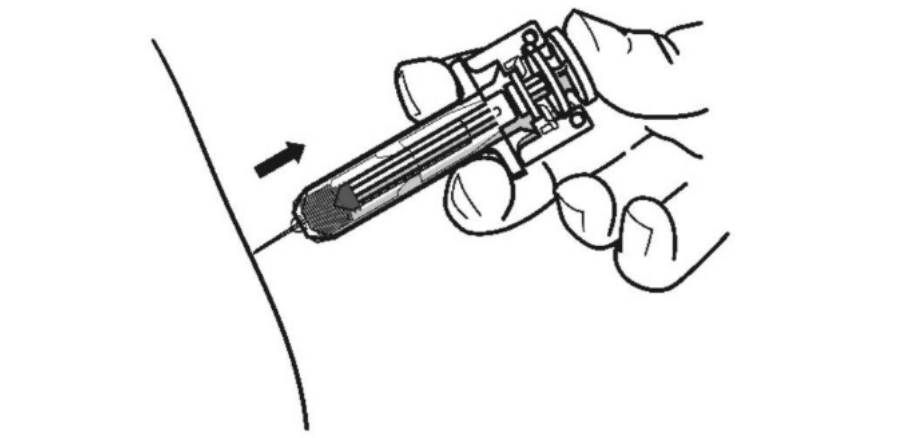


Figura 8

- Lentamente, retire o seu polegar da cabeça do êmbolo para permitir que a seringa pré-cheia vazia se mova até que a agulha esteja inteiramente coberta pela proteção da agulha como representado na figura 9:

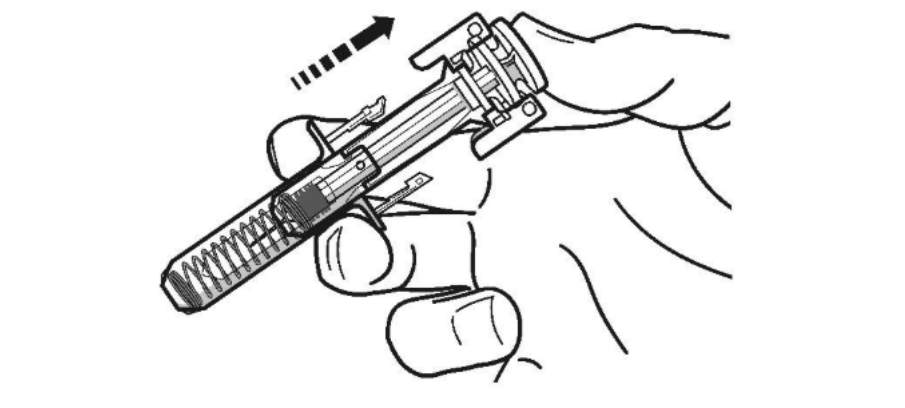


Figura 9

4. Após a injeção

Utilize um pedaço de algodão ou gaze

- Pode haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local de injeção. Esta situação é normal.
- Pode pressionar o local de injeção durante 10 segundos com um pedaço de algodão ou gaze.
- Se necessitar, poderá cobrir o local de injeção com um pequeno adesivo.

Não massage a pele.

Deite a seringa pré-cheia para o lixo (ver figura 10)

- Coloque imediatamente a seringa pré-cheia num contentor para objetos cortantes. Certifique-se de que possui um contentor com o seu médico ou enfermeiro.

Não volte a utilizar a agulha.

Nunca reutilize uma seringa pré-cheia, para sua segurança e saúde e para segurança dos outros.

Se sentir que algo não correu bem com a injeção ou se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.



Figura 10

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Gotenfia 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia golimumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

Adicionalmente, ser-lhe-á fornecido um Cartão do Doente, que contém informação de segurança importante que necessita de conhecer antes de iniciar e durante o tratamento com Gotenfia.

O que contém este folheto:

1. O que é Gotenfia e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Gotenfia
3. Como utilizar Gotenfia
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Gotenfia
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Gotenfia e para que é utilizado

Gotenfia contém a substância ativa chamada golimumab.

Gotenfia pertence a um grupo de medicamentos chamados “antagonistas do TNF”. São utilizados **em adultos** para o tratamento das seguintes doenças inflamatórias:

- Artrite reumatoide
- Artrite psoriática
- Espondiloartrite axial, incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica
- Colite ulcerosa

Gotenfia bloqueia a ação de uma proteína chamada “fator de necrose tumoral alfa” (TNF- α). Esta proteína está envolvida no processo inflamatório e o seu bloqueio pode diminuir a inflamação no seu corpo.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações. Se tiver artrite reumatoide ativa, receberá primeiro tratamento com outros medicamentos. Se não responder de forma adequada a estes medicamentos, poderá receber Gotenfia juntamente com outro medicamento chamado metotrexato para:

- Diminuir sinais e sintomas da sua doença.
- Diminuir a lesão nos seus ossos e articulações.
- Melhorar a sua função física.

Artrite psoriática

A artrite psoriática é uma doença inflamatória das articulações, geralmente acompanhada de psoríase, uma doença inflamatória da pele. Se tiver artrite psoriática ativa, receberá primeiro tratamento com outros medicamentos. Se não responder de forma adequada a estes medicamentos, poderá receber Gotenfia para:

- Diminuir sinais e sintomas da sua doença.
- Diminuir a lesão nos seus ossos e articulações.
- Melhorar a sua função física.

Espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica

A espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica são doenças inflamatórias da espinha dorsal. Se tiver espondilite anquilosante ou espondiloartrite axial não-radiográfica, receberá primeiro tratamento com outros medicamentos. Se não responder de forma adequada a estes medicamentos, poderá receber Gotenfia para:

- Diminuir sinais e sintomas da sua doença.
- Melhorar a sua função física.

Colite ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino. Se tem colite ulcerosa, receberá primeiro tratamento com outros medicamentos. Se não responder de forma adequada a estes medicamentos, poderá receber Gotenfia para tratar a sua doença.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Gotenfia

NÃO utilize Gotenfia

- Se tem alergia ao golimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tem tuberculose (TB) ou outra infeção grave.
- Se tem insuficiência cardíaca moderada ou grave.

Se não tem a certeza se alguma das situações acima referidas se aplica a si, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Gotenfia.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Gotenfia.

Infeções

Informe imediatamente o seu médico se já teve ou tiver sintomas de infeção durante ou após o tratamento com Gotenfia. Os sintomas de infeção incluem febre, tosse, falta de ar, sintomas gripais, diarreia, feridas, problemas dentários ou sensação de ardor ao urinar.

- Poderá contrair (desenvolver) infeções mais facilmente ao utilizar Gotenfia.
- As infeções poderão progredir mais rapidamente e ser mais graves. Adicionalmente, algumas infeções anteriores poderão voltar a aparecer.

Tuberculose (TB)

Fale imediatamente com o seu médico se surgirem sintomas de TB durante ou após o tratamento com Gotenfia. Os sintomas de TB incluem tosse persistente, perda de peso, cansaço, febre ou suores noturnos.

- Foram notificados casos de TB em doentes tratados com golimumab, em raras ocasiões mesmo em doentes que foram tratados com medicamentos para a TB. O seu médico irá fazer-lhe um teste para ver se tem TB. O seu médico irá registar estes testes no seu Cartão do Doente.
- É muito importante que informe o seu médico se já tiver tido TB ou se esteve em contacto direto com alguém que teve ou tem TB.

- Se o seu médico entender que está em risco de ter TB, poderá ser tratado com medicamentos para a tuberculose antes de iniciar o tratamento com Gotenfia.

Vírus da Hepatite B (VHB)

- Fale com o seu médico se for portador ou se tem ou tiver tido VHB antes de lhe ser administrado Gotenfia
- Fale com o seu médico se pensa que pode estar em risco de contrair VHB.
- O seu médico deverá fazer-lhe um teste para o VHB
- O tratamento com antagonistas do TNF, tal como Gotenfia, pode resultar na reativação do VHB em doentes portadores deste vírus. Em alguns casos, esta situação pode pôr a vida em risco.

Infeções fúngicas invasivas

Se viveu ou viajou para uma região onde infeções causadas por tipos específicos de fungos que podem afetar os pulmões ou outras partes do corpo (chamadas histoplasmoze, coccidioidomicose ou blastomicose) são frequentes, informe o seu médico imediatamente. Pergunte ao seu médico se não souber se estas infeções são ou não frequentes na área onde viveu ou para onde viajou.

Cancro ou linfoma

Fale com o seu médico se alguma vez lhe foi diagnosticado linfoma (um tipo de cancro do sangue) ou qualquer outro tipo de cancro antes de utilizar Gotenfia.

- Ao utilizar Gotenfia ou outros antagonistas do TNF, o seu risco de desenvolver linfoma ou outro tipo de cancro pode aumentar.
- Os doentes com artrite reumatoide grave ou outra doença inflamatória, que sofrem da doença há muito tempo, podem ter um risco maior de ter linfoma do que a população em geral.
- Ocorreram casos de cancros, incluindo de tipos não habituais, em doentes crianças e adolescentes a receber antagonistas do TNF, que algumas vezes resultaram em morte.
- Em raras ocasiões, um tipo de linfoma específico e agressivo chamado linfoma hepatoesplénico de células T foi observado em doentes a tomar antagonistas do TNF. A maioria destes doentes eram adolescentes ou jovens adultos do sexo masculino. Este tipo de cancro tem geralmente resultado em morte. Quase todos estes doentes tomaram também medicamentos conhecidos como azatioprina ou 6-mercaptopurina. Fale com o seu médico se estiver a tomar azatioprina ou 6-mercaptopurina com Gotenfia.
- Doentes com asma grave persistente, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ou que sejam fumadores compulsivos, podem estar em maior risco de desenvolver cancro com o tratamento com Gotenfia. Se tiver asma grave persistente, DPOC ou se é um fumador compulsivo, deve discutir com o seu médico se o tratamento com um antagonista do TNF é apropriado para si.
- Alguns doentes tratados com golimumab desenvolveram certos tipos de cancro de pele. Se ocorrer alguma alteração no aspeto da pele, ou crescimento de sinais na pele, durante ou após o tratamento, fale com o seu médico.

Insuficiência cardíaca

Fale imediatamente com o seu médico se desenvolver ou piorar os sintomas de insuficiência cardíaca. Os sintomas de insuficiência cardíaca incluem falta de ar ou inchaço dos pés.

- Têm sido notificados novos casos ou casos de agravamento da insuficiência cardíaca congestiva com antagonistas do TNF, incluindo golimumab. Alguns destes casos foram fatais.
- Se tiver insuficiência cardíaca ligeira e estiver a ser tratado com Gotenfia, deverá ser cuidadosamente monitorizado (seguido) pelo seu médico.

Doenças do sistema nervoso

Informe imediatamente o seu médico se alguma vez lhe foi diagnosticado ou se teve sintomas de uma doença desmielinizante, como a esclerose múltipla. Os sintomas podem incluir alterações da visão, fraqueza nos braços ou pernas ou dormência ou sensação de formigamento em qualquer parte do seu corpo. O seu médico decidirá se deve receber Gotenfia.

Cirurgias ou procedimentos dentários

- Fale com o seu médico caso venha a ser submetido a alguma cirurgia ou procedimento dentário.
- Fale com o seu cirurgião ou médico dentista informando-o de que está a ser tratado com Gotenfia e mostre-lhe o seu Cartão do Doente.

Doença autoimune

Fale com o seu médico se desenvolver sintomas de uma doença chamada lúpus. Os sintomas incluem erupções cutâneas persistentes, febre, dores nas articulações e cansaço.

- Em casos raros, as pessoas tratadas com antagonistas do TNF desenvolveram lúpus.

Doença do sangue

Nalguns doentes o corpo pode deixar de produzir quantidade suficiente das células do sangue que ajudam o seu corpo a combater infeções, ou que ajudam a parar as hemorragias. Se desenvolver uma febre que não desaparece, tiver nódos negros ou perder sangue com muita facilidade ou tiver um aspeto muito pálido, contacte o seu médico imediatamente. O seu médico pode decidir parar o tratamento.

Se não tem a certeza se alguma das situações acima referidas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Gotenfia.

Vacinação

Fale com o seu médico no caso de ter recebido uma vacina ou de estar programado receber uma vacina.

- Não deve receber certos tipos de vacinas (vivas) durante o tratamento com Gotenfia.
- Algumas vacinas podem causar infeções. Se recebeu Gotenfia enquanto estava grávida, o seu bebé pode ter um maior risco de contrair uma infeção até cerca de seis meses após a última dose que recebeu durante a gravidez. É importante que informe os médicos do seu filho e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Gotenfia para que eles possam decidir quando o seu bebé deve receber qualquer vacina.

Agentes terapêuticos infecciosos

Fale com o seu médico se tiver recebido recentemente ou tem programado receber tratamento com um agente terapêutico infeccioso (como instilação de BCG usada no tratamento do cancro).

Reações alérgicas

Informe o seu médico imediatamente se desenvolver sintomas de uma reação alérgica após o seu tratamento com Gotenfia. Os sintomas de uma reação alérgica podem incluir inchaço da cara, lábios, boca ou garganta que pode causar dificuldade em engolir ou respirar, erupção cutânea (pele), urticária, inchaço das mãos, pés ou tornozelos.

- Algumas destas reações podem ser graves ou, raramente, podem pôr a sua vida em risco.
- Algumas destas reações ocorreram após a primeira administração de Gotenfia.

Crianças e adolescentes

Gotenfia 100 mg não é recomendado para crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade).

Outros medicamentos e Gotenfia

- Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos, incluindo qualquer outro medicamento usado no tratamento de artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não-radiográfica ou colite ulcerosa.
- Não deve utilizar Gotenfia com medicamentos que contém a substância ativa anacinra ou abatacept. Estes medicamentos são utilizados no tratamento de doenças reumáticas.
- Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar outros medicamentos que afetem o seu sistema imunitário.
- Não deve receber determinadas vacinas (vivas) enquanto estiver a utilizar Gotenfia.

Se não tem a certeza se alguma das situações acima referidas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Gotenfia.

Gravidez e aleitamento

Fale com o seu médico antes de utilizar Gotenfia se:

- Estiver grávida ou planejar ficar grávida durante o tratamento com Gotenfia. Há informação limitada sobre os efeitos deste medicamento em mulheres grávidas. Se estiver a ser tratada com Gotenfia, tem de evitar ficar grávida utilizando um método contraceptivo adequado durante o seu tratamento e durante, pelo menos, 6 meses após a última administração de Gotenfia. Gotenfia só deve ser administrado durante a gravidez se for claramente necessário para si.
- Antes de amamentar, o seu último tratamento com Gotenfia deve ter ocorrido há, pelo menos, 6 meses. Deve parar de amamentar se estiver a ser tratada com Gotenfia.
- Se recebeu Gotenfia durante a gravidez, o seu bebé pode ter um maior risco de contrair uma infeção. É importante que informe os médicos do seu filho e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Gotenfia antes do seu bebé receber qualquer vacina (para mais informações consulte a secção sobre vacinação).

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Gotenfia tem influência mínima na sua capacidade de conduzir ou de utilizar ferramentas ou máquinas. No entanto, podem ocorrer tonturas depois de utilizar Gotenfia. Se isto acontecer, não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Gotenfia contém látex e polissorbato 80.

Sensibilidade ao látex

Uma parte da seringa pré-cheia, a proteção da agulha, contém látex. Uma vez que o látex pode causar reações alérgicas graves, fale com o seu médico antes de utilizar Gotenfia se for ou o seu cuidador for alérgico ao látex.

Gotenfia contém polissorbato 80

Este medicamento contém 0,2 mg de polissorbato 80 em cada dose de 100 mg (1 ml). Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se você tiver alguma alergia conhecida.

3. Como utilizar Gotenfia

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Qual a dose de Gotenfia a administrar

Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondiloartrite axial, incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica:

- A dose recomendada é de 50 mg uma vez por mês, na mesma data em cada mês.
- Fale com o seu médico antes de administrar a quarta dose. O seu médico irá decidir se deve continuar o tratamento com Gotenfia.
 - Se pesar mais de 100 kg, a dose pode ser aumentada para 100 mg (o conteúdo de 1 seringa pré-cheia) uma vez por mês, na mesma data em cada mês.

Colite ulcerosa

- A tabela abaixo mostra como irá tomar este medicamento na maioria das vezes.

Tratamento inicial	Dose inicial de 200 mg (conteúdo de 2 seringas pré-cheias) seguida de 100 mg (conteúdo de 1 seringa pré-cheia) 2 semanas mais tarde.
Tratamento de manutenção	- Em doentes com peso inferior a 80 kg, 50 mg (para administrar esta dose usar a seringa pré-cheia de 50 mg) 4 semanas após o seu último tratamento, e depois a cada 4 semanas daí em diante. O seu médico pode decidir prescrever 100 mg (conteúdo de 1 seringa pré-cheia), dependendo de como Gotenfia funciona consigo. - Em doentes com peso igual ou superior a 80 kg, 100 mg (conteúdo de 1 seringa pré-cheia) 4 semanas após o seu último tratamento, e depois a cada 4 semanas daí em diante.

Como é administrado Gotenfia

- Gotenfia é administrado através de injeção dada por baixo da pele (subcutânea).
- Inicialmente, poderá ser o seu médico ou enfermeiro a administrar Gotenfia. No entanto, poderá decidir com o seu médico se pode administrar Gotenfia a si próprio

Fale com o seu médico se tiver alguma dúvida sobre a administração de uma injeção a si próprio. No final deste folheto, irá encontrar as “Instruções de utilização” detalhadas.

Se utilizar mais Gotenfia do que deveria

Se utilizou ou lhe administraram Gotenfia a mais (seja por ter administrado demasiado numa única vez ou por utilizar com frequência a mais), informe o seu médico ou farmacêutico imediatamente. Leve sempre consigo a embalagem exterior, mesmo se estiver vazia, e este folheto informativo.

Caso se tenha esquecido de utilizar Gotenfia

Caso se tenha esquecido de utilizar Gotenfia na data planeada, injete a dose esquecida logo que se lembre.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de administrar.

Quando administrar a próxima dose:

- Se se atrasar menos do que 2 semanas, administre a dose esquecida logo que se lembre e mantenha o seu esquema original.
- Se se atrasar mais de 2 semanas, administre a dose esquecida logo que se lembre e consulte o seu médico ou farmacêutico para saber quando deve administrar a próxima dose.

Se tiver dúvidas sobre o que fazer, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de utilizar Gotenfia

Se estiver a considerar parar o tratamento com Gotenfia, fale primeiro com o seu médico ou farmacêutico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns doentes podem ter efeitos indesejáveis graves e podem necessitar de tratamento. O risco de certos efeitos adversos é maior com a dose de 100 mg em comparação com a dose de 50 mg. Os efeitos indesejáveis podem surgir até vários meses após a última injeção.

Informe imediatamente o seu médico se detetar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

- **reações alérgicas que podem ser graves, ou raramente, fatais (raro).** Os sintomas de uma reação alérgica podem incluir inchaço da cara, lábios, boca ou garganta que pode causar

dificuldade em engolir ou respirar, erupções cutâneas (na pele), urticária (erupção da pele com comichão), inchaço das mãos, pés ou tornozelos. Algumas destas reações ocorreram após a primeira administração de golimumab.

- **infecções graves (incluindo TB, infecção bacteriana incluindo infecções graves do sangue e pneumonia, infecções graves causadas por fungos ou outras infecções oportunistas) (frequentes).** Sintomas de uma infecção podem incluir febre, cansaço, tosse (persistente), falta de ar, sintomas gripais, perda de peso, suores noturnos, diarreia, feridas, problemas dentários e sensação de ardor ao urinar.
- **reativação do vírus da hepatite B se for um portador ou se teve hepatite B no passado (raro).** Sintomas podem incluir pele e olhos amarelados, urina com uma cor castanho escura, dor abdominal (de barriga) no lado direito, febre, sentir-se enjoado, enjoos e sensação de forte cansaço.
- **doenças do sistema nervoso como esclerose múltipla (raro).** Sintomas das doenças do sistema nervoso podem incluir alterações de visão, fraqueza nos braços ou pernas, adormecimento ou formigamento de qualquer parte do corpo.
- **cancro do sistema linfático (linfoma) (raro).** Sintomas de linfoma podem incluir inchaço dos gânglios linfáticos, perda de peso ou febre.
- **insuficiência cardíaca (raro).** Sintomas de insuficiência cardíaca podem incluir falta de ar ou inchaço dos pés.
- **sinais de distúrbios do sistema imunitário chamados:**
 - **lúpus (raro).** Sintomas podem incluir dor das articulações ou uma erupção cutânea na face ou braços que é sensível ao sol.
 - **sarcoidose (raro).** Sintomas podem incluir uma tosse persistente, falta de ar, dor no peito, febre, inchaço dos gânglios linfáticos, perda de peso, erupções cutâneas e visão turva.
- **inchaço dos pequenos vasos sanguíneos (vasculite) (raro).** Sintomas podem incluir febre, dor de cabeça, perda de peso, suores noturnos, erupções na pele e alterações de sensibilidade nervosa como dormência ou formigamento.
- **cancro de pele (pouco frequente).** Sintomas de cancro de pele podem incluir alterações no aspeto da pele ou crescimento de sinais na pele.
- **doença do sangue (frequente).** Sintomas de doença do sangue podem incluir febre que não desaparece, nódos negros ou hemorragia que surgem muito facilmente ou uma aparência muito pálida.
- **cancro no sangue (leucemia) (raro).** Sintomas de leucemia podem incluir febre, sensação de cansaço, infecções frequentes, nódos negros que surgem muito facilmente e suores noturnos.

Informe imediatamente o seu médico se detetar qualquer um dos sintomas mencionados acima.

Os seguintes efeitos indesejáveis adicionais foram observados com golimumab:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (pode afetar mais de 1 doente em 10):

- Infecções do trato respiratório superior, dor de garganta ou rouquidão, nariz a pingar;

Efeitos indesejáveis frequentes (pode afetar até 1 doente em 10):

- Alterações nos testes do fígado (aumento das enzimas do fígado) observadas nas análises de sangue realizadas pelo seu médico
- Tonturas
- Dores de cabeça
- Sensação de dormência ou formigamento
- Infecções superficiais causadas por fungos
- Abscesso
- Infecções bacterianas (tais como celulite)
- Baixo número de glóbulos vermelhos no sangue
- Baixo número de glóbulos brancos no sangue
- Teste no sangue positivo para o lúpus
- Reações alérgicas
- Indigestão

- Dor no estômago
- Sensação de doença (náuseas)
- Gripe
- Bronquite
- Infecção dos seios perinasais
- Arrepios de frio
- Tensão arterial elevada
- Febre
- Asma, dificuldade em respirar, pieira
- Perturbações no estômago e no intestino, que incluem inflamação do revestimento do estômago e do cólon, que pode provocar febre
- Dor e úlceras na boca
- Reações no local de injeção (incluindo vermelhidão, rigidez, dor, nódos negros, comichão, formigueliro e irritação)
- Perda de cabelo
- Erupção e comichão na pele
- Dificuldade em dormir
- Depressão
- Sensação de fraqueza
- Fraturas ósseas
- Desconforto no peito

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (pode afetar até 1 doente em 100):

- Infecção dos rins
- Cancro, incluindo cancro da pele e crescimentos ou massas não cancerígenos, incluindo sinais na pele
- Bolhas na pele
- Infecção grave no corpo (sepsis), incluindo por vezes tensão arterial baixa (choque séptico)
- Psoríase (incluindo nas palmas das suas mãos e/ou nas solas dos seus pés e/ou sob a forma de bolhas na pele)
- Baixo número de plaquetas no sangue
- Combinação de baixos números de plaquetas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos no sangue
- Doenças da tiroide
- Aumento nos níveis de açúcar no sangue
- Aumento nos níveis de colesterol no sangue
- Perturbações do equilíbrio
- Perturbações da visão
- Olho inflamado (conjuntivite)
- Alergia no olho
- Sensação de batimento irregular do coração
- Estreitamento dos vasos sanguíneos no coração
- Coágulos de sangue
- Rubor (vermelhidão)
- Prisão de ventre
- Inflamação crónica dos pulmões
- Refluxo ácido
- Pedras na vesícula
- Afeções no fígado
- Doenças na mama
- Perturbações menstruais

Efeitos indesejáveis raros (pode afetar até 1 doente em 1.000):

- Incapacidade da medula óssea para produzir células do sangue
- Diminuição acentuada do número de glóbulos brancos do sangue

- Infecção das articulações ou do tecido envolvente
- Dificuldade na cicatrização
- Inflamação dos vasos sanguíneos em órgãos internos
- Leucemia
- Melanoma (um tipo de cancro da pele)
- Carcinoma de células Merkel (um tipo de cancro da pele)
- Reações liquenoides (erupção cutânea de cor vermelha-arroxeadada com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas)
- Descamação, pele escamosa
- Doenças do sistema imunitário que podem afetar os pulmões, a pele e os gânglios linfáticos (mais frequentemente na forma de sarcoidose)
- Dor e alteração da cor nos dedos das mãos ou dos pés
- Alterações no paladar
- Doenças na bexiga
- Doenças nos rins
- Inflamação dos vasos sanguíneos da pele que resulta em erupção cutânea

Efeitos indesejáveis dos quais se desconhece a frequência (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):

- Um cancro no sangue raro que afeta sobretudo pessoas jovens (linfoma hepatoesplénico de células T)
- Sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infeção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões da pele de cor púrpura
- Agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção da pele acompanhada de fraqueza muscular)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Gotenfia

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.
- Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Este medicamento pode também ser armazenado fora do frigorífico a temperaturas até um máximo de 25°C por um período único de até 30 dias, mas não além do prazo de validade original impresso na cartonagem. Escreva o novo prazo de validade na cartonagem incluindo dia/mês/ano (não mais do que 15 dias depois de ter sido retirado do frigorífico). Não voltar a colocar no frigorífico depois de ter atingido a temperatura ambiente. Deitar fora este medicamento se não for usado dentro do novo prazo de validade ou dentro do prazo de validade impresso na cartonagem, considerando o que ocorrer primeiro.
- Não utilizar este medicamento se verificar que a solução não é incolor a ligeiramente amarelada, se estiver enevoada ou se tiver partículas estranhas.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Gotenfia

- A substância ativa é o golimumab. Uma seringa pré-cheia de 1 ml contém 100 mg de golimumab.
- Os outros componentes são L- histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, trealose, polissorbato 80 (E 433) e água para preparações injetáveis. Para mais informação sobre o polissorbato 80, ver secção 2.

Qual o aspeto de Gotenfia e o conteúdo da embalagem

Gotenfia é fornecido em solução injetável numa seringa pré-cheia de utilização única. Gotenfia está disponível em embalagens com 1 seringa pré-cheia e 3 seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

A solução é límpida a ligeiramente opalescente (tem um brilho pérola), incolor a ligeiramente amarelada e pode conter algumas pequenas partículas translúcidas ou brancas de proteína. Não utilize Gotenfia se a solução se apresentar descolorada, enevoada ou se tiver partículas estranhas visíveis.

Titular de Autorização de Introdução no Mercado e fabricante

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

<u>België/Belgique/Belgien</u> <u>EG (Eurogenerics) NV</u> <u>Tél/Tel: +32 24797878</u>	<u>Lietuva</u> <u>UAB „STADA Baltics“</u> <u>Tel: +370 52603926</u>
<u>България</u> <u>STADA Bulgaria EOOD</u> <u>Тел.: +359 29624626</u>	<u>Luxembourg/Luxemburg</u> <u>EG (Eurogenerics) NV</u> <u>Tél/Tel: +32 24797878</u>
<u>Česká republika</u> <u>STADA PHARMA CZ s.r.o.</u> <u>Tel: +420 257888111</u>	<u>Magyarország</u> <u>STADA Hungary Kft</u> <u>Tel.: +36 18009747</u>
<u>Danmark</u> <u>STADA Nordic ApS</u> <u>Tlf: +45 44859999</u>	<u>Malta</u> <u>Pharma.MT Ltd</u> <u>Tel: +356 21337008</u>
<u>Deutschland</u> <u>STADAPHARM GmbH</u> <u>Tel: +49 61016030</u>	<u>Nederland</u> <u>Centrafarm B.V.</u> <u>Tel.: +31 765081000</u>
<u>Eesti</u> <u>UAB „STADA Baltics“</u> <u>Tel: +372 53072153</u>	<u>Norge</u> <u>STADA Nordic ApS</u> <u>Tlf: +45 44859999</u>
<u>Ελλάδα</u> <u>STADA Arzneimittel AG</u> <u>Tel: +30 2106664667</u>	<u>Österreich</u> <u>STADA Arzneimittel GmbH</u> <u>Tel: +43 136785850</u>

<u>España</u> <u>Laboratorio STADA, S.L.</u> <u>Tel: +34 934738889</u>	<u>Polska</u> <u>STADA Pharm Sp. z o.o.</u> <u>Tel: +48 227377920</u>
<u>France</u> <u>EG LABO - Laboratoires EuroGenerics</u> <u>Tél: +33 146948686</u>	<u>Portugal</u> <u>Stada, Lda.</u> <u>Tel: +351 211209870</u>
<u>Hrvatska</u> <u>STADA d.o.o.</u> <u>Tel: +385 13764111</u>	<u>România</u> <u>STADA M&D SRL</u> <u>Tel: +40 213160640</u>
<u>Ireland</u> <u>Clonmel Healthcare Ltd.</u> <u>Tel: +353 526177777</u>	<u>Slovenija</u> <u>Stada d.o.o.</u> <u>Tel: +386 15896710</u>
<u>Ísland</u> <u>STADA Arzneimittel AG</u> <u>Sími: +49 61016030</u>	<u>Slovenská republika</u> <u>STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.</u> <u>Tel: +421 252621933</u>
<u>Italia</u> <u>EG SpA</u> <u>Tel: +39 028310371</u>	<u>Suomi/Finland</u> <u>STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike</u> <u>Puh/Tel: +358 207416888</u>
<u>Κύπρος</u> <u>STADA Arzneimittel AG</u> <u>Τηλ: +30 2106664667</u>	<u>Sverige</u> <u>STADA Nordic ApS</u> <u>Tel: +45 44859999</u>
<u>Latvija</u> <u>UAB „STADA Baltics“</u> <u>Tel: +371 28016404</u>	

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Se quiser injetar-se a si próprio com Gotenfia, deve ser treinado por um profissional de saúde para preparar uma injeção e administrá-la a si mesmo. Se não recebeu treino, por favor contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico de forma a marcar uma sessão de treino.

Nestas instruções:

1. Preparação para a utilização da seringa pré-cheia
2. Escolha e preparação do local de injeção
3. Injeção do medicamento
4. Após a injeção

A figura seguinte (ver figura 1) mostra a composição da seringa pré-cheia.

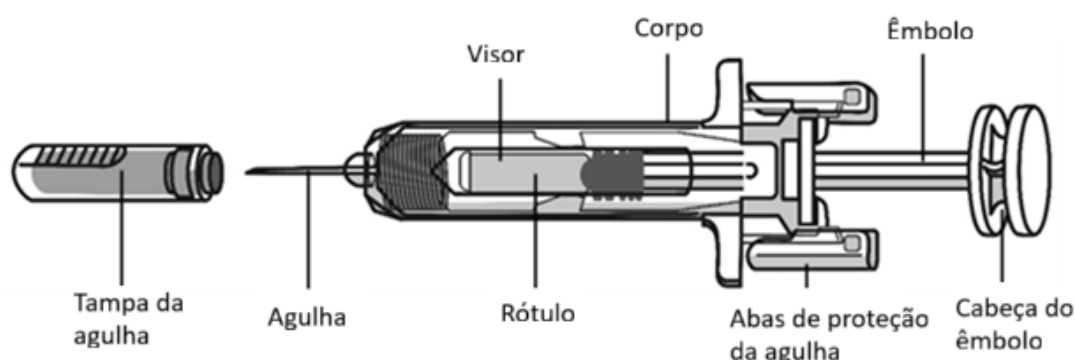


Figura 1

1. Preparação para a utilização da seringa pré-cheia

Segure a seringa pré-cheia pelo corpo da seringa pré-cheia

- Não segure pela cabeça do êmbolo, êmbolo, abas da proteção da agulha ou tampa da agulha.
- Não puxe o êmbolo em qualquer momento.
- Nunca agite a seringa pré-cheia.
- Não retire a tampa da agulha da seringa pré-cheia até ter indicação para o fazer.

Verifique o número de seringas pré-cheias

Verifique as seringas pré-cheias para ter a certeza que

- O número das seringas pré-cheias e a dosagem são as corretas
 - Se a sua dose é 100 mg vai ter uma seringa pré-cheia de 100 mg
 - Se a sua dose é 200 mg vai ter duas seringas pré-cheias de 100 mg, e vai ter de administrar duas injeções. Escolha locais diferentes do corpo para estas injeções e administre as injeções, uma a seguir à outra.

Verifique o prazo de validade (ver figura 2)

- Verifique o prazo de validade impresso ou escrito na cartonagem.
- Verifique o prazo de validade (indicado como “VAL”) no rótulo através do visor localizado no corpo da seringa pré-cheia.
- Se não conseguir visualizar o prazo de validade através do visor, segure a seringa pré-cheia pelo corpo e rode a tampa da agulha da agulha até aparecer o prazo de validade no visor.

Não utilize a seringa pré-cheia se o prazo de validade já tiver expirado. O prazo de validade impresso corresponde ao último dia do mês. Por favor, contacte o seu médico ou farmacêutico para assistência.

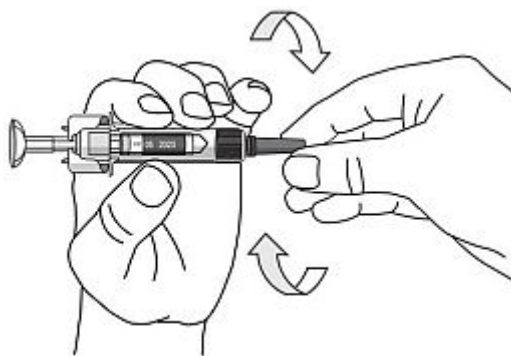


Figura 2

Aguarde 30 minutos para permitir que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente

- Para assegurar uma injeção adequada, deixe a seringa pré-cheia repousar fora do alcance das crianças durante 30 minutos, para que atinja a temperatura ambiente.

Não aqueça a seringa pré-cheia de qualquer outra forma (por ex., não aqueça no micro-ondas ou em água quente).

Não retire a tampa da agulha da seringa pré-cheia enquanto aguarda que ela atinja a temperatura ambiente.

Prepare o restante material

Enquanto aguarda, pode preparar o resto do material, incluindo uma compressa com álcool, um pedaço de algodão ou gaze e um contentor para objetos cortantes.

Verifique o líquido da seringa pré-cheia

- Segure a seringa pré-cheia pelo corpo com a agulha protegida apontada para baixo.
- Olhe através do visor da seringa pré-cheia para ter a certeza que o líquido está límpido ou ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarelado. A solução pode ser usada se apresentar pequenas partículas translúcidas ou brancas de proteína.
- Se não conseguir visualizar o líquido através do visor, segure a seringa pré-cheia pelo corpo e rode a tampa da agulha até aparecer o líquido no visor (ver figura 2).

Não utilize a seringa pré-cheia se o líquido tiver uma cor errada, se estiver turvo ou se tiver partículas maiores. Se esta situação acontecer, fale com seu médico ou farmacêutico.

2. Escolha e preparação do local de injeção (ver figura 3)

- Geralmente, irá injetar o medicamento na parte frontal das coxas.
- Poderá também injetar na zona baixa da barriga (abdómen) por baixo do umbigo, exceto na área de aproximadamente 5 cm imediatamente abaixo do umbigo.
- Não injete em áreas onde a pele esteja fragilizada, com hematomas, vermelha, escamada, áspera, com cicatrizes ou estrias.
- Se forem necessárias várias injeções, as injeções devem ser administradas em locais diferentes do corpo.

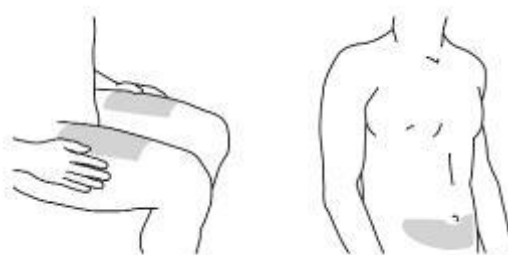


Figura 3

Seleção do local de injeção para cuidadores (ver figura 4)

- Se estiver alguém a dar-lhe a injeção, este poderá também utilizar a zona exterior superior do braço.
- Mais uma vez, pode ser utilizado qualquer um dos locais de injeção indicados, independentemente do tipo ou tamanho do seu corpo.



Figura 4

Preparação do local de injeção

- Lave bem as mãos com sabão e água morna.
 - Limpe o local de injeção com uma compressa embebida em álcool.
 - Deixe a pele secar antes da injeção. Não sopre nem ventile a zona limpa.
- Não volte a tocar nesta zona até ser dada a injeção.

3. Injeção do medicamento

A tampa da agulha não deve ser removida até estar preparado para injetar o medicamento. O medicamento deve ser administrado até 5 minutos após retirar a tampa.

Não toque no êmbolo durante a remoção da tampa da agulha.

Retire a tampa da agulha (figura 5)

- Quando estiver pronto para injetar, segure o corpo da seringa pré-cheia com uma mão.
- Puxe a tampa da agulha imediatamente e coloque-a num local afastado após a injeção. Não toque no êmbolo enquanto retira a tampa da agulha.
- Pode detetar uma bolha de ar na seringa pré-cheia ou uma gota de líquido na extremidade da agulha. Estas situações são normais e não necessitam de ser removidas.
- Injete a dose logo após a remoção da tampa da agulha.

Não toque na agulha ou deixe que ela toque em qualquer superfície.

Não utilize a seringa pré-cheia se a deixar cair sem a tampa da agulha corretamente colocada. Se isto acontecer, contacte o seu médico ou farmacêutico.

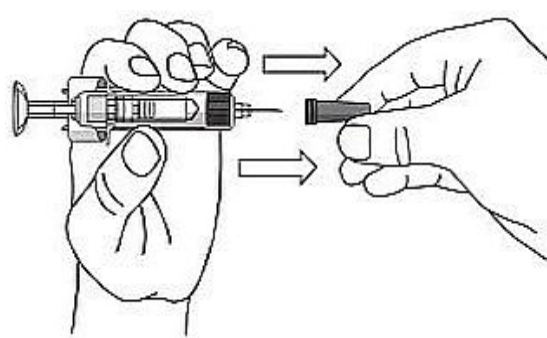


Figura 5

Posição da seringa pré-cheia para a injeção

- Segure o corpo da seringa pré-cheia com uma mão entre os dedos médio e indicador e coloque o polegar sobre a cabeça do êmbolo e, com a outra mão, aperte suavemente a área da pele que limpou previamente. Segure firmemente.

Não puxe o êmbolo em qualquer momento.

Injeção do medicamento

- Coloque a agulha de forma a fazer um ângulo de, aproximadamente, 45 graus em relação à pele apertada. Num movimento único e rápido, introduza a agulha através da pele tanto quanto ela permita (ver figura 6).

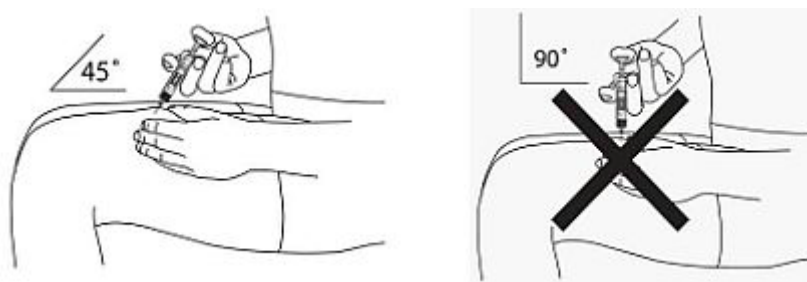


Figura 6

- Injete todo o medicamento empurrando o êmbolo até que a cabeça do êmbolo esteja totalmente entre as abas da proteção da agulha (ver figura 7).

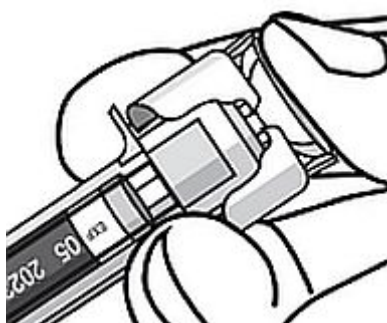


Figura 7

- Enquanto o êmbolo é empurrado até onde pode ir, continue a manter a pressão sobre a cabeça do êmbolo, retire a agulha e retire-a da pele (ver figura 8).

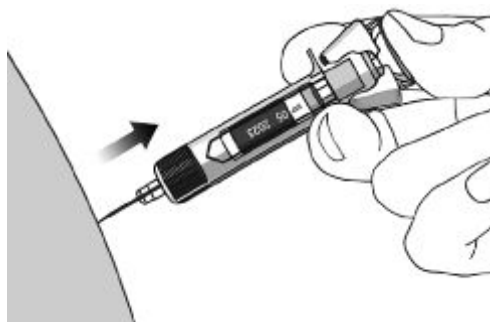


Figura 8

- Lentamente, retire o seu polegar da cabeça do êmbolo para permitir que a seringa pré-cheia vazia se mova até que a agulha esteja inteiramente coberta pela proteção da agulha como representado na figura 9:

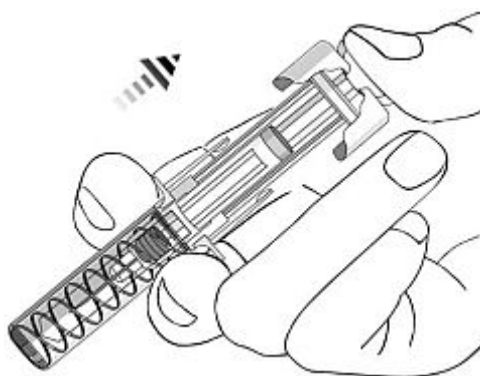


Figura 9

4. Após a injeção

Utilize um pedaço de algodão ou gaze

- Pode haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local de injeção. Esta situação é normal.
- Pode pressionar o local de injeção durante 10 segundos com um pedaço de algodão ou gaze.
- Se necessitar, poderá cobrir o local de injeção com um pequeno adesivo.

Não massage a pele.

Deite a seringa pré-cheia para o lixo (ver figura 10)

- Coloque imediatamente a seringa pré-cheia num contentor para objetos cortantes. Certifique-se de que possui um contentor com o seu médico ou enfermeiro.

Não volte a utilizar a agulha.

Nunca reutilize uma seringa pré-cheia, para sua segurança e saúde e para segurança dos outros.

Se sentir que algo não correu bem com a injeção ou se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.

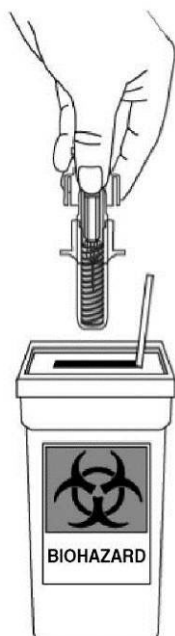


Figura 10