

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Simponi 45 mg/0,45 ml solução injetável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma caneta pré-cheia contém 45 mg de golimumab* em 0,45 ml. 1 ml de solução contém 100 mg de golimumab.

Cada caneta pré-cheia pode libertar 0,1 ml a 0,45 ml (correspondente a 10 mg a 45 mg de golimumab) em incrementos de 0,05 ml.

* Anticorpo monoclonal IgG1κ humano produzido por uma linha celular de hibridoma murínica com a tecnologia do ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

Cada caneta pré-cheia contém 18,45 mg de sorbitol (E420) por dose de 45 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável numa caneta pré-cheia (injetável), VarioJect.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite idiopática juvenil

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

Simponi, em associação com metotrexato (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.

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 das condições para as quais Simponi está indicado. Os doentes tratados com Simponi devem receber o Cartão de Alerta do Doente, incluído na embalagem.

Posologia

A caneta pré-cheia de 45 mg/0,45 ml é para utilização em doentes pediátricos. Cada caneta pré-cheia é para utilização única num único doente e deve deitar-se fora imediatamente após utilização.

População pediátrica

Artrite idiopática juvenil

Artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças com peso corporal inferior a 40 kg

A dose recomendada de Simponi para crianças com um peso corporal inferior a 40 kg com artrite idiopática juvenil poliarticular é de 30 mg/m² de área de superfície corporal até uma dose única

máxima de 40 mg administrada uma vez por mês, na mesma data de cada mês. O volume de injeção prescrito deve ser selecionado de acordo com a altura e peso do doente, como indicado na Tabela 1.

Tabela 1: dose de Simponi em mililitros (ml) por altura e peso de doentes com AIJp

		Peso corporal total (kg)						
		10-12	13-17	18-22	23-27	28-32	33-37	38-39
		Dose (ml)						
Altura (cm)	70 a < 75	0,15	0,15	0,2				
	75 a < 85	0,15	0,15	0,2	0,2			
	85 a < 95	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	
	95 a < 105	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3
	105 a < 115	0,15	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,3
	115 a < 125	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,35
	125 a < 135		0,2	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	135 a < 145		0,25	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	145 a < 155			0,25	0,3	0,35	0,35	0,4
	155 a < 165			0,3	0,3	0,35	0,35	0,4
	165 a < 175				0,35	0,35	0,4	0,4
	175 a < 180					0,35	0,4	0,4

Artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças com um peso corporal mínimo de 40 kg

Para crianças com pelo menos 40 kg de peso corporal está disponível uma caneta pré-cheia ou seringa pré-cheia de 50 mg. Para o regime posológico de 50 mg ver a secção 4.2 do RCM de Simponi 50 mg caneta pré-cheia ou seringa pré-cheia.

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 crianças que não mostrem benefício terapêutico neste período de tempo.

Não há utilização relevante de Simponi em doentes com menos de 2 anos de idade para a indicação de AIJp.

Esquecimento da dose

No caso do doente se esquecer de injetar Simponi 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

Compromisso renal e hepático

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de golimumab não foram estabelecidas em doentes com AIJp com menos de 2 anos de idade. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Simponi 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 prescrita de Simponi de acordo com as instruções de utilização detalhadas fornecidas na embalagem.

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. Deve ter-se precaução ao considerar a utilização de golimumab em doentes com uma infeção crónica ou com antecedentes de infeções recorrentes. Os doentes devem ser aconselhados sobre potenciais fatores de risco de infeção, e como evitar a exposição a estes factores, conforme apropriado.

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 de Alerta 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 antigénio 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 neoplasias malignas diferentes 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 artrite reumatoide (AR), artrite psoriática (AP) e espondilite anquilosante (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 colite ulcerosa (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 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 ADN 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 (por 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 anacina

Foram observadas infeções graves e neutropenia em estudos clínicos onde se utilizou concomitantemente anacina 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 anacina e outros antagonistas do TNF. Não é recomendada a associação de golimumab e anacina.

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 infeção e outras potenciais interações farmacológicas.

Mudança entre fármacos modificadores da evolução da doença reumatisal (DMARDs) biológicos

Deve ter-se precaução e os doentes devem continuar a ser monitorizados quando se muda de um biológico para outro, 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 (por 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 caneta 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 deve ter-se atenção particular relativamente à ocorrência de infeções. Não houve doentes com idade igual ou superior a 45 anos no estudo relativo à espondiloartrite axial não radiográfica (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

Simponi contém sorbitol (E420). Em doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, deve tomar-se em consideração o efeito aditivo de produtos administrados concomitantemente contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão na dieta de sorbitol (ou frutose) (ver secção 2).

Potencial para erros de medicação

É importante que seja administrada a dose correta, como indicado na posologia (ver secção 4.2). Recomenda-se precaução para assegurar que o doente não é sujeito a uma subdosagem ou a uma 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 anacinra 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).

Não devem ser 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 ou EA, os dados não sugerem a necessidade de ajustes posológicos tanto para golimumab como para 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 Simponi 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 Simponi vs terapia sistémica não biológica e OR 0,95 (IC 95% 0,42-2,16) para Simponi 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 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

Simponi tem efeito reduzido sobre a capacidade de andar de bicicleta, conduzir e utilizar máquinas. Contudo, podem ocorrer tonturas após a administração de Simponi (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 2. 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); 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 2
Lista de RAs em formato tabular

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 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 [histoplasmosose, coccidioidomicose, pneumocistose], infeções bacterianas, infeção micobacteriana e por protozoários atípicas), reativação de hepatite B, artrite bacteriana, bursite infecciosa
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	
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
Doenças do sangue e do sistema linfático	
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 hipotiroidismo, hipertiroidismo 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
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 com golimumab 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 de 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 (95% IC) 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 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 de 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) para placebo.

No período controlado e não-controlado dos ensaios principais com um seguimento mediano de 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 por via subcutânea 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 de 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 LSN 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 LSN foi idêntica em doentes tratados com golimumab e 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 durante 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 a 1 ano de seguimento em doentes anti-dsDNA negativos na linha de base foi 1,1%.

População pediátrica

Artrite idiopática juvenil poliarticular

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 de idade. 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

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 humano, que impedem 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 Simponi 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 diminuíram em doentes com AR e EA e os níveis de IL-8 diminuíram em doentes com AP. Estas alterações foram observadas na primeira avaliação (semana 4) após administração inicial de Simponi e mantiveram-se, de uma forma geral, até à semana 24.

Eficácia clínica

Artrite idiopática juvenil poliarticular

A segurança e eficácia de Simponi foram avaliadas num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (GO-KIDS) de descontinuidade em 173 crianças (2 a 17 anos de idade) com AIJp ativa com envolvimento de pelo menos 5 articulações e resposta inadequada ao MTX. Foram incluídas no estudo crianças com AIJ de envolvimento poliarticular (poliartrite com fator reumatoide positivo ou negativo, oligoartrite estendida, artrite psoriática juvenil ou AIJ sistémica sem sintomas sistémicos na altura). O número mediano base de articulações ativas 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 Simponi 30 mg/m² (máximo 50 mg) por via subcutânea a cada 4 semanas e MTX. As 154 crianças que atingiram resposta pediátrica *American College of Rheumatology* (ACR) Ped 30 à semana 16 entraram na Parte 2 do estudo, a fase de descontinuação aleatorizada, e receberam Simponi 30 mg/m² (máximo 50 mg) + MTX ou placebo + MTX a cada 4 semanas. Após recidiva da doença as crianças receberam Simponi 30 mg/m² (máximo 50 mg) + MTX. À semana 48, as crianças entraram na fase do estudo de extensão a longo-prazo.

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; sem febre, erupção cutânea, serosite, esplenomegalia, hepatomegalia ou linfadenopatia generalizada atribuível à AIJ; sem uveítes ativas; VSE normal (< 20 mm/hora) ou PCR normal (< 1,0 mg/dl); avaliação médica global da atividade da doença (\leq 5 mm na EVA); duração da rigidez matinal < 15 minutos.

À semana 16, todos os componentes da resposta ACR Ped demonstraram melhoria clínica significativa a partir do valor base (ver Tabela 3).

Tabela 3
Melhorias a partir do valor base nos componentes do ACR Ped à semana 16^a

	Percentagem mediana de melhoria
	Simponi 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 base = 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 respondedoras ACR Ped 30 à semana 16 e que não sofreram uma agudização 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 Simponi + MTX e 53% no grupo placebo + MTX, com $p = 0,41$).

A análise do objetivo primário em 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 Simponi + 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 Simponi + MTX e placebo + MTX, respetivamente, foram respondedores ACR Ped 30 e 40% e 28% das crianças nos grupos Simponi + MTX e placebo + MTX, respetivamente, atingiram doença sem atividade.

Artrite reumatoide em adultos

A eficácia de Simponi foi demonstrada em três estudos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo em mais de 1.500 doentes ≥ 18 anos de idade 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. Simponi ou placebo foram administrados por via subcutânea 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 foram aleatorizados para receber placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. Os doentes a receber placebo + MTX foram transferidos para Simponi 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 dos anti-TNF adalimumab, etanercept ou infliximab. Os doentes foram aleatorizados para receber placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg. Os doentes puderam continuar a terapêutica concomitante de DMARDs com MTX, sulfassalazina (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, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. Na semana 52, os doentes entraram numa extensão a longo prazo em regime aberto na qual os doentes a receber placebo + MTX que tinham pelo menos 1 articulação tumefacta ou dolorosa foram transferidos para Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi 50 mg e 100 mg, de acordo com o critério do médico.

Sinais e sintomas

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

No GO-FORWARD, dos 89 indivíduos aleatorizados para Simponi 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 Simponi, foram observadas taxas de resposta ACR 20/50/70 semelhantes 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 Simponi relativamente aos doentes que receberam placebo, independentemente da razão referida para a suspensão do tratamento prévio com um ou mais antagonistas do TNF.

Tabela 4
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	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 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 real de doentes avaliáveis para cada objetivo pode variar por ponto temporal.

* $p \leq 0,001$

NA: Não aplicável

No GO-BEFORE, a análise primária em doentes com artrite reumatoide moderada a grave (grupos combinados Simponi 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 Simponi 50 mg + MTX que atingiram uma resposta ACR foi, em geral, maior mas não significativamente diferente quando comparada com MTX em monoterapia (ver Tabela 4). 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 Simponi 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 clínicas e estatisticamente significativas nas respostas da *Disease Activity Scale* (DAS) 28 em cada período temporal pré-estabelecido, na semana 14 e semana 24 ($p \leq 0,001$). Entre os doentes que foram mantidos sob tratamento com Simponi 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 Simponi, as respostas DAS28 foram semelhantes 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi, 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 Simponi 50 mg na semana 52 são apresentados na Tabela 5.

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 Simponi 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 Simponi, os efeitos radiográficos foram semelhantes da semana 104 até à semana 256.

Tabela 5
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	Simponi 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, Simponi 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 Simponi 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 Simponi, a melhoria no HAQ DI foi semelhante da semana 104 até à semana 256.

No estudo GO-FORWARD, foram observadas melhorias clínicas e estatisticamente significativas na qualidade de vida relacionada com saúde avaliadas pela pontuação da componente física do SF-36 em doentes tratados com Simponi versus placebo na semana 24. Entre os doentes que foram mantidos sob tratamento com Simponi 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 Simponi, 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 em adultos

A segurança e eficácia do Simponi 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. Simponi ou placebo foram administrados por via subcutânea a cada 4 semanas. Os doentes foram aleatorizados para receber placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg. Os doentes que receberam placebo foram transferidos para Simponi 50 mg após a semana 24. Os doentes foram incluídos numa extensão a longo prazo em regime aberto 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 Simponi 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 Simponi 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 6 e são descritos de seguida.

Tabela 6
Resultados chave de eficácia do GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 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 real de doentes avaliáveis para cada objetivo primário pode variar por período 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 Simponi 50 mg.

As respostas foram observadas na primeira avaliação (semana 4) após administração inicial de Simponi. 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 Simponi, as respostas observadas foram semelhantes nos doentes que estavam a receber ou não concomitantemente MTX. Entre os 146 doentes aleatorizados para Simponi 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 Simponi, 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 (por ex. número de articulações tumefactas, número de articulações dolorosas, dactilite e entesite) em doentes tratados com Simponi. O tratamento com Simponi 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 Simponi 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 Simponi, 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 Simponi 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 ± SD da pontuação foi 0,27 ± 1,3 no grupo placebo em

comparação com $-0,16 \pm 1,3$ no grupo Simponi; $p = 0,011$). Dos 146 doentes que foram aleatorizados para Simponi 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 Simponi, foi semelhante a taxa de doentes que não mostrou qualquer progressão em relação aos valores iniciais da semana 104 até à semana 256.

Imunogenicidade

Nos estudos de fase III de AR, AP e EA até à semana 52, foram detetados anticorpos anti-golimumab, através do método de ensaio imunoenzimático (EIA) em 5% (105/2.062) dos doentes tratados com golimumab e, quando testados, quase todos eram neutralizantes *in vitro*. Foram observadas taxas semelhantes nas indicações reumatológicas. O tratamento concomitante com MTX resultou numa menor proporção de doentes com anticorpos anti-golimumab comparativamente aos doentes a receber golimumab sem MTX (aproximadamente 3% [41/1.235] versus 8% [64/827], respetivamente).

Na EAx não-radiográfica foram detetados anticorpos anti-golimumab em 7% (14/193) dos doentes tratados com golimumab até à semana 52 através do método EIA.

Nos estudos de fase II e III de CU até à semana 54, foram detetados através do método EIA, anticorpos anti-golimumab em 3% (26/946) dos doentes tratados com golimumab. Sessenta e oito por cento (21/31) dos doentes com anticorpos positivos apresentavam anticorpos neutralizantes *in vitro*. Tratamento concomitante com imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina e MTX) resultou numa menor proporção de doentes com anticorpos anti-golimumab do que nos doentes que receberam golimumab sem imunomoduladores (1% (4/308) versus 3% (22/638) respetivamente). Dos doentes que continuaram no estudo de extensão e que tiveram amostras avaliáveis até à semana 228, foram detetados anticorpos anti- golimumab em 4% (23/604) dos doentes em tratamento com golimumab. Oitenta e dois por cento (18/22) dos doentes com anticorpos positivos apresentavam anticorpos neutralizantes *in vitro*.

No estudo de AIJp foi utilizado um método EIA tolerante ao medicamento para deteção de anticorpos anti-golimumab. Era expectável ser detetada uma maior incidência de anticorpos anti- golimumab através do método EIA tolerante ao medicamento em comparação com o método EIA tradicional, devido à maior sensibilidade e melhoria da tolerância ao medicamento. No estudo de fase III de AIJp até à semana 48, foram detetados anticorpos anti-golimumab através do método EIA tolerante ao medicamento em 40% (69/172) das crianças tratadas com golimumab, das quais a maioria teve um título inferior a 1:1000. Foi observado um efeito nas concentrações séricas de golimumab nos títulos $> 1:100$ enquanto que um efeito na eficácia só foi observado a partir de títulos $> 1:1000$, apesar de o número de crianças com títulos $> 1:1000$ ter sido baixo ($N = 8$). Entre as crianças com resultados positivos para anticorpos anti-golimumab, 39% (25/65) tinham anticorpos neutralizantes. A maior incidência de anticorpos com o método EIA tolerante ao medicamento não teve impacto aparente nos valores do medicamento, eficácia e segurança, pois eram sobretudo títulos baixos de anticorpos, pelo que esta situação não representou um novo sinal de segurança.

A presença de anticorpos ao golimumab pode aumentar o risco de reações no local de injeção (ver secção 4.4). O baixo número de doentes apresentando positividade para anticorpos anti-golimumab limita a possibilidade de retirar conclusões relativamente à relação entre os anticorpos anti-golimumab e as avaliações de eficácia ou segurança clínicas.

Dado que as análises de imunogenicidade são específicas do produto e do ensaio, não é adequado fazer a comparação entre taxas de anticorpos deste e de outros produtos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após uma administração subcutânea única de golimumab em indivíduos saudáveis ou doentes com AR, o tempo mediano 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 IV única 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 ou 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 de AR com AR ativa não obstante o tratamento com MTX, e 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 50 mg de golimumab 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 sulfassalazina 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 sérica de golimumab 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 $0,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ 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 num intervalo de doses de 0,1 a 10,0 mg/kg, após uma dose intravenosa única. Após uma dose subcutânea única 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 num intervalo de idades entre os 2 e os 17 anos. No estudo de AIJp, as crianças que receberam golimumab 30 mg/ m² (máximo 50 mg) por via subcutânea a cada 4 semanas, tiveram concentrações no vale medianas de golimumab no estado estacionário que foram similares nos diferentes grupos etários 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 o regime posológico de golimumab 30 mg/m² a cada 4 semanas, em crianças com AIJp.

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 dos excipientes

Sorbitol (E 420)
Histidina
Cloridrato de histidina mono-hidratado
Polissorbato 80
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 caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Simponi pode ser armazenado a temperaturas até um máximo de 25°C por um período único de até 30 dias, mas não excedendo o prazo de validade original impresso na cartonagem. Deve escrever-se o novo prazo de validade na cartonagem (até 30 dias depois de retirado do frigorífico).

Após Simponi ter sido armazenado a temperatura ambiente, não deve voltar ao armazenamento em condições refrigeradas. Simponi tem de ser rejeitado se não for usado no prazo de 30 dias de armazenamento à temperatura ambiente.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Simponi 45 mg/0,45 ml solução injetável

0,45 ml de solução numa seringa pré-cheia (vidro tipo 1) com uma agulha fixa (aço inoxidável) e com uma proteção da agulha (borracha contendo látex) numa caneta pré-cheia. Cada caneta pré-cheia pode libertar 0,1 ml a 0,45 ml em incrementos de 0,05 ml.

Embalagens com 1 caneta pré-cheia.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Simponi é fornecido numa caneta pré-cheia de utilização única chamada VarioJect. Cada embalagem é fornecida com as instruções de utilização que descrevem detalhadamente a utilização da caneta. Após retirar a caneta pré-cheia do frigorífico, deve permitir que esta atinja a temperatura ambiente, esperando cerca de 30 minutos antes da injeção de Simponi. A caneta 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. Simponi não deve ser utilizado se a solução se apresentar com alteração da coloração, turva ou se contiver partículas estranhas visíveis.

Estão disponíveis na embalagem instruções detalhadas para a preparação e administração de Simponi numa caneta 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

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

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

EU/1/09/546/009 1 caneta pré-cheia

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

Data da primeira autorização: 1 de outubro de 2009

Data da última renovação: 19 de junho de 2014

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>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Simponi 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia.
Simponi 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Simponi 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Uma caneta pré-cheia de 0,5 ml contém 50 mg de golimumab*.

Simponi 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

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

* Anticorpo monoclonal IgG1κ humano produzido por uma linha celular de hibridoma murínica com a tecnologia do ADN recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Cada caneta pré-cheia contém 20,5 mg de sorbitol por dose de 50 mg.

Cada seringa pré-cheia contém 20,5 mg de sorbitol por dose de 50 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável numa caneta pré-cheia (injetável), SmartJect.

Solução injetável numa seringa pré-cheia (injetável)

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide (AR)

Simponi, 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.

Simponi, 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)

Simponi, 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)

Simponi, 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. Simponi

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)

Simponi 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)

Simponi 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)

Simponi 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 Simponi devem receber o Cartão de Alerta do Doente.

Posologia

Artrite reumatoide

Administrar 50 mg de Simponi uma vez por mês, na mesma data todos os meses. Simponi deve ser administrado em associação com metotrexato.

Artrite psoriática, espondilite anquilosante ou espondiloartrite axial não-radiográfica

Administrar 50 mg de Simponi 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 Simponi, 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 Simponi, 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 Simponi 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

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de Simponi 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 Simponi uma vez por mês, na mesma data todos os meses, para crianças com um peso corporal mínimo de 40 kg. Está disponível uma caneta pré-cheia de 45 mg/0,45 ml para administração a crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular e peso inferior a 40 kg.

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

Simponi 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 Simponi 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 infecções graves tais como sepsis e infecções 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 de Alerta 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 antigénio 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 ≤ 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 Simponi 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 Simponi 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 ADN 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, 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 caneta pré-cheia ou 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

Simponi contém sorbitol (E420). Em doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, deve tomar-se em consideração o efeito aditivo de produtos administrados concomitantemente contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão na dieta de sorbitol (ou frutose) (ver secção 2).

Potencial para erros de medicação

Simponi 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 anacinra 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 Simponi 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 Simponi vs terapia sistémica não biológica e OR 0,95 (IC 95% 0,42-2,16) para Simponi 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

Simponi tem efeito reduzido sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, podem ocorrer tonturas após a administração de Simponi (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

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 [histoplasmoses, coccidioidomicose, pneumocistose], infeções bacterianas, infeção micobacteriana e por protozoários atípicas), reativação de hepatite B, artrite bacteriana, bursite infecciosa

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	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
Doenças do sangue e do sistema linfático	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 hipotiroidismo, hipertiroidismo 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

infecções graves observadas em doentes tratados com golimumab incluíram tuberculose, infecções bacterianas incluindo sepsis e pneumonia, infecções fúngicas invasivas e outras infecções oportunistas. Algumas destas infecções foram fatais. Nas porções controladas e não controladas dos ensaios principais com um seguimento mediano até 3 anos, verificou-se uma maior incidência de infecções graves, incluindo infecções 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 infecções 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

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 Simponi 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 Simponi e mantiveram-se, de uma forma geral, até à semana 24.

Eficácia clínica

Artrite reumatoide

A eficácia de Simponi foi demonstrada em três estudos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo em mais de 1.500 doentes \geq 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 rastreamento. Os doentes tinham pelo menos 4 articulações tumefactas e 4 articulações dolorosas. Simponi 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, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. Os doentes a receber placebo + MTX foram transferidos para Simponi 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, Simponi 50 mg ou Simponi 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, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi 50 mg e 100 mg, de acordo com o critério do médico.

Sinais e Sintomas

Os resultados chave da resposta ACR para a dose Simponi 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 Simponi.

No GO-FORWARD, dos 89 indivíduos aleatorizados para Simponi 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 Simponi, 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 Simponi 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	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi, 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi, 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi, 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	Simponi 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, Simponi 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 Simponi 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 Simponi, a melhoria no HAQ DI foi semelhante da semana 104 até à semana 256.

No estudo GO-FORWARD, foram observadas melhorias clínicas e estatisticamente significativas na qualidade de vida relacionada com saúde avaliadas pela pontuação da componente física do SF-36 em doentes tratados com Simponi versus placebo na semana 24. Entre os doentes que foram mantidos sob tratamento com Simponi 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 Simponi, 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 Simponi 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. Simponi ou placebo foram administrados subcutaneamente a cada 4 semanas. Os doentes foram aleatorizados para receber placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg. Os doentes que receberam placebo foram transferidos para Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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	Simponi 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 Simponi 50 mg.

As respostas foram observadas na primeira avaliação (semana 4) após administração inicial de Simponi. 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 Simponi, as respostas observadas foram semelhantes nos

doentes que estavam a receber ou não concomitantemente MTX. Entre os 146 doentes aleatorizados para Simponi 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 Simponi, 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 Simponi. O tratamento com Simponi 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 Simponi 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 Simponi, 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 Simponi 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 Simponi; $p = 0,011$). Dos 146 doentes que foram aleatorizados para Simponi 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 Simponi, 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 Simponi 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. Simponi ou placebo foram administrados subcutaneamente a cada 4 semanas. Os doentes receberam aleatoriamente placebo, Simponi 50 mg e Simponi 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 Simponi 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 Simponi 50 mg e 100 mg, de acordo com o critério do médico.

Tabela 5
Resultados de eficácia do GO-RAISE.

	Placebo	Simponi 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 Simponi, 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 Simponi que se mantiveram até à semana 24. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com Simponi, 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 Simponi 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 Simponi, a melhoria da função física e qualidade de vida relacionada com a saúde foi semelhante da semana 24 até à semana 256.

Espandiloartrite axial não-radiográfica

GO-AHEAD

A segurança e eficácia de Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 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	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 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-Simponi 50 mg, N = 88; SOI-Placebo, N = 71; SOI-Simponi 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 Simponi vs placebo

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

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas nos sinais e sintomas da EAx não-radiográfica ativa grave em doentes tratados com Simponi 50 mg em comparação com placebo à semana 16 (Tabela 6). Foram observadas melhorias na primeira avaliação (semana 4) após a administração inicial de Simponi. A pontuação SPARCC como medida pelo RMN mostrou reduções estatisticamente significativas na inflamação das articulações sacroilíacas à semana 16 em doentes tratados com Simponi 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 Simponi 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 Simponi 50 mg em comparação com doentes tratados com placebo (p < 0,0001). Os doentes tratados com Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi (regime de tratamento completo, N = 63), tratamento a cada 2 meses com Simponi (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 Simponi 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 Simponi (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.

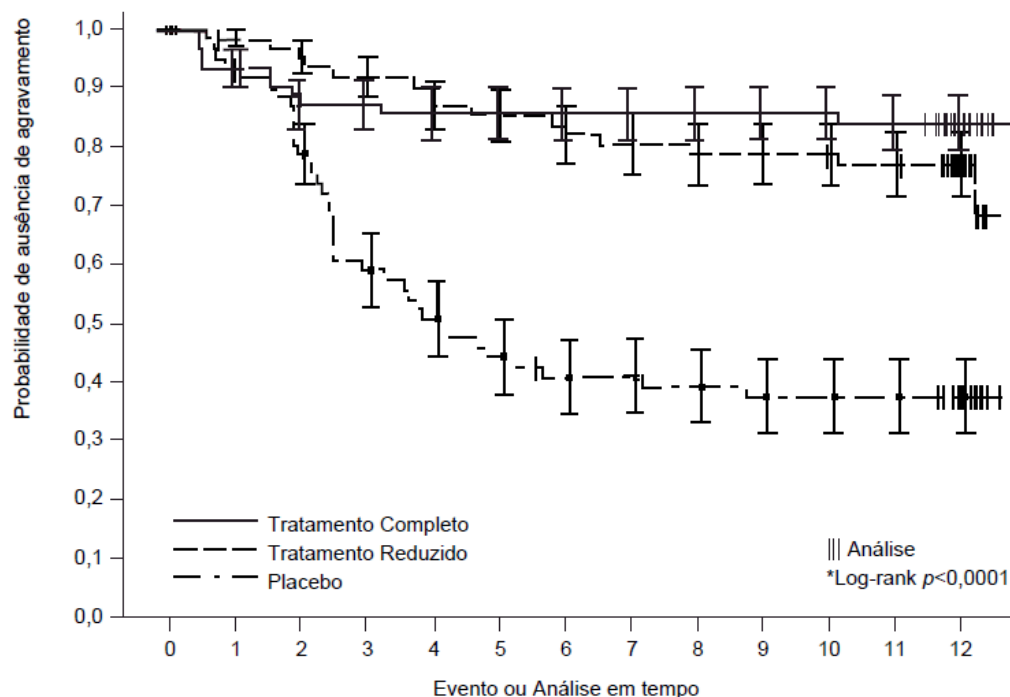
^a Definido como pontuação absoluta ASDAS $\geq 2,1$ em duas visitas consecutivas ou agravamento pós-descontinuação de $\geq 1,1$ relativamente ao Mês 10 (Visita 23).

^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 Simponi 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 Simponi, 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



Participantes em risco	(meses)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
GLM mensal	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM bimestral	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	10

*Objetivo não ajustado à multiplicidade. Nível CRP estratificado (>6mg/l ou ≤ 6mg/l). O agravamento foi definido como uma pontuação absoluta ASDAS ≥ 2,1 em duas visitas consecutivas ou agravamento pós-descontinuação de ≥ 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 Simponi nos 3 primeiros meses de tratamento, embora poucos doentes (71,7%) tenham conseguido mantê-la durante os 3 meses.

Colite ulcerosa

A eficácia de Simponi 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 Simponi SC na semana 0 e 200 mg na semana 2, 200 mg Simponi 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 Simponi 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 Simponi. Os doentes foram aleatorizados para receber Simponi 50 mg, Simponi 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 Simponi 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

PURSUIT-Indução			
	Placebo N = 251	Simponi 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	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 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 Simponi.

^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 Simponi 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 Simponi 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, Simponi 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 Simponi, 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 Simponi no início do estudo de extensão (semana 56) mantiveram o tratamento até ao fim do estudo (última administração de golimumab à semana 212).

Imunogenicidade

Nos estudos de Fase III de AR, AP e EA até à semana 52, foram detetados anticorpos anti-golimumab, através do método de ensaio imunoenzimático (EIA) em 5% (105/2.062) dos doentes tratados com golimumab e, quando testados, quase todos eram neutralizantes *in vitro*. Foram observadas taxas semelhantes nas indicações reumatológicas. O tratamento concomitante com MTX resultou numa menor proporção de doentes com anticorpos anti-golimumab comparativamente aos doentes a receber golimumab sem MTX (aproximadamente 3% [41/1.235] versus 8% [64/827], respetivamente).

Na EAx não-radiográfica foram detetados anticorpos anti-golimumab em 7% (14/193) dos doentes tratados com golimumab até à semana 52 através do método EIA.

Nos estudos de Fase II e III de CU até à semana 54, foram detetados através do método EIA, anticorpos anti-golimumab em 3% (26/946) dos doentes tratados com golimumab. Sessenta e oito por cento (21/31) dos doentes com anticorpos positivos apresentavam anticorpos neutralizantes *in vitro*. Tratamento concomitante com imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina e MTX) resultou numa menor proporção de doentes com anticorpos anti-golimumab comparativamente aos doentes que receberam golimumab sem imunomoduladores (1% (4/308) versus 3% (22/638) respetivamente). Dos doentes que continuaram no estudo de extensão e que tiveram amostras avaliáveis até à semana 228, foram detetados anticorpos anti-golimumab em 4% (23/604) dos doentes em tratamento com golimumab. Oitenta e dois por cento (18/22) dos doentes com anticorpos positivos apresentavam anticorpos neutralizantes *in vitro*.

No estudo de AIJp foi utilizado um método EIA tolerante ao fármaco para deteção de anticorpos anti-golimumab. Era expectável ser detetada uma maior incidência de anticorpos anti-golimumab através do método EIA tolerante ao fármaco comparativamente ao método EIA tradicional, devido à maior sensibilidade e melhoria da tolerância ao fármaco. No estudo de fase III de AIJp até à semana 48, foram detetados anticorpos anti-golimumab através do método EIA tolerante ao fármaco em 40% (69/172) das crianças tratadas com golimumab, dos quais a maioria teve um título inferior a 1:1000. Foi observado um efeito nas concentrações séricas de golimumab nos títulos $> 1:100$ enquanto que um efeito na eficácia só foi observado a partir de títulos $> 1:1000$, apesar de o número de crianças com títulos $> 1:1000$ ter sido baixo (N = 8). Entre as crianças com resultados positivos para anticorpos anti-golimumab, 39% (25/65) tinham anticorpos neutralizantes. A maior incidência de anticorpos com o método EIA tolerante ao fármaco não teve impacto aparente nos níveis de fármaco, eficácia e segurança, pois eram sobretudo títulos baixos de anticorpos, pelo que esta situação não representou um novo sinal de segurança.

A presença de anticorpos anti-golimumab pode aumentar o risco de reações no local de injeção (ver secção 4.4). O pequeno número de doentes com positividade para anticorpos anti-golimumab limita a

possibilidade de retirar conclusões relativamente à relação entre os anticorpos anti- golimumab e as avaliações de eficácia ou segurança clínicas.

Dado que as análises de imunogenicidade são específicas do produto e do ensaio, não é adequado fazer a comparação entre taxas de anticorpos deste e de outros produtos.

População pediátrica

Artrite idiopática juvenil poliarticular

A segurança e eficácia de Simponi 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 Simponi 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 Simponi 30 mg/m² (máximo 50 mg) + MTX ou placebo + MTX a cada 4 semanas. Após recidiva da doença as crianças receberam Simponi 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
	Simponi 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 Simponi + 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 Simponi + 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 Simponi + MTX e placebo + MTX, respetivamente, atingiram resposta ACR Ped 30, e 40% e 28% das crianças nos grupos Simponi + MTX e placebo + MTX, respetivamente, atingiram doença sem atividade.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Simponi 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 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

Sorbitol (E 420)
Histidina
Cloridrato de histidina mono-hidratado
Polissorbato 80
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 caneta pré-cheia ou seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior, para proteger da luz. Simponi pode ser armazenado a temperaturas até um máximo de 25°C por um período único de até 30 dias, mas não excedendo o prazo de validade original impresso na cartonagem. Deve escrever-se o novo prazo de validade na cartonagem (até 30 dias depois de retirado do frigorífico).

Após Simponi ter sido armazenado a temperatura ambiente, não deve voltar ao armazenamento em condições refrigeradas. Simponi tem de ser rejeitado se não for usado no prazo de 30 dias de armazenamento à temperatura ambiente.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Simponi 50 mg solução injetável em caneta 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) em caneta pré-cheia. Simponi está disponível em embalagens com 1 caneta pré-cheia e em embalagens múltiplas com 3 (3 embalagens de 1) canetas pré-cheias.

Simponi 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). Simponi está disponível em embalagens com 1 seringa pré-cheia e embalagens múltiplas com 3 (3 embalagens de 1) seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Simponi é fornecido numa caneta pré-cheia de utilização única chamada SmartJect ou como uma seringa pré-cheia de utilização única. Cada embalagem é fornecida com as instruções de utilização que descrevem detalhadamente a utilização da caneta ou da seringa. Após retirar a caneta pré-cheia ou seringa pré-cheia do frigorífico, deve permitir que esta atinja a temperatura ambiente, esperando cerca de 30 minutos antes da injeção de Simponi. A caneta ou 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. Simponi 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 Simponi numa caneta pré-cheia ou 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

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

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

EU/1/09/546/001 1 caneta pré-cheia
EU/1/09/546/002 3 canetas pré-cheias

EU/1/09/546/003 1 seringa pré-cheia
EU/1/09/546/004 3 seringas pré-cheias

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

Data da primeira autorização: 1 de outubro de 2009
Data da última renovação: 19 de junho de 2014

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>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Simponi 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia.
Simponi 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Simponi 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia.
Cada caneta pré-cheia de 1 ml contém 100 mg de golimumab*.

Simponi 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia.
Cada seringa pré-cheia de 1 ml contém 100 mg de golimumab*.

* Anticorpo monoclonal IgG1 κ humano produzido por uma linha celular de hibridoma murínica com a tecnologia do ADN recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Cada caneta pré-cheia contém 41 mg de sorbitol por dose de 100 mg.
Cada seringa pré-cheia contém 41 mg de sorbitol por dose de 100 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável numa caneta pré-cheia (injetável), SmartJect.

Solução injetável numa seringa pré-cheia (injetável)

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide (AR)

Simponi, 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.

Simponi, 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 Simponi 50 mg.

Artrite psoriática (AP)

Simponi, 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. Simponi 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)

Simponi 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)

Simponi 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)

Simponi 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 Simponi devem receber o Cartão de Alerta do Doente.

Posologia

Artrite reumatoide

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

Simponi deve ser administrado em associação com metotrexato.

Artrite psoriática, espondilite anquilosante ou espondiloartrite axial não-radiográfica

Administrar 50 mg de Simponi 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 Simponi, 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 Simponi, 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 Simponi 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

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

População pediátrica

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

Modo de administração

Simponi 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 Simponi 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 de Alerta 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 antigénio 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 Simponi 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 Simponi 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-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 ADN 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, 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 caneta pré-cheia ou 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

Simponi contém sorbitol (E420). Em doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, deve tomar-se em consideração o efeito aditivo de produtos administrados concomitantemente contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão na dieta de sorbitol (ou frutose) (ver secção 2).

Potencial para erros de medicação

Simponi 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 Simponi 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 Simponi vs terapia sistémica não biológica e OR 0,95 (IC 95% 0,42-2,16) para Simponi 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

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Durante o período controlado dos Ensaio 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

Infeções e infestações	Muito frequentes:	Infeção do trato respiratório superior (nasofaringite, faringite, laringite e rinite)
	Frequentes:	Infeções bacterianas (tal como celulite), infecção 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	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
Doenças do sangue e do sistema linfático	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 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

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 Simponi 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 Simponi e mantiveram-se, de uma forma geral, até à semana 24.

Eficácia clínica

Artrite reumatoide

A eficácia de Simponi foi demonstrada em três estudos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo em mais de 1.500 doentes \geq 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. Simponi 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, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 100 mg + placebo. Os doentes a receber placebo + MTX foram transferidos para Simponi 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, Simponi 50 mg ou Simponi 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, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX ou Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi 50 mg e 100 mg, de acordo com o critério do médico.

Sinais e Sintomas

Os resultados chave da resposta ACR para a dose Simponi 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 Simponi.

No GO-FORWARD, dos 89 indivíduos aleatorizados para Simponi 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 Simponi, 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 Simponi 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	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi, 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi, 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi, 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	Simponi 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, Simponi 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 Simponi 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 Simponi, 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 Simponi versus placebo na semana 24. Entre os doentes que foram mantidos sob tratamento com Simponi 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 Simponi, 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 Simponi 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. Simponi ou placebo foram administrados subcutaneamente a cada 4 semanas. Os doentes foram aleatorizados para receber placebo, Simponi 50 mg ou Simponi 100 mg. Os doentes que receberam placebo foram transferidos para Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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	Simponi 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 Simponi 50 mg.

As respostas foram observadas na primeira avaliação (semana 4) após administração inicial de Simponi. 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 Simponi, as respostas observadas foram semelhantes nos doentes que estavam a receber ou não concomitantemente MTX. Entre os 146 doentes aleatorizados para Simponi 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 Simponi, 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 Simponi. O tratamento com Simponi 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 Simponi 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 Simponi, 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 Simponi 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 ± SD da pontuação foi 0,27 ± 1,3 no grupo placebo em

comparação com $-0,16 \pm 1,3$ no grupo Simponi; $p = 0,011$). Dos 146 doentes que foram aleatorizados para Simponi 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 Simponi, 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 Simponi 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. Simponi ou placebo foram administrados subcutaneamente a cada 4 semanas. Os doentes receberam aleatoriamente placebo, Simponi 50 mg e Simponi 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 Simponi 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 Simponi 50 mg e 100 mg, de acordo com o critério do médico.

Tabela 5
Resultados de eficácia do GO-RAISE.

	Placebo	Simponi 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 Simponi, 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 Simponi que se mantiveram até à semana 24. Entre os doentes que se mantiveram no estudo e tratados com Simponi, 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 antígeno HLA-B27 ou dos níveis de PCR na avaliação inicial avaliados pelas respostas ASAS 20 na semana 14.

O tratamento com Simponi 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 Simponi, 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 Simponi 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 \geq 4 e Escala Visual Analógica (EVA) para lombalgia total \geq 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 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	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 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-Simponi 50 mg, N = 88; SOI-Placebo, N = 71; SOI-Simponi 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 Simponi vs placebo
- * p < 0,05 para comparações de Simponi vs placebo

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas nos sinais e sintomas da EAx não-radiográfica ativa grave em doentes tratados com Simponi 50 mg em comparação com placebo à semana 16 (Tabela 6). Foram observadas melhorias na primeira avaliação (semana 4) após a administração inicial de Simponi. A pontuação SPARCC como medida pelo RMN mostrou reduções estatisticamente significativas na inflamação das articulações sacroilíacas à semana 16 em doentes tratados com Simponi 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 Simponi 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 Simponi 50 mg em comparação com doentes tratados com placebo (p < 0,0001). Os doentes tratados com Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi (regime de tratamento completo, N = 63), tratamento a cada 2 meses com Simponi (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 Simponi 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 Simponi (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).

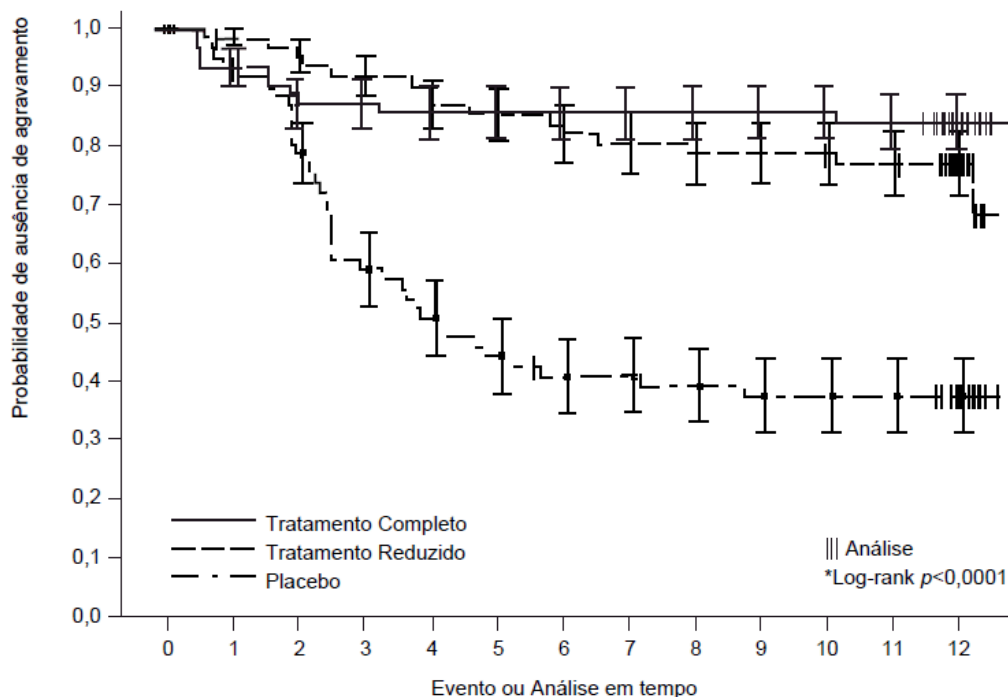
^b Taxa de erro Tipo I sobre as comparações de múltiplos tratamentos (GLM SC mensal vs Placebo e GLM SC bimestral vs Placebo) foi controlada utilizando um procedimento sequencial de teste (step-down). Derivado do método Miettinen e Nurminen estratificado com nível PCR (> 6 mg/l ou ≤ 6 mg/l) como factor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



Participantes em risco	(meses)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
GLM mensal	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM bimestral	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	10

*Objetivo não ajustado à multiplicidade. Nível CRP estratificado (>6 mg/l ou ≤ 6 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 Simponi nos 3 primeiros meses de tratamento, embora poucos doentes (71,7%) tenham conseguido mantê-la durante os 3 meses.

Colite ulcerosa

A eficácia de Simponi 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 Simponi SC na semana 0 e 200 mg na semana 2, 200 mg Simponi 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 Simponi 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 Simponi. Os doentes foram aleatorizados para receber Simponi 50 mg, Simponi 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 Simponi 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

PURSUIT-Indução			
	Placebo N = 251	Simponi 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	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 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 Simponi.
- ^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 Simponi 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 Simponi 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, Simponi 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 Simponi, 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 Simponi no início do estudo de extensão (semana 56) mantiveram o tratamento até ao fim do estudo (última administração de golimumab à semana 212).

Imunogenicidade

Nos estudos de Fase III de AR, AP e EA à semana 52, foram detetados anticorpos anti-golimumab em 5% (105/2.062) dos doentes tratados com golimumab e, quando testados, quase todos eram neutralizantes *in vitro*. Foram observadas taxas semelhantes nas indicações reumatológicas. O tratamento concomitante com MTX resultou numa menor proporção de doentes com anticorpos anti-golimumab comparativamente aos doentes a receber golimumab sem MTX (aproximadamente 3% [41/1.235] versus 8% [64/827], respetivamente).

Na EAx não-radiográfica foram detetados anticorpos anti-golimumab em 7% (14/193) dos doentes tratados com golimumab até à semana 52.

Nos estudos de Fase II e III de CU até à semana 54, foram detetados anticorpos anti-golimumab em 3% (26/946) dos doentes tratados com golimumab. Sessenta e oito por cento (21/31) dos doentes com anticorpos positivos apresentavam anticorpos neutralizantes *in vitro*. Tratamento concomitante com

imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina e MTX) resultou numa menor proporção de doentes com anticorpos anti-golimumab do que nos doentes que receberam golimumab sem imunomoduladores (1% (4/308) versus 3% (22/638) respetivamente). Dos doentes que continuaram no estudo de extensão e que tiveram amostras avaliáveis até à semana 228, foram detetados anticorpos anti-golimumab em 4% (23/604) dos doentes em tratamento com golimumab. Oitenta e dois por cento (18/22) dos doentes com anticorpos positivos apresentavam anticorpos neutralizantes *in vitro*.

A presença de anticorpos ao golimumab pode aumentar o risco de reações no local de injeção (ver secção 4.4). O pequeno número de doentes apresentando positividade para anticorpos anti-golimumab limita a possibilidade de retirar conclusões relativamente à relação entre os anticorpos anti-golimumab e as avaliações de eficácia ou segurança clínicas.

Dado que as análises de imunogenicidade são específicas do produto e do ensaio, não é adequado fazer a comparação entre taxas de anticorpos deste e de outros produtos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Simponi 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 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 concentrações 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).

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

Sorbitol (E 420)

Histidina

Cloridrato de histidina mono-hidratado

Polissorbato 80

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 caneta pré-cheia ou seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior, para proteger da luz. Simponi pode ser armazenado a temperaturas até um máximo de 25°C por um período único de até 30 dias, mas não excedendo o prazo de validade original impresso na cartonagem. Deve escrever-se o novo prazo de validade na cartonagem (até 30 dias depois de retirado do frigorífico).

Após Simponi ter sido armazenado a temperatura ambiente, não deve voltar ao armazenamento em condições refrigeradas. Simponi tem de ser rejeitado se não for usado no prazo de 30 dias de armazenamento à temperatura ambiente.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Simponi 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia

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) em caneta pré-cheia. Simponi está disponível em embalagens com 1 caneta pré-cheia e em embalagens múltiplas com 3 (3 embalagens de 1) canetas pré-cheias.

Simponi 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia.

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). Simponi está disponível em embalagens com 1 seringa pré-cheia e embalagens múltiplas com 3 (3 embalagens de 1) seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Simponi é fornecido numa caneta pré-cheia de utilização única chamada SmartJect ou como uma seringa pré-cheia de utilização única. Cada embalagem é fornecida com as instruções de utilização que descrevem detalhadamente a utilização da caneta ou da seringa. Após retirar a caneta pré-cheia ou 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 Simponi. A caneta ou 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. Simponi 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 Simponi numa caneta pré-cheia ou 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

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

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

EU/1/09/546/005 1 caneta pré-cheia
EU/1/09/546/006 3 canetas pré-cheias

EU/1/09/546/007 1 seringa pré-cheia
EU/1/09/546/008 3 seringas pré-cheias

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

Data da primeira autorização: 1 de outubro de 2009
Data da última renovação: 19 de junho de 2014

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

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Países Baixos

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irlanda

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

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Países Baixos

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 de Alerta 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 de Alerta do Doente deverá conter as seguintes mensagens chave:

- Um alerta para os doentes mostrarem o Cartão de Alerta 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 Simponi.
- 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 Simponi 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 prescriptor.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DA CANETA PRÉ-CHEIA PARA USO PEDIÁTRICO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Simponi 45 mg/0,45 ml solução injetável em caneta pré-cheia
golimumab
Para doentes pediátricos < 40 kg

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

Uma caneta pré-cheia de 0,45 ml contém 45 mg de golimumab
1 ml contém 100 mg de golimumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sorbitol (E420), histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia (VarioJect)
1 caneta pré-cheia

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.
Permita que a caneta esteja à temperatura ambiente, fora da caixa, durante 30 minutos antes da utilização.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
EXP, se armazenado a temperatura ambiente _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

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

Pode ser armazenado à temperatura ambiente (até 25°C) por um período único de até 30 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**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Países Baixos

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

EU/1/06/546/009

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

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

simponi 45 mg/0,45 ml

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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

INTERIOR DA CARTONAGEM

Antes de utilizar Simponi:

- Consultar o folheto informativo
- Não agitar o produto
- Verificar o prazo de validade e o selo de segurança
- Aguardar 30 minutos para que o produto atinja a temperatura ambiente

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

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA PARA USO PEDIÁTRICO

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

Simponi 45 mg/0,45 ml injetável
golimumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,45 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Simponi 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia
golimumab

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

Uma caneta pré-cheia de 0,5 ml contém 50 mg de golimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sorbitol (E420), histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia (SmartJect)
1 caneta pré-cheia

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.
Permita que a caneta esteja à temperatura ambiente, fora da caixa, durante 30 minutos antes da utilização.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
VAL, se armazenado a temperatura ambiente _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

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

Pode ser armazenado à temperatura ambiente (até 25°C) por um período único de até 30 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**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Países Baixos

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

EU/1/09/546/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

simponi 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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE 1 CANETA PRÉ-CHEIA COMO EMBALAGEM INTERMEDIÁRIA/ COMPONENTE DE UMA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Simponi 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia
golimumab

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

Uma caneta pré-cheia de 0,5 ml contém 50 mg de golimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sorbitol (E420), histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia (SmartJect)
1 caneta pré-cheia
Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

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.
Permita que a caneta esteja à temperatura ambiente, fora da caixa, durante 30 minutos antes da utilização.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
VAL, se armazenado a temperatura ambiente _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

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

Pode ser armazenado à temperatura ambiente (até 25°C) por um período único de até 30 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**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Países Baixos

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

EU/1/09/546/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

simponi 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA A EMBALAGEM MÚLTIPLA COMPREENDIDA POR 3 EMBALAGENS (INCLUINDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Simponi 50 mg
solução injetável em caneta pré-cheia
golimumab

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

Uma caneta pré-cheia de 0,5 ml contém 50 mg de golimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sorbitol (E420), histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia (SmartJect)
Embalagem múltipla: 3 (3 embalagens de 1) canetas 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.
Permita que a caneta esteja à temperatura ambiente, fora da caixa, durante 30 minutos antes da utilização.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz

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

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

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

EU/1/09/546/002 (3 embalagens, cada uma contendo 1 caneta pré-cheia)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

simponi 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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

INTERIOR DA CARTONAGEM

Antes de utilizar Simponi:

- Consultar o folheto informativo
- Não agitar o produto
- Verificar o prazo de validade e o selo de segurança
- Aguardar 30 minutos para que o produto atinja a temperatura ambiente

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

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

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

Simponi 50 mg solução injetável
golimumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Simponi 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia
golimumab

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sorbitol (E420), histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia
1 seringa pré-cheia

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.
Permita que a seringa esteja à temperatura ambiente, fora da caixa, durante 30 minutos antes da utilização.

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 de até 30 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**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Países Baixos

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

EU/1/09/546/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

simponi 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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CARTONAGEM DE 1 SERINGA PRÉ-CHEIA COMO EMBALAGEM INTERMEDIÁRIA/
COMPONENTE DE UMA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Simponi 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia
golimumab

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sorbitol (E420), histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia
1 seringa pré-cheia
Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

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.
Permita que a seringa esteja à temperatura ambiente, fora da caixa, durante 30 minutos antes da utilização.

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 na embalagem exterior para proteger da luz

Pode ser armazenado à temperatura ambiente (até 25°C) por um período único de até 30 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**

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

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

EU/1/09/546/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

simponi 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA A EMBALAGEM MÚLTIPLA CONTENDO 3 EMBALAGENS (INCLUINDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Simponi 50 mg
solução injetável em seringa pré-cheia
golimumab

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sorbitol (E420), histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia
Embalagem múltipla: 3 (3 embalagens de 1) 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.
Permita que a seringa esteja à temperatura ambiente, fora da caixa, durante 30 minutos antes da utilização.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz

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

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

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

EU/1/09/546/004 (3 embalagens, cada uma contendo 1 seringa pré-cheia)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

simponi 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 A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR

INTERIOR DA CARTONAGEM

Antes de utilizar Simponi:

- Consultar o folheto informativo
- Não agitar o produto
- Verificar o prazo de validade e o selo de segurança
- Aguardar 30 minutos para que o produto atinja a temperatura ambiente

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

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

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

Simponi 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

0,5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Simponi 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia
golimumab

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sorbitol (E420), histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia (SmartJect)
1 caneta pré-cheia

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.
Permita que a caneta esteja à temperatura ambiente, fora da caixa, durante 30 minutos antes da utilização.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
VAL, se armazenado a temperatura ambiente _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

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

Pode ser armazenado à temperatura ambiente (até 25°C) por um período único de até 30 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**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Países Baixos

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

EU/1/09/546/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

simponi 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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE 1 CANETA PRÉ-CHEIA COMO EMBALAGEM INTERMEDIÁRIA/ COMPONENTE DE UMA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Simponi 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia
golimumab

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sorbitol (E420), histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia (SmartJect)
1 caneta pré-cheia
Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

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.
Permita que a caneta esteja à temperatura ambiente, fora da caixa, durante 30 minutos antes da utilização.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
VAL, se armazenado a temperatura ambiente _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

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

Pode ser armazenado à temperatura ambiente (até 25°C) por um período único de até 30 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**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Países Baixos

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

EU/1/09/546/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

simponi 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA A EMBALAGEM MÚLTIPLA COMPREENDIDA POR 3 EMBALAGENS (INCLUINDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Simponi 100 mg
solução injetável em caneta pré-cheia
golimumab

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sorbitol (E420), histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia (SmartJect)
Embalagem múltipla: 3 (3 embalagens de 1) canetas 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.
Permita que a caneta esteja à temperatura ambiente, fora da caixa, durante 30 minutos antes da utilização.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz

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**

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

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

EU/1/09/546/006 (3 embalagens, cada uma contendo 1 caneta pré-cheia)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

simponi 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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

INTERIOR DA CARTONAGEM

Antes de utilizar Simponi:

- Consultar o folheto informativo
- Não agitar o produto
- Verificar o prazo de validade e o selo de segurança
- Aguardar 30 minutos para que o produto atinja a temperatura ambiente

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

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

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

Simponi 100 mg solução injetável
golimumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

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

Simponi 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

Excipientes: sorbitol (E420), histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia
1 seringa pré-cheia

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.
Permita que a seringa esteja à temperatura ambiente, fora da caixa, durante 30 minutos antes da utilização.

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 de até 30 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**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Países Baixos

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

EU/1/09/546/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

simponi 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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE 1 SERINGA PRÉ-CHEIA COMO EMBALAGEM INTERMEDIÁRIA/ COMPONENTE DE UMA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Simponi 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

Excipientes: sorbitol (E420), histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia
1 seringa pré-cheia
Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

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.
Permita que a seringa esteja à temperatura ambiente, fora da caixa, durante 30 minutos antes da utilização.

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 na embalagem exterior para proteger da luz

Pode ser armazenado à temperatura ambiente (até 25°C) por um período único de até 30 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**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Países Baixos

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

EU/1/09/546/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

simponi 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM PARA A EMBALAGEM MÚLTIPLA CONTENDO 3 EMBALAGENS (INCLUINDO BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Simponi 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

Excipientes: sorbitol (E420), histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia
Embalagem múltipla: 3 (3 embalagens de 1) 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.
Permita que a seringa esteja à temperatura ambiente, fora da caixa, durante 30 minutos antes da utilização.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz

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**

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

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

EU/1/09/546/008 (3 embalagens, cada uma contendo 1 seringa pré-cheia)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

simponi 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 A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR

INTERIOR DA CARTONAGEM

Antes de utilizar Simponi:

- Consultar o folheto informativo
- Não agitar o produto
- Verificar o prazo de validade e o selo de segurança
- Aguardar 30 minutos para que o produto atinja a temperatura ambiente

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

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

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

Simponi 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

1 ml

6. OUTRAS

Cartão de Alerta do Doente de Simponi

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

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

1. Infecções

Quando estiver a ser tratado com Simponi, 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 Simponi:

- Informe o seu médico se tiver uma infeção. Não pode ser tratado com Simponi 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 Simponi:

- 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 Simponi 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 Simponi durante a gravidez.

3. Datas do tratamento com Simponi

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 Simponi, uma vez que podem ocorrer efeitos indesejáveis muito tempo após a última dose de Simponi.
- Leia atentamente o folheto informativo de Simponi antes de utilizar este medicamento.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Simponi 45 mg/0,45 ml solução injetável em caneta pré-cheia

Para doentes pediátricos abaixo dos 40 kg
golimumab

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 de Alerta do Doente, que contém informação de segurança importante que necessita de conhecer antes de iniciar e durante o tratamento com Simponi.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Simponi e para que é utilizado

Simponi contém a substância ativa chamada golimumab.

Simponi pertence a um grupo de medicamentos chamados “antagonistas do TNF”. É utilizado **em crianças** com 2 ou mais anos de idade para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular.

Simponi bloqueia a ação de uma proteína chamada “fator de necrose tumoral alfa” (TNF- α). Esta proteína está envolvida em processos inflamatórios do organismo e o seu bloqueio pode diminuir a inflamação no seu corpo.

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 estes medicamentos, receberá Simponi em combinação com metotrexato para tratar a doença.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Simponi

Não utilize Simponi

- Se tem alergia (hipersensibilidade) 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 Simponi.

Advertências e precauções

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

Infeções

Informe imediatamente o seu médico se já teve ou tiver sintomas de infeção durante ou após o tratamento com Simponi. 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 Simponi.
- 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 Simponi. Os sintomas de TB incluem tosse persistente, perda de peso, cansaço, febre ou suores noturnos.

- Foram notificados casos de TB em doentes tratados com Simponi, 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 de Alerta do Doente.
- É muito importante que informe o seu médico se já tiver tido TB ou se esteve em contacto próximo 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 Simponi.

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 Simponi.
- 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 Simponi, 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 histoplasmose, 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 Simponi.

- Ao utilizar Simponi 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 Simponi.

- 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 Simponi. 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 Simponi. Alguns destes casos foram fatais.
- Se tiver insuficiência cardíaca ligeira e estiver a ser tratado com Simponi, 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 formigueiro em qualquer parte do seu corpo. O seu médico decidirá se deve receber Simponi.

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 Simponi e mostre-lhe o seu Cartão de Alerta 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 nódoas negras 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 Simponi.

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 Simponi.
- Algumas vacinas podem causar infeções. Se recebeu Simponi 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 Simponi para que eles possam decidir quando o seu bebé deve receber qualquer vacina.

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

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 Simponi. 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 Simponi.

Crianças

Simponi 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 Simponi

- 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 idiopática juvenil poliarticular.
- Não deve utilizar Simponi com medicamentos que contêm a substância ativa anacina 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 Simponi.

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 Simponi.

Gravidez e aleitamento

Fale com o seu médico antes de utilizar Simponi se:

- Estiver grávida ou planejar ficar grávida durante o tratamento com Simponi. Há informação limitada sobre os efeitos deste medicamento em mulheres grávidas. Se estiver a ser tratada com Simponi, tem de evitar ficar grávida utilizando um método contraceutivo adequado durante o seu tratamento e durante, pelo menos, 6 meses após a última administração de Simponi. Simponi só deve ser administrado durante a gravidez se for claramente necessário para si.
- Antes de amamentar, o seu último tratamento com Simponi deve ter ocorrido há, pelo menos, 6 meses. Deve parar de amamentar se estiver a ser tratada com Simponi.
- Se recebeu Simponi 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 Simponi antes de o 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

Simponi tem influência reduzida na sua capacidade de andar de bicicleta, conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas. No entanto, podem ocorrer tonturas depois de utilizar Simponi. Se isto acontecer, não ande de bicicleta, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Simponi contém látex e sorbitol.

Sensibilidade ao látex

Uma parte da caneta 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 Simponi se for ou o seu cuidador for alérgico ao látex.

Intolerância ao sorbitol

Este medicamento contém 18,45 mg de sorbitol (E420) em cada caneta pré-cheia. Cada 0,05 ml do medicamento contém 2,05 mg de sorbitol (E420).

3. Como utilizar Simponi

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 Simponi a administrar

Artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças com 2 ou mais anos de idade:

- Crianças com peso inferior a 40 kg:
A dose recomendada de Simponi para crianças com peso inferior a 40 kg depende do seu peso e altura. O seu médico indicará a dose correta a utilizar. A dose deve ser administrada uma vez por mês, na mesma data de cada mês.
- Crianças com pelo menos 40 kg de peso:
Para crianças com peso corporal de pelo menos 40 kg, está disponível uma caneta pré-cheia ou uma seringa pré-cheia de dose fixa de 50 mg. Para a dose de 50 mg, ver secção 3 “Como utilizar Simponi” do folheto informativo de Simponi 50 mg caneta pré-cheia ou seringa pré-cheia.
- Fale com o seu médico antes de tomar a quarta dose. O médico irá decidir se deve continuar o tratamento com Simponi.

Como é administrado Simponi

- Simponi é administrado através de injeção dada por baixo da pele (subcutânea).
- Inicialmente, poderá ser o seu médico ou enfermeiro a administrar Simponi. No entanto, poderá decidir com o seu médico se pode administrar Simponi a si próprio ou ao seu filho. Neste caso irá ter treino sobre como injetar Simponi.

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 Simponi do que deveria

Se utilizou ou lhe administraram Simponi 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 Simponi

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

Não administre 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 lembrar e mantenha o seu esquema original.
- Se se atrasar mais de 2 semanas, administre a dose esquecida logo que se lembrar 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 Simponi

Se estiver a considerar parar o tratamento com Simponi, 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. 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 de Simponi:

- **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 Simponi.
- **infecções graves (incluindo TB, infeções bacterianas incluindo infeções graves do sangue e pneumonia, infeções graves causadas por fungos ou outras infeções oportunistas) (frequentes).** Sintomas de uma infeção 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, nódoas negras 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, infeções frequentes, nódoas negras 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 Simponi:

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

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

Efeitos indesejáveis frequentes (podem 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 formiguento
- 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
- Sentir-se enjoado (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 podem provocar febre
- Dor e úlceras na boca
- Reações no local de injeção (incluindo vermelhidão, rigidez, dor, nódos negras, comichão, formiguento 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 (podem 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 (podem 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:

- 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 Simponi

- 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 “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.
- Manter a caneta 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 30 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 Simponi

A substância ativa é o golimumab. Uma caneta pré-cheia de 0,45 ml contém 45 mg de golimumab. 1 ml contém 100 mg de golimumab.

Os outros componentes são o sorbitol (E420), histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Para mais informação sobre o sorbitol (E420), ver a secção 2.

Qual o aspeto de Simponi e o conteúdo da embalagem

Simponi é fornecido como solução injetável numa caneta pré-cheia de utilização única, VarioJect. Simponi está disponível em embalagens com 1 caneta pré-cheia.

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 Simponi se a solução se apresentar descolorada, enevoada ou se tiver partículas estranhas visíveis.

Titular de Autorização de Introdução no Mercado e fabricante

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +35312998700

medinfoNI@msd.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

Instruções de utilização
Simponi 45 mg/0,45 ml
Solução injetável em caneta pré-cheia, VarioJect
Para uso pediátrico

UTILIZAÇÃO ÚNICA



Saiba a sua dose

Utilize o espaço acima para registrar a sua dose prescrita.
Confirme com o seu médico se não tem a certeza da sua dose.

Importante

Se o seu médico decidir que você ou um cuidador podem administrar as suas injeções de Simponi em casa, deve receber treino sobre a forma correta de preparar e injetar Simponi.

Por favor leia estas Instruções de utilização antes de utilizar a caneta pré-cheia de Simponi e de cada vez que receber uma nova caneta pré-cheia. Pode haver informação nova.

Por favor leia também atentamente o “Folheto informativo: Informação para o utilizador” antes de iniciar a sua injeção. Este guia de instruções não substitui falar com o seu médico sobre a sua condição médica ou sobre o seu tratamento.

Se não teve treino ou se tem alguma questão, por favor fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.



Informação sobre conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Pode ser armazenado à temperatura ambiente (até 25°C) por um período único de até 30 dias, mas não excedendo o prazo de validade original. Escreva o novo prazo de validade na parte de trás da cartonagem incluindo dia/mês/ano (não mais do que 30 dias depois de ter sido retirado do frigorífico). Não voltar a colocar no frigorífico depois de ter atingido a temperatura ambiente.

Mantenha a caneta pré-cheia de Simponi e todos os outros medicamentos fora da vista e do alcance das crianças.

Resumo

A caneta pré-cheia é uma caneta de injeção **manual** que lhe permite pôr uma dose prescrita específica. Cada caneta pré-cheia pode libertar 0,1 ml a 0,45 ml (correspondendo a 10 mg a 45 mg de golimumab) em incrementos de 0,05 ml.

Antes de utilizar esta caneta pré-cheia, deve saber como:

- Remover bolhas de ar
- Pôr a dose prescrita
- **Pressionar manualmente o êmbolo** para injetar, como uma seringa

A caneta pré-cheia é para utilização única. Deite fora a caneta pré-cheia após utilização.

Não tente utilizar o restante do medicamento na caneta pré-cheia.

Não partilhe a caneta pré-cheia com outra pessoa.

Não agite.



Precisa de ajuda?

Contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico para qualquer questão que possa ter. Para suporte adicional ver a informação de contacto do representante local no folheto informativo.

Planeie com antecedência



Inspecione a embalagem

Verifique o prazo de validade (“EXP”) impresso ou escrito na parte de trás da embalagem.

Não utilize se o prazo de validade tiver sido ultrapassado.

Não injete se as perfurações da embalagem estiverem danificadas. Contacte o seu médico ou farmacêutico para uma nova caneta pré-cheia.



Retire a caneta pré-cheia da embalagem

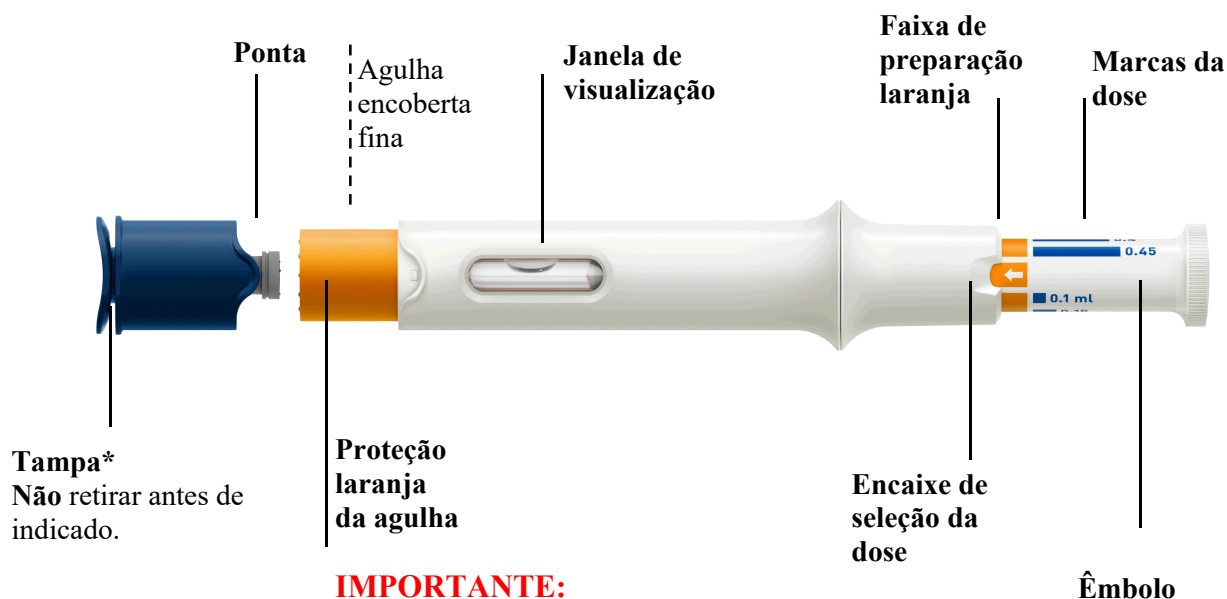
Deixa a caneta pré-cheia repousar à **temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos** fora do alcance das crianças.

Não aqueça de qualquer outra forma.

Vai necessitar de:

- **1 compressa com álcool**
- **algodão ou gaze**
- **1 penso adesivo**
- **1 contentor para objetos cortantes** (ver ponto 3)

Uma visão geral da sua caneta pré-cheia



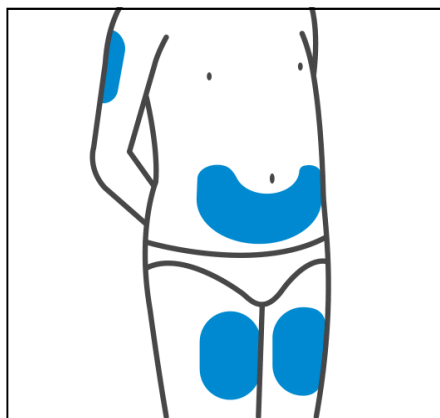
IMPORTANTE:

Não pressione a proteção laranja da agulha antes da injeção. Bloqueará e não receberá a dose.

Não levante a caneta pré-cheia da pele durante a injeção. A proteção laranja da agulha bloqueará e não receberá a dose completa.

*PERIGO DE ASFIXIA! Manter fora do alcance das crianças.

1. Prepare-se para a injeção



Escolha o local de injeção

Selecione das seguintes áreas para injeção:

- **Parte frontal das coxas** (recomendado)
- Abdômen inferior
Não utilize a área de 5 centímetros à volta do umbigo.
- Parte de trás dos braços (se for um cuidador a dar-lhe a injeção)

Escolha um local diferente dentro da sua área de preferência para cada injeção.

Não injete em áreas onde a pele esteja fragilizada, com hematomas, vermelha, escamada, áspera ou com cicatrizes.

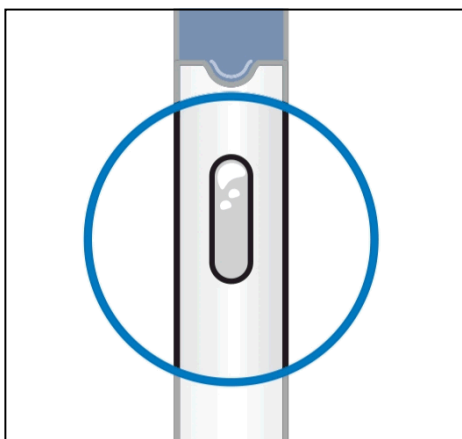


Limpe o local de injeção

Lave bem as mãos com sabão e água morna.

Limpe o local de injeção escolhido com uma compressa com álcool e deixe secar.

Não toque, ventile ou sopre para o local de injeção depois de o ter limpo.

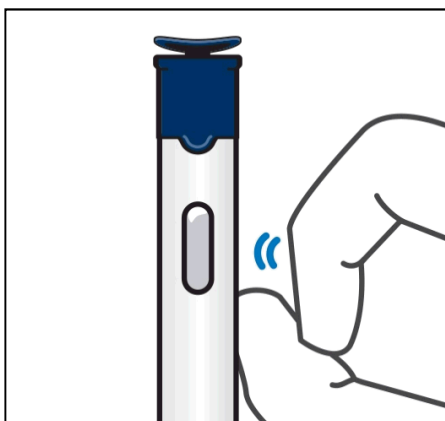


Inspecione o líquido

Retire a caneta pré-cheia da embalagem.

Verifique o líquido na janela de visualização. Deve ser transparente a ligeiramente opalescente (com um brilho pérola) e incolor a ligeiramente amarelado e pode conter pequenas partículas translúcidas ou brancas de proteína. Pode ver também uma ou mais bolhas de ar. É normal.

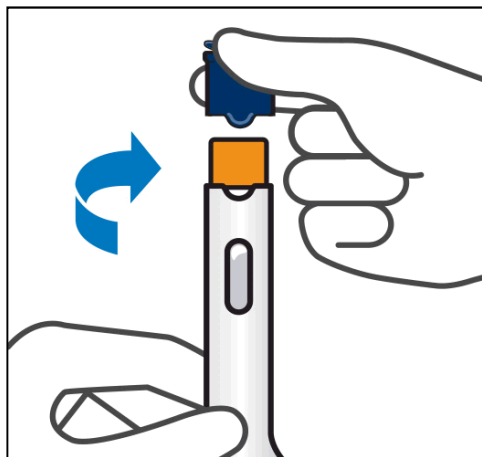
Não injete se o líquido tiver uma cor diferente do normal, estiver enevoadado ou tiver partículas grandes. Se não tem a certeza, contacte o seu médico ou farmacêutico para uma nova caneta pré-cheia.



Bata levemente as bolhas de ar para o topo

Segure a caneta pré-cheia direita com a tampa azul virada para cima.

Bata levemente com o seu dedo na caneta pré-cheia, próximo da janela de visualização. Isto levará a que possíveis bolhas de ar subam para o topo.



Retire a tampa

Continue a segurar a caneta pré-cheia direita, depois torça e puxe a tampa para a retirar.

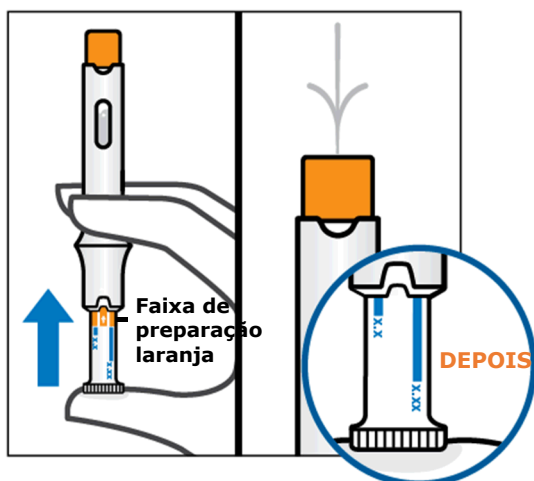
IMPORTANTE: Não pressione a proteção laranja da agulha antes da injeção. Bloqueará e não receberá a dose.

Injete dentro de 5 minutos após retirar a tampa.

Não volte a colocar a tampa, uma vez que pode danificar a agulha encoberta.

Não utilize a caneta pré-cheia se esta cair sem a tampa colocada.

Contacte o seu médico ou farmacêutico para uma nova caneta pré-cheia.



Remova bolhas de ar*

Continue a segurar a caneta pré-cheia direita.

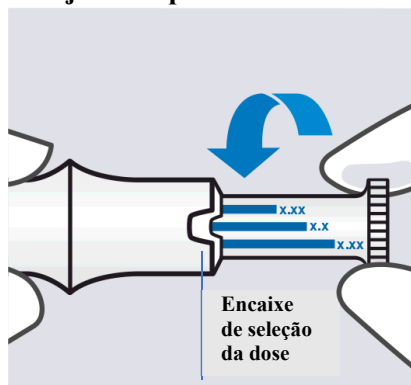
Pressione levemente o êmbolo para cima com o seu polegar até parar. O líquido vai esguichar. É normal.

A faixa de preparação laranja vai desaparecer.

**Remover bolhas de ar ajuda a assegurar que é administrada a dose correta.*

Depois de remover as bolhas de ar, poderá ver uma linha dentro da janela de visualização. É normal.

2. Injete Simponi utilizando a caneta pré-cheia



Ponha a dose prescrita

Rode o êmbolo até que a marca da sua dose prescrita se alinhe com o encaixe de seleção da dose. A caneta pré-cheia está agora pronta a utilizar.

Seleções da dose:

0,1 ml

0,15 ml

0,2 ml

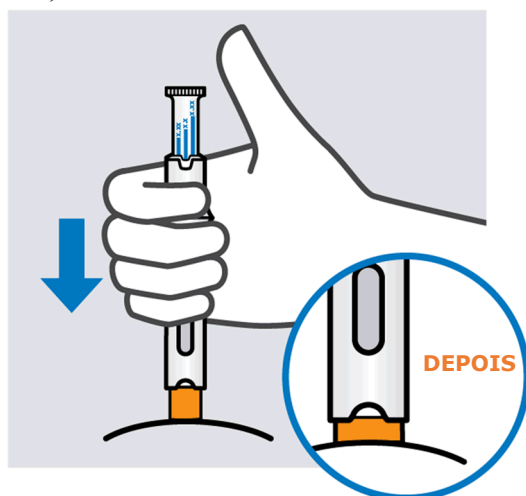
0,25 ml

0,3 ml

0,35 ml

0,4 ml

0,45 ml

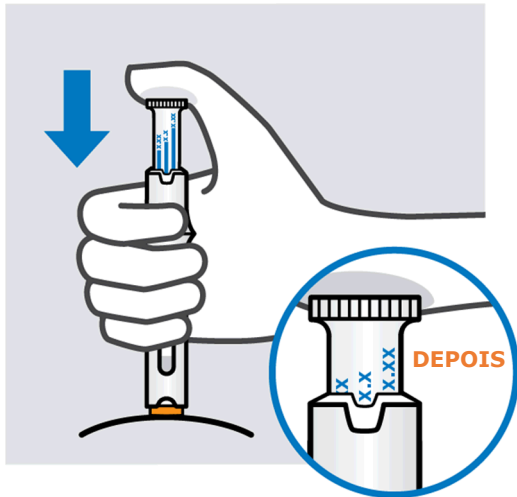


Insira a agulha e mantenha-a no local

IMPORTANTE: Não levante a caneta pré-cheia da pele durante a injeção. A proteção laranja da agulha bloqueará e não receberá a dose completa.

Não pressione o êmbolo enquanto insere a agulha.

Pressione e mantenha a caneta pré-cheia contra a pele para que a proteção laranja da agulha seja empurrada para cima até parar. Ainda se ficará a ver zona laranja parcialmente.



Injete Simponi

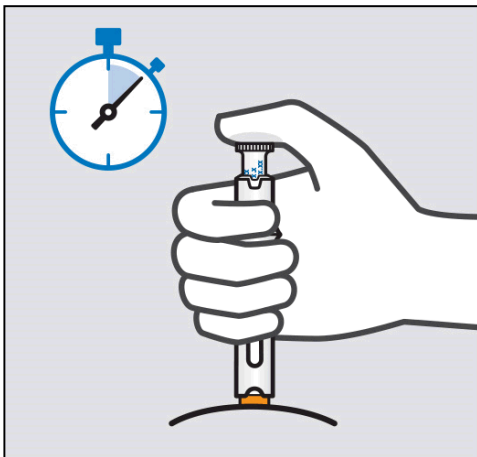
Mantenha a caneta pressionada contra a pele.

Pressione levemente o êmbolo até parar.

Se puser uma dose baixa, o êmbolo apenas se moverá um pouco.

A dose que administrou pode ser confirmada visualizando o encaixe de seleção da dose.

Não levante ainda a caneta pré-cheia.



Continue a segurar, levante a seguir

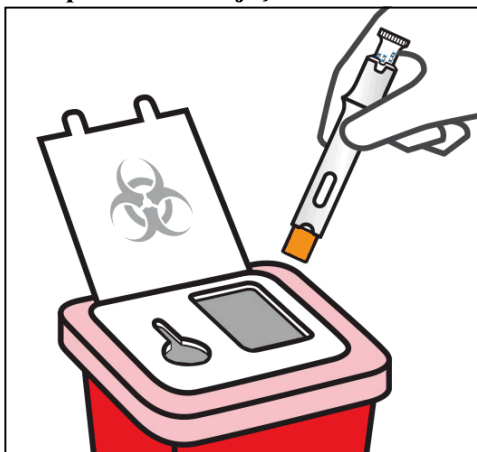
Continue a pressionar a caneta pré-cheia contra a pele durante aproximadamente 5 segundos.

É normal que continua a ver-se algum medicamento na janela de visualização.

Levante a caneta pré-cheia da pele.

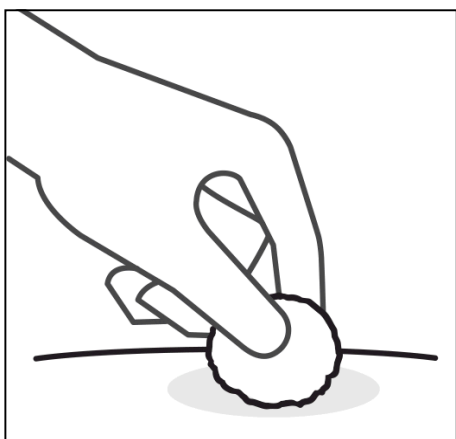
A proteção laranja da agulha vai alongar-se e bloquear.

3. Depois da sua injeção



Deite fora a caneta pré-cheia

Coloque a sua caneta pré-cheia num contentor para material cortante imediatamente após a utilização. Certifique-se que elimina o recipiente como indicado pelo seu médico ou enfermeiro quando o contentor estiver cheio.



Verifique o local de injeção

Pode haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local de injeção.

Pressione a pele com algodão ou gaze até a hemorragia parar.

Não esfregue o local de injeção.

Se necessário, tape o local de injeção com um penso. Terminou a sua injeção!

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Simponi 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia golimumab

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 de Alerta do Doente, que contém informação de segurança importante que necessita de conhecer antes de iniciar e durante o tratamento com Simponi.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Simponi e para que é utilizado

Simponi contém a substância ativa chamada golimumab.

Simponi 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

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

Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi em combinação com metotrexato para tratar a doença.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Simponi

Não utilize Simponi

- Se tem alergia (hipersensibilidade) 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 Simponi.

Advertências e precauções

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

Infeções

Informe imediatamente o seu médico se já teve ou tiver sintomas de infeção durante ou após o tratamento com Simponi. 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 Simponi.
- 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 Simponi. Os sintomas de TB incluem tosse persistente, perda de peso, cansaço, febre ou suores noturnos.

- Foram notificados casos de TB em doentes tratados com Simponi, 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 de Alerta 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 Simponi.

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 Simponi.
- 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 Simponi, 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 histoplasmose, 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 Simponi.

- Ao utilizar Simponi 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 hepatoesplênico 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 Simponi.
- 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 Simponi. 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 Simponi. Alguns destes casos foram fatais.
- Se tiver insuficiência cardíaca ligeira e estiver a ser tratado com Simponi, 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 formigueiro em qualquer parte do seu corpo. O seu médico decidirá se deve receber Simponi.

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 Simponi e mostre-lhe o seu Cartão de Alerta 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 Simponi.

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 Simponi.
- Algumas vacinas podem causar infeções. Se recebeu Simponi 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 Simponi 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 Simponi.

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 Simponi. 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 Simponi.

Crianças

Simponi 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 Simponi

- 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 Simponi com medicamentos que contêm a substância ativa anacina 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 Simponi.

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 Simponi.

Gravidez e aleitamento

Fale com o seu médico antes de utilizar Simponi se:

- Estiver grávida ou planejar ficar grávida durante o tratamento com Simponi. Há informação limitada sobre os efeitos deste medicamento em mulheres grávidas. Se estiver a ser tratada com Simponi, 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 Simponi. Simponi só deve ser administrado durante a gravidez se for claramente necessário para si.
- Antes de amamentar, o seu último tratamento com Simponi deve ter ocorrido há, pelo menos, 6 meses. Deve parar de amamentar se estiver a ser tratada com Simponi.
- Se recebeu Simponi 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 Simponi 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

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

Simponi contém látex e sorbitol.

Sensibilidade ao látex

Uma parte da caneta 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 Simponi se for ou o seu cuidador for alérgico ao látex.

Intolerância ao sorbitol

Este medicamento contém 20,5 mg de sorbitol (E420) em cada caneta pré-cheia.

3. Como utilizar Simponi

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 Simponi 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 caneta 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 Simponi.
 - Se pesar mais de 100 kg, a dose pode ser aumentada para 100 mg (o conteúdo de 2 canetas pré-cheias) uma vez por mês, na mesma data em cada mês.

Artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças com 2 ou mais anos de idade:

- 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. Para doentes com peso inferior a 40 kg, está disponível uma caneta pré-cheia de 45 mg/0,45 ml. 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 deve continuar o tratamento com Simponi.

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 canetas pré-cheias) seguida de 100 mg (conteúdo de 2 canetas pré-cheias) 2 semanas mais tarde.
Tratamento de manutenção	<ul style="list-style-type: none">• Em doentes com peso inferior a 80 kg, 50 mg (conteúdo de 1 caneta 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 canetas pré-cheias), dependendo de como Simponi funciona consigo.• Em doentes com peso igual ou superior a 80 kg, 100 mg (conteúdo de 2 canetas pré-cheias) 4 semanas após o seu último tratamento, e depois a cada 4 semanas daí em diante.

Como é administrado Simponi

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

Se utilizou ou lhe administraram Simponi 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 Simponi

Caso se tenha esquecido de utilizar Simponi 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 Simponi

Se estiver a considerar parar o tratamento com Simponi, 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 Simponi.
- **infecções graves (incluindo TB, infeção bacteriana incluindo infecções graves do sangue e pneumonia, infecções graves causadas por fungos ou outras infecções oportunistas) (frequentes).** Sintomas de uma infeção 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 Simponi:

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 negras, 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:

- 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 Simponi

- 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 caneta 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 30 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 Simponi

A substância ativa é o golimumab. Uma caneta pré-cheia de 0,5 ml contém 50 mg de golimumab.

Os outros componentes são o sorbitol (E420), histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Para mais informação sobre o sorbitol (E420), ver a secção 2.

Qual o aspeto de Simponi e o conteúdo da embalagem

Simponi é fornecido em solução injetável numa caneta pré-cheia de utilização única. Simponi está disponível em embalagens com 1 caneta pré-cheia e em embalagens múltiplas com 3 (3 embalagens de 1) canetas 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 Simponi se a solução se apresentar descolorada, enevoada ou se tiver partículas estranhas visíveis.

Titular de Autorização de Introdução no Mercado e fabricante

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +35312998700

medinfoNI@msd.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

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 Simponi, 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 caneta 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 o aspeto da caneta pré-cheia SmartJect.

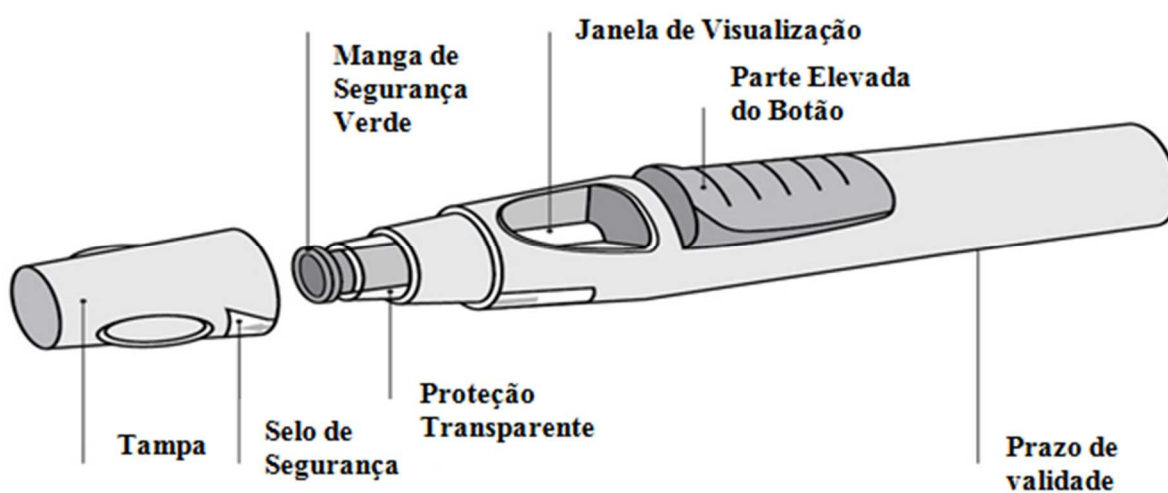


Figura 1

1. Preparação para a utilização da caneta pré-cheia

- Nunca agite a caneta pré-cheia.
- Não retire a tampa da caneta pré-cheia até imediatamente antes de proceder à injeção.
- Após remoção, não coloque novamente a tampa da caneta pré-cheia para evitar dobrar a agulha.

Verifique o número de canetas pré-cheias

Verifique as canetas pré-cheias para ter a certeza que

- o número de canetas pré-cheias e a dosagem são as corretas
 - Se a sua dose é 50 mg vai ter uma caneta pré-cheia de 50 mg
 - Se a sua dose é 100 mg vai ter duas canetas pré-cheias de 50 mg, e vai ter de administrar duas injeções. Escolha dois locais diferentes do corpo para estas injeções (p. e. 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 canetas 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

- Verifique o prazo de validade impresso ou escrito na cartonagem.
- Verifique o prazo de validade (indicado como “VAL”) na caneta pré-cheia.
- Não utilize a caneta pré-cheia se já tiver sido ultrapassado o prazo de validade. O prazo de validade impresso corresponde ao último dia do mês. Por favor, contacte o seu médico ou farmacêutico para assistência.

Verifique o selo de segurança

- Verifique o selo de segurança à volta da tampa da caneta pré-cheia.
- Não utilize a caneta pré-cheia se o selo estiver quebrado. Por favor, contacte o seu médico ou farmacêutico.

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

- Para assegurar uma injeção adequada, deixe a caneta pré-cheia repousar durante 30 minutos fora do alcance das crianças para que atinja a temperatura ambiente.
- Não aqueça a caneta pré-cheia de qualquer outra forma (por exemplo, não aqueça no micro-ondas ou em água quente).
- Não retire a tampa da caneta pré-cheia antes desta atingir a temperatura ambiente.

Prepare o restante equipamento

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

Verifique o líquido da caneta pré-cheia

- Olhe através da janela de visualização para ter a certeza que o líquido na caneta pré-cheia está límpido ou ligeiramente opalescente (com um brilho pérola) e incolor a ligeiramente amarelado. A solução pode ser utilizada se apresentar pequenas partículas translúcidas ou brancas de proteína.
- Irá ver igualmente uma bolha de ar, o que é normal.
- Não utilize a caneta pré-cheia se o líquido tiver a cor errada, se estiver turvo ou se tiver partículas maiores. Se isto acontecer, informe o seu médico ou farmacêutico.

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

- Pode injetar o medicamento na parte frontal das coxas.
- Pode injetar na zona 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 para uma única administração, as injeções devem ser administradas em locais de injeção diferentes.



Figura 2

! NÃO injete no braço para evitar qualquer falha da caneta pré-cheia e/ou lesão não intencional.

Lave as mãos e limpe o local da injeção

- Lave as mãos com sabão e água quente.
- 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 novamente nesta zona até ser dada a injeção.

3. Injeção do medicamento

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

Retire a tampa (figura 3)

- Quando estiver pronto para injetar, rode ligeiramente a tampa para quebrar o selo de segurança.
- Retire a tampa e coloque-a no lixo após a injeção.
- Não volte a colocar a tampa pois pode danificar a agulha que está dentro da caneta pré-cheia.
- Não utilize a caneta pré-cheia se a deixar cair sem tampa. Se isto acontecer, contacte o seu médico ou farmacêutico.

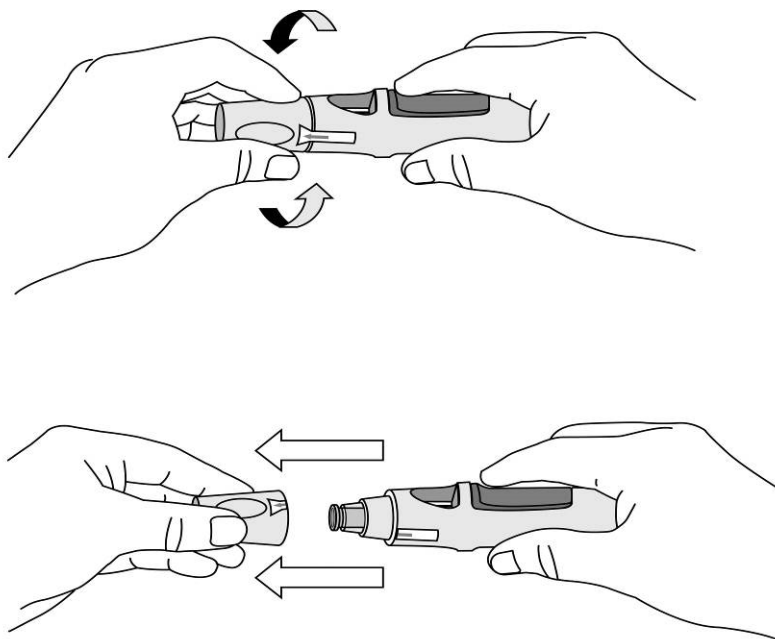


Figura 3

Empurre a caneta pré-cheia contra a pele (ver figuras 4 e 5) sem fazer prega na pele.



Figura 4

- Segure a caneta pré-cheia confortavelmente com uma mão **acima do botão azul**.
- Assegure-se que a manga de segurança verde está estável e o mais firme possível contra a sua pele. Se a caneta pré-cheia não estiver estável durante a injeção, corre o risco de dobrar a agulha.
- **NÃO** faça prega na pele para evitar lesão não intencional com a agulha.
- **NÃO** toque ou prima o botão azul enquanto posiciona a caneta pré-cheia contra a sua pele.

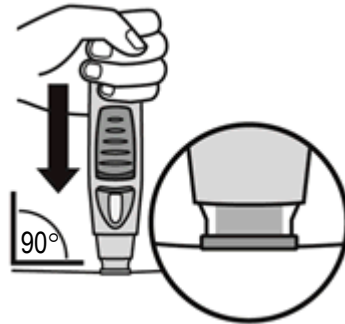


Figura 5

- Empurre a extremidade aberta da caneta pré-cheia contra a pele com um ângulo de 90°. Aplique pressão suficiente para deslizar para cima a manga de segurança verde e mantê-la dentro do protetor transparente. Apenas a parte mais larga da manga de segurança verde permanece fora do protetor transparente.
- **NÃO** prima o botão azul até a manga de segurança deslizar para dentro do protetor transparente. Pressionar o botão azul antes da manga de segurança estar inserida pode levar a uma má aplicação da caneta.
- Injete sem fazer prega na pele.

Pressione o botão para injetar (ver figuras 6 e 7)

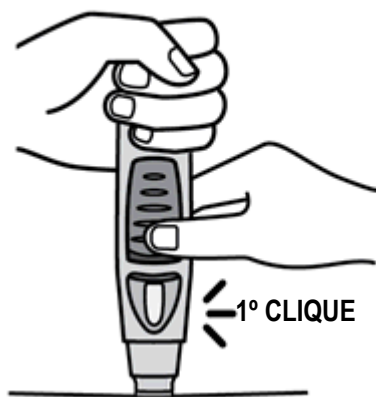


Figura 6



Figura 7

- Continue a pressionar a caneta pré-cheia contra a sua pele. **Utilize a outra mão** para primir a **parte elevada do botão azul** para iniciar a injeção. Não prima o botão a não ser que a caneta pré-cheia esteja **pressionada contra a sua pele** e a manga de segurança deslizar para dentro do protetor transparente.
- Uma vez pressionado o botão, este irá permanecer pressionado e, por isso, não necessita de continuar a pressionar.
- Se o botão parecer difícil de primir, não pressione o botão com força. Largue o botão, levante a caneta pré-cheia e comece de novo. Certifique-se que não está a primir o botão antes da manga

de segurança verde estar pressionada firmemente contra a pele e, depois, prima a parte elevada do botão.

- **Vai ouvir um “clique” audível- não se assuste.** O primeiro “clique” significa que a agulha foi inserida e que a injeção começou. Pode ou não sentir a agulha a picar neste momento.

Não levante a caneta pré-cheia da sua pele. Se puxar a caneta pré-cheia da sua pele poderá não administrar a dose completa do medicamento.

Continue a pressionar até ao segundo “clique” (ver figura 8), o qual normalmente demora 3 a 6 segundos, mas pode demorar até 15 segundos até que ouça o segundo “clique”.

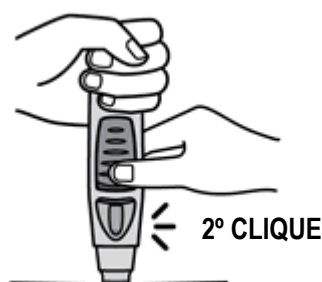


Figura 8

- **Continue a pressionar a caneta pré-cheia contra a pele até ouvir o segundo “clique” (indica que a injeção terminou e que a agulha recuou para dentro da caneta pré-cheia).**
- Levante a caneta pré-cheia do local de injeção.
- Nota: Se não ouvir o segundo “clique”, conte 15 segundos desde que pressionou o botão pela primeira vez e, depois, levante a caneta pré-cheia do local de injeção.

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 algodão ou gaze.
- Se necessitar, poderá cobrir o local de injeção com um pequeno adesivo.
- Não massageie a pele.

Verifique a janela - o indicador amarelo confirma a administração correta (ver figura 9)

- O indicador amarelo está ligado ao êmbolo da caneta pré-cheia. Se o indicador amarelo não aparecer na janela de visualização, o êmbolo não avançou adequadamente, e a injeção não ocorreu.
- O indicador amarelo vai ocupar cerca de metade da janela de visualização. Esta situação é normal.
- Consulte o seu médico ou farmacêutico se o indicador amarelo não estiver visível na janela ou se suspeita não ter administrado a dose completa. Não administre uma segunda dose sem consultar o seu médico.

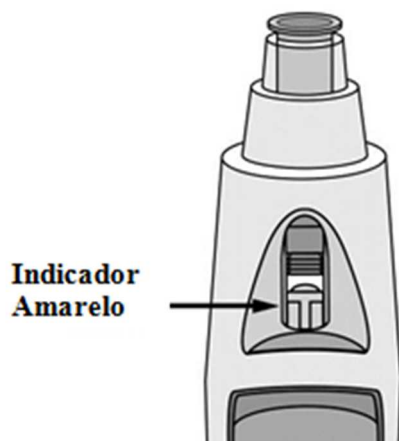


Figura 9

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

- Coloque imediatamente a caneta num contentor para objetos cortantes. Certifique-se que elimina o contentor conforme indicado pelo seu médico ou enfermeiro quando o recipiente estiver cheio.

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

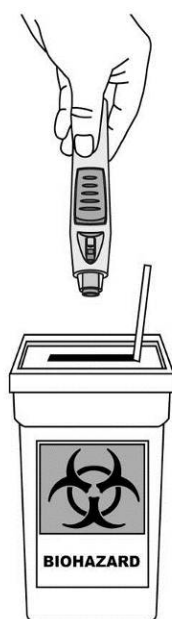


Figura 10

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Simponi 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia golimumab

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 de Alerta do Doente, que contém informação de segurança importante que necessita de conhecer antes de iniciar e durante o tratamento com Simponi.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Simponi e para que é utilizado

Simponi contém a substância ativa chamada golimumab.

Simponi 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

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

Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi em combinação com metotrexato para tratar a doença.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Simponi

Não utilize Simponi

- Se tem alergia (hipersensibilidade) 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 Simponi.

Advertências e precauções

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

Infeções

Informe imediatamente o seu médico se já teve ou tiver sintomas de infeção durante ou após o tratamento com Simponi. 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 Simponi.
- 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 Simponi. Os sintomas de TB incluem tosse persistente, perda de peso, cansaço, febre ou suores noturnos.

- Foram notificados casos de TB em doentes tratados com Simponi, 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 de Alerta 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 Simponi.

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 Simponi
- 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 Simponi, 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 histoplasmose, 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 Simponi.

- Ao utilizar Simponi 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 hepatoesplênico 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 Simponi.
- 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 Simponi. 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 Simponi. Alguns destes casos foram fatais.
- Se tiver insuficiência cardíaca ligeira e estiver a ser tratado com Simponi, 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 formigueiro em qualquer parte do seu corpo. O seu médico decidirá se deve receber Simponi.

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 Simponi e mostre-lhe o seu Cartão de Alerta 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 Simponi.

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 Simponi.
- Algumas vacinas podem causar infeções. Se recebeu Simponi 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 Simponi 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 Simponi.

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 Simponi. 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 Simponi.

Crianças

Simponi 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 Simponi

- 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 Simponi com medicamentos que contêm a substância ativa anacina 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 Simponi.

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 Simponi.

Gravidez e aleitamento

Fale com o seu médico antes de utilizar Simponi se:

- Estiver grávida ou planejar ficar grávida durante o tratamento com Simponi. Há informação limitada sobre os efeitos deste medicamento em mulheres grávidas. Se estiver a ser tratada com Simponi, tem de evitar ficar grávida utilizando um método contraceutivo adequado durante o seu tratamento e durante, pelo menos, 6 meses após a última administração de Simponi. Simponi só deve ser administrado durante a gravidez se for claramente necessário para si.
- Antes de amamentar, o seu último tratamento com Simponi deve ter ocorrido há, pelo menos, 6 meses. Deve parar de amamentar se estiver a ser tratada com Simponi.
- Se recebeu Simponi 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 Simponi 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

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

Simponi contém látex e sorbitol.

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 Simponi se for ou o seu cuidador for alérgico ao látex.

Intolerância ao sorbitol

Este medicamento contém 20,5 mg de sorbitol (E420) em cada seringa pré-cheia.

3. Como utilizar Simponi

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 Simponi 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 Simponi.
 - 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. Para doentes com peso inferior a 40 kg está disponível uma caneta pré-cheia de 45 mg/0,45 ml. 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 Simponi.

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	<ul style="list-style-type: none">• 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 Simponi 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 Simponi

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

Se utilizou ou lhe administraram Simponi 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 Simponi

Caso se tenha esquecido de utilizar Simponi 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 Simponi

Se estiver a considerar parar o tratamento com Simponi, 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 Simponi.
- **infecções graves (incluindo TB, infeção bacteriana incluindo infecções graves do sangue e pneumonia, infecções graves causadas por fungos ou outras infecções oportunistas) (frequentes).** Sintomas de uma infeção 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, nódoas negras 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, nódoas negras 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 Simponi:

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 negras, 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:

- 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 Simponi

- 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 30 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 Simponi

A substância ativa é o golimumab. Uma seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 50 mg de golimumab. Os outros componentes são o sorbitol (E420), histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Para mais informação sobre o sorbitol (E420), ver secção 2.

Qual o aspeto de Simponi e o conteúdo da embalagem

Simponi é fornecido em solução injetável numa seringa pré-cheia de utilização única. Simponi está disponível em embalagens com 1 seringa pré-cheia e embalagens múltiplas com 3 (3 embalagens de 1) 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 Simponi se a solução se apresentar descolorada, enevoada ou se tiver partículas estranhas visíveis.

Titular de Autorização de Introdução no Mercado e fabricante

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +35312998700

medinfoNI@msd.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

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 Simponi, 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.

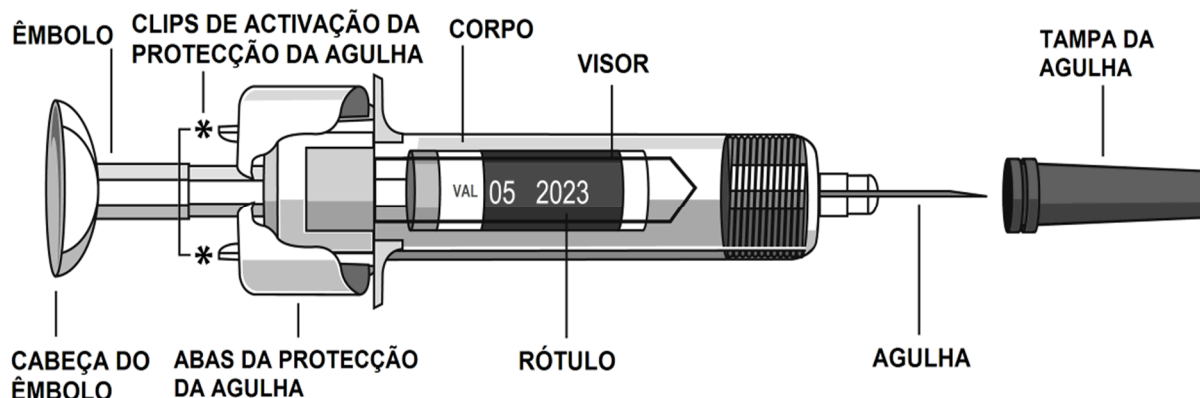


Figura 1

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.
- Não toque nos clips de ativação da proteção da agulha (assinalados com * na figura 1) para prevenir que a agulha seja coberta prematuramente pela proteção da agulha.

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 (com um brilho pérola) 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.

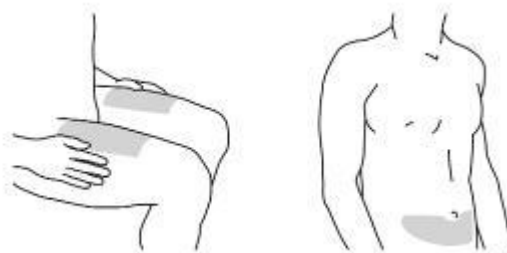


Figura 3

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.

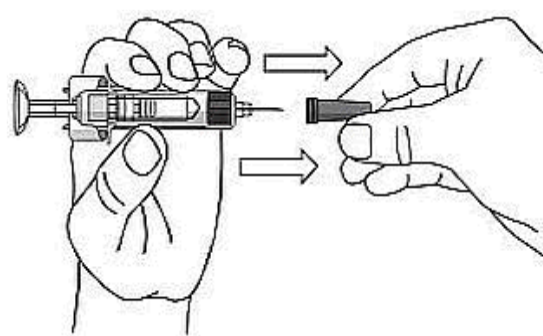


Figura 5

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).

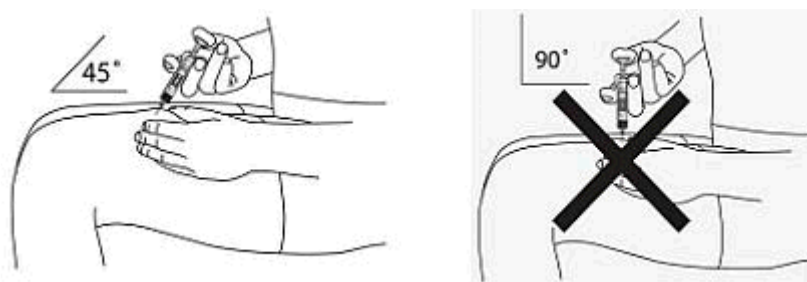


Figura 6

- 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).

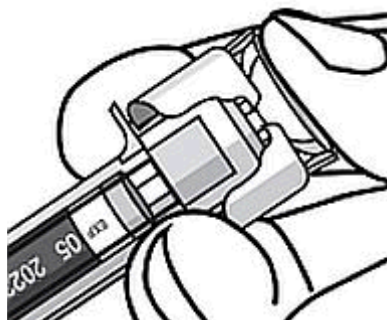


Figura 7

- 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).

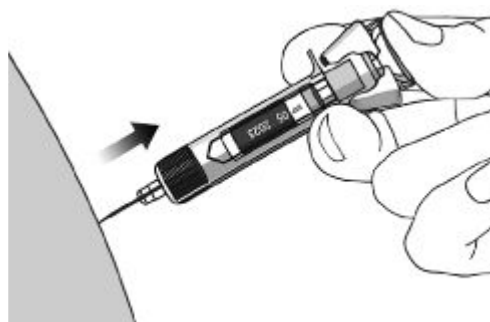


Figura 8

- 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:

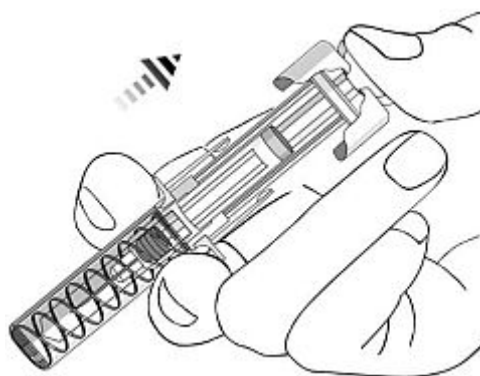


Figura 9

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

Simponi 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia golimumab

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 de Alerta do Doente, que contém informação de segurança importante que necessita de conhecer antes de iniciar e durante o tratamento com Simponi.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Simponi e para que é utilizado

Simponi contém a substância ativa chamada golimumab.

Simponi 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

Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi para tratar a sua doença.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Simponi

Não utilize Simponi

- Se tem alergia (hipersensibilidade) 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 Simponi.

Advertências e precauções

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

Infeções

Informe imediatamente o seu médico se já teve ou tiver sintomas de infeção durante ou após o tratamento com Simponi. 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 Simponi.
- 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 Simponi. Os sintomas de TB incluem tosse persistente, perda de peso, cansaço, febre ou suores noturnos.

- Foram notificados casos de TB em doentes tratados com Simponi, 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 de Alerta 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 Simponi.

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 Simponi.
- 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 Simponi, 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 Simponi.

- Ao utilizar Simponi 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 Simponi.
- 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 Simponi. 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 Simponi. Alguns destes casos foram fatais.
- Se tiver insuficiência cardíaca ligeira e estiver a ser tratado com Simponi, 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 formigueiro em qualquer parte do seu corpo. O seu médico decidirá se deve receber Simponi.

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 Simponi e mostre-lhe o seu Cartão de Alerta 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 Simponi.

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 Simponi.
- Algumas vacinas podem causar infeções. Se recebeu Simponi 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 Simponi 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 Simponi. 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 Simponi.

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Simponi

- 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 Simponi com medicamentos que contêm a substância ativa anacina 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 Simponi.

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 Simponi.

Gravidez e aleitamento

Fale com o seu médico antes de utilizar Simponi se:

- Estiver grávida ou planejar ficar grávida durante o tratamento com Simponi. Há informação limitada sobre os efeitos deste medicamento em mulheres grávidas. Se estiver a ser tratada com Simponi, 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 Simponi. Simponi só deve ser administrado durante a gravidez se for claramente necessário para si.
- Antes de amamentar, o seu último tratamento com Simponi deve ter ocorrido há, pelo menos, 6 meses. Deve parar de amamentar se estiver a ser tratada com Simponi.
- Se recebeu Simponi 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 Simponi 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

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

Simponi contém látex e sorbitol.

Sensibilidade ao látex

Uma parte da caneta 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 Simponi se for ou o seu cuidador for alérgico ao látex.

Intolerância ao sorbitol

Este medicamento contém 41 mg de sorbitol (E420) em cada caneta pré-cheia.

3. Como utilizar Simponi

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 Simponi 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 Simponi.
 - Se pesar mais de 100 kg, a dose pode ser aumentada para 100 mg (o conteúdo de 1 caneta 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 canetas pré-cheias) seguida de 100 mg (conteúdo de 1 caneta pré-cheia) 2 semanas mais tarde.
Tratamento de manutenção	<ul style="list-style-type: none"> • Em doentes com peso inferior a 80 kg, 50 mg (para administrar esta dose usar a caneta pré-cheia ou 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 caneta pré-cheia), dependendo de como Simponi funciona consigo. • Em doentes com peso igual ou superior a 80 kg, 100 mg (conteúdo de 1 caneta pré-cheia) 4 semanas após o seu último tratamento, e depois a cada 4 semanas daí em diante.

Como é administrado Simponi

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

Se utilizou ou lhe administraram Simponi 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 Simponi

Caso se tenha esquecido de utilizar Simponi 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 Simponi

Se estiver a considerar parar o tratamento com Simponi, 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 Simponi.

- **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, nódoas negras 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, nódoas negras 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 Simponi:

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, 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:

- 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 Simponi

- 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 caneta 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 30 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 enevoadada 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 Simponi

A substância ativa é o golimumab. Uma caneta pré-cheia de 1 ml contém 100 mg de golimumab.

Os outros componentes são o sorbitol (E420), histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Para mais informação sobre o sorbitol (E420), ver secção 2.

Qual o aspeto de Simponi e o conteúdo da embalagem

Simponi é fornecido em solução injetável numa caneta pré-cheia de utilização única. Simponi está disponível em embalagens com 1 caneta pré-cheia e em embalagens múltiplas com 3 (3 embalagens de 1) canetas 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 Simponi se a solução se apresentar descolorada, enevoada ou se tiver partículas estranhas visíveis.

Titular de Autorização de Introdução no Mercado e fabricante

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +35312998700
medinfoNI@msd.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

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 Simponi, 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 caneta 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 o aspeto da caneta pré-cheia SmartJect.

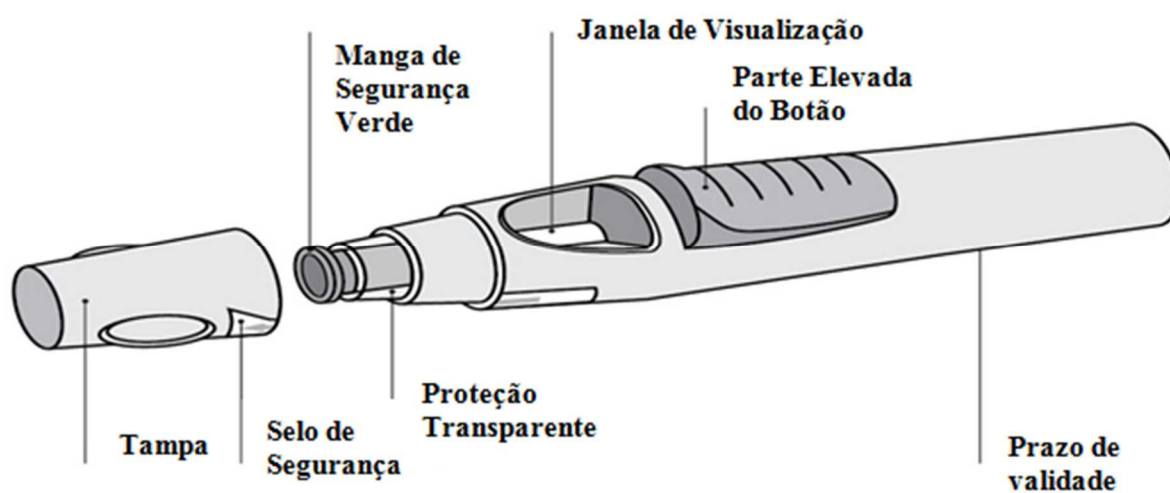


Figura 1

1. Preparação para a utilização da caneta pré-cheia

- Nunca agite a caneta pré-cheia.
- Não retire a tampa da caneta pré-cheia até imediatamente antes de proceder à injeção.
- Após remoção, não coloque novamente a tampa da caneta pré-cheia para evitar dobrar a agulha.

Verifique o número de canetas pré-cheias

Verifique a caneta pré-cheia para ter a certeza que

- o número de canetas pré-cheias e a dosagem são as corretas
 - Se a sua dose é 100 mg vai ter uma caneta pré-cheia de 100 mg
 - Se a sua dose é 200 mg vai ter duas canetas 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

- Verifique o prazo de validade impresso ou escrito na cartonagem.
- Verifique o prazo de validade (indicado como “VAL”) na caneta pré-cheia.
- Não utilize a caneta pré-cheia se já tiver sido ultrapassado o prazo de validade. O prazo de validade impresso corresponde ao último dia do mês. Por favor, contacte o seu médico ou farmacêutico para assistência.

Verifique o selo de segurança

- Verifique o selo de segurança à volta da tampa da caneta pré-cheia.
- Não utilize a caneta pré-cheia se o selo estiver quebrado. Por favor, contacte o seu médico ou farmacêutico.

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

- Para assegurar uma injeção adequada, deixe a caneta pré-cheia repousar durante 30 minutos fora do alcance das crianças para que atinja a temperatura ambiente.
- Não aqueça a caneta pré-cheia de qualquer outra forma (por exemplo, não aqueça no micro-ondas ou em água quente).
- Não retire a tampa da caneta pré-cheia antes desta atingir a temperatura ambiente.

Prepare o restante equipamento

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

Verifique o líquido da caneta pré-cheia

- Olhe através da janela de visualização para ter a certeza que o líquido na caneta pré-cheia está límpido ou ligeiramente opalescente (com um brilho pérola) e incolor a ligeiramente amarelado. A solução pode ser utilizada se apresentar pequenas partículas translúcidas ou brancas de proteína.
- Irá ver igualmente uma bolha de ar, o que é normal.
- Não utilize a caneta pré-cheia se o líquido tiver a cor errada, se estiver turvo ou se tiver partículas maiores. Se isto acontecer, informe o seu médico ou farmacêutico.

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

- Pode injetar o medicamento na parte frontal das coxas.
- Pode injetar na zona 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 para uma única administração, as injeções devem ser administradas em locais de injeção diferentes.



Figura 2

⚠ NÃO injete no braço para evitar qualquer falha da caneta pré-cheia e/ou lesão não intencional.

Lave as mãos e limpe o local de injeção

- Lave 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 novamente nesta zona até ser dada a injeção.

3. Injeção do medicamento

- A tampa não deve ser retirada até estar preparado para injetar o medicamento.

- O medicamento deve ser administrado até 5 minutos após retirar a tampa.

Retire a tampa (figura 3)

- Quando estiver pronto para injetar, rode ligeiramente a tampa para quebrar o selo de segurança.
- Retire a tampa e coloque-a no lixo após a injeção.
- Não volte a colocar a tampa pois pode danificar a agulha que está dentro da caneta pré-cheia.
- Não utilize a caneta pré-cheia se a deixar cair sem tampa. Se isto acontecer, contacte o seu médico ou farmacêutico.

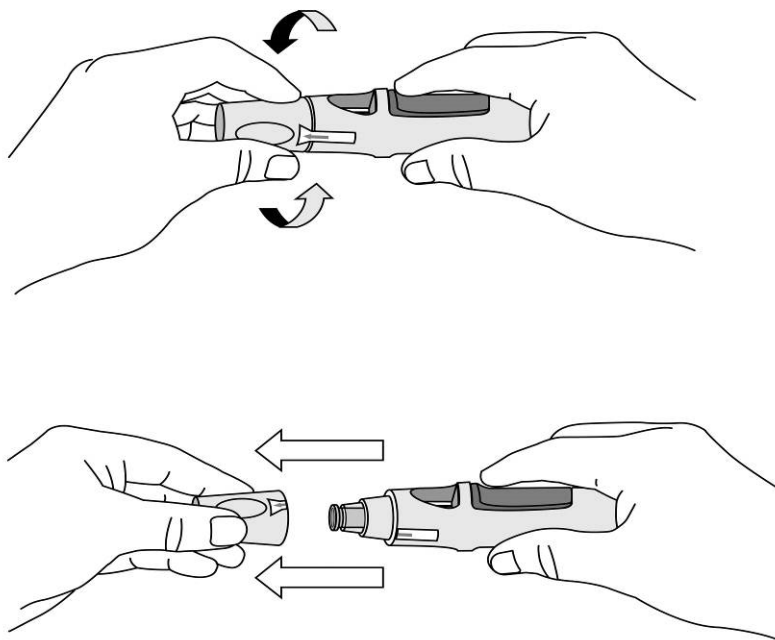


Figura 3

Empurre a caneta pré-cheia contra a pele (ver figuras 4 e 5) sem fazer prega na pele.



Figura 4

- Segure a caneta pré-cheia confortavelmente com uma mão **acima do botão azul**.
- Assegure-se que a manga de segurança verde está estável e o mais firme possível contra a sua pele. Se a caneta pré-cheia não estiver estável durante a injeção, corre o risco de dobrar a agulha.
- NÃO faça prega na pele para evitar lesão não intencional com a agulha.
- NÃO toque ou prima o botão azul enquanto posiciona a caneta pré-cheia contra a sua pele.

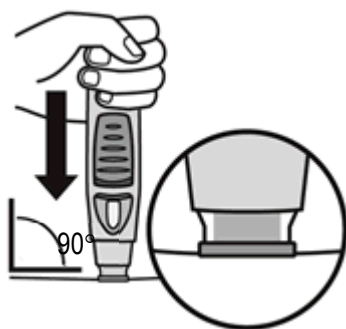


Figura 5

- Empurre a extremidade aberta da caneta pré-cheia contra a pele com um ângulo de 90°. Aplique pressão suficiente para deslizar para cima a manga de segurança verde e mantê-la dentro do protetor transparente. Apenas a parte mais larga da manga de segurança verde permanece fora do protetor transparente.
- NÃO prima o botão azul até a manga de segurança deslizar para dentro do protetor transparente. Pressionar o botão azul antes da manga de segurança estar inserida pode levar a uma má aplicação da caneta.
- Injete sem fazer prega na pele.

Pressione o botão para injetar (ver figuras 6 e 7)

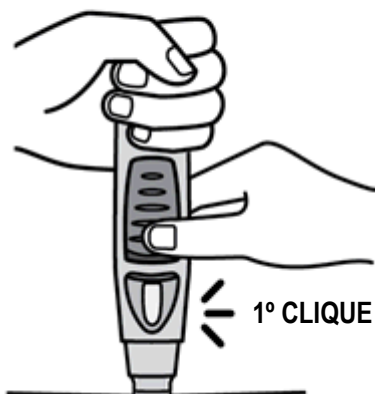


Figura 6



Figura 7

- Continue a pressionar a caneta pré-cheia contra a sua pele. **Utilize a outra mão** para primir a **parte elevada do botão azul** para iniciar a injeção. Não prima o botão a não ser que a caneta pré-cheia **esteja pressionada contra a sua pele** e a manga de segurança deslizar para dentro do protetor transparente.
- Uma vez pressionado o botão, este irá permanecer pressionado e, por isso, não necessita de continuar a pressionar.
- Se o botão parecer difícil de primir, não pressione o botão com força. Largue o botão, levante a caneta pré-cheia e comece de novo. Certifique-se que não está a primir o botão antes da manga de segurança verde estar pressionada firmemente contra a pele e, depois, prima a parte elevada do botão.
- **Vai ouvir um “clique” audível- não se assuste.** O primeiro “clique” significa que a agulha foi inserida e que a injeção começou. Pode ou não sentir a agulha a picar neste momento.

Não levante a caneta pré-cheia da sua pele. Se puxar a caneta pré-cheia da sua pele poderá não administrar a dose completa do medicamento.

Continue a pressionar até ao segundo “clique” (ver figura 8), o qual normalmente demora 3 a 6 segundos, mas pode demorar até 15 segundos até que oiça o segundo “clique”.

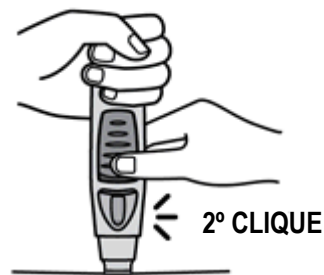


Figura 8

- **Continue a pressionar a caneta pré-cheia contra a pele até ouvir o segundo “clique” (indica que a injeção terminou e que a agulha recuou para dentro da caneta pré-cheia).**
- Levante a caneta pré-cheia do local de injeção.
- Nota: Se não ouvir o segundo “clique”, conte 15 segundos desde que pressionou o botão pela primeira vez e, depois, levante a caneta pré-cheia do local de injeção.

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 algodão ou gaze.
- Se necessitar, poderá cobrir o local de injeção com um pequeno adesivo.
- Não massageie a pele.

Verifique a janela - o indicador amarelo confirma a administração correta (ver figura 9)

- O indicador amarelo está ligado ao êmbolo da caneta pré-cheia. Se o indicador amarelo não aparecer na janela de visualização, o êmbolo não avançou adequadamente, e a injeção não ocorreu.
- O indicador amarelo vai ocupar cerca de metade da janela de visualização. Esta situação é normal.
- Consulte o seu médico ou farmacêutico se o indicador amarelo não estiver visível na janela ou se suspeita não ter administrado a dose completa. Não administre uma segunda dose sem consultar o seu médico.

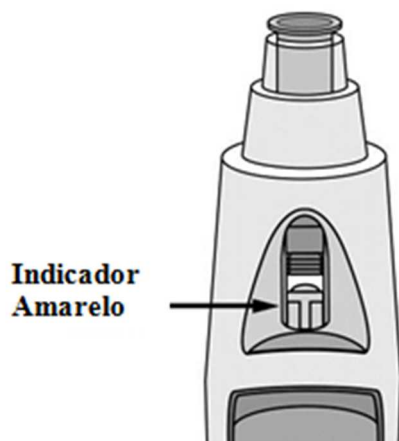


Figura 9

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

- Coloque imediatamente a caneta num contentor para objetos cortantes. Certifique-se que elimina o contentor conforme indicado pelo seu médico ou enfermeiro quando o recipiente estiver cheio.

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

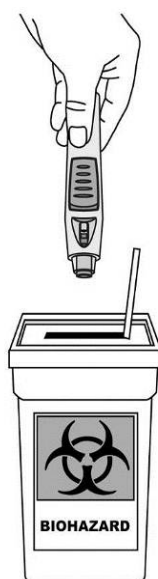


Figura 10

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Simponi 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia golimumab

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 de Alerta do Doente, que contém informação de segurança importante que necessita de conhecer antes de iniciar e durante o tratamento com Simponi.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Simponi e para que é utilizado

Simponi contém a substância ativa chamada golimumab.

Simponi 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

Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi 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 Simponi para tratar a sua doença.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Simponi

Não utilize Simponi

- Se tem alergia (hipersensibilidade) 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 Simponi.

Advertências e precauções

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

Infeções

Informe imediatamente o seu médico se já teve ou tiver sintomas de infeção durante ou após o tratamento com Simponi. 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 Simponi.
- 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 Simponi. Os sintomas de TB incluem tosse persistente, perda de peso, cansaço, febre ou suores noturnos.

- Foram notificados casos de TB em doentes tratados com Simponi, 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 de Alerta 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 Simponi.

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 Simponi
- 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 Simponi, 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 Simponi.

- Ao utilizar Simponi 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 Simponi.
- 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 Simponi. 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 Simponi. Alguns destes casos foram fatais.
- Se tiver insuficiência cardíaca ligeira e estiver a ser tratado com Simponi, 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 formigueiro em qualquer parte do seu corpo. O seu médico decidirá se deve receber Simponi.

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 Simponi e mostre-lhe o seu Cartão de Alerta 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 Simponi.

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 Simponi.
- Algumas vacinas podem causar infeções. Se recebeu Simponi 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 Simponi 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 Simponi. 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 Simponi.

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Simponi

- 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 Simponi com medicamentos que contêm a substância ativa anacina 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 Simponi.

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 Simponi.

Gravidez e aleitamento

Fale com o seu médico antes de utilizar Simponi se:

- Estiver grávida ou planejar ficar grávida durante o tratamento com Simponi. Há informação limitada sobre os efeitos deste medicamento em mulheres grávidas. Se estiver a ser tratada com Simponi, 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 Simponi. Simponi só deve ser administrado durante a gravidez se for claramente necessário para si.
- Antes de amamentar, o seu último tratamento com Simponi deve ter ocorrido há, pelo menos, 6 meses. Deve parar de amamentar se estiver a ser tratada com Simponi.
- Se recebeu Simponi 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 Simponi 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

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

Simponi contém látex e sorbitol.

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 Simponi se for ou o seu cuidador for alérgico ao látex.

Intolerância ao sorbitol

Este medicamento contém 41 mg de sorbitol (E420) em cada seringa pré-cheia.

3. Como utilizar Simponi

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 Simponi 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 Simponi.
 - 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	<ul style="list-style-type: none"> • Em doentes com peso inferior a 80 kg, 50 mg (para administrar esta dose usar a caneta pré-cheia ou 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 Simponi 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 Simponi

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

Se utilizou ou lhe administraram Simponi 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 Simponi

Caso se tenha esquecido de utilizar Simponi 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 Simponi

Se estiver a considerar parar o tratamento com Simponi, 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 Simponi.

- **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, nódoas negras 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, nódoas negras 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 Simponi:

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:

- 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 Simponi

- 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 30 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 Simponi

A substância ativa é o golimumab. Uma seringa pré-cheia de 1 ml contém 100 mg de golimumab.

Os outros componentes são o sorbitol (E420), histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Para mais informação sobre o sorbitol (E420), ver secção 2.

Qual o aspeto de Simponi e o conteúdo da embalagem

Simponi é fornecido em solução injetável numa seringa pré-cheia de utilização única. Simponi está disponível em embalagens com 1 seringa pré-cheia e embalagens múltiplas com 3 (3 embalagens de 1) 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 Simponi se a solução se apresentar descolorada, enevoada ou se tiver partículas estranhas visíveis.

Titular de Autorização de Introdução no Mercado e fabricante

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +35312998700
medinfoNI@msd.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

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 Simponi, 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.

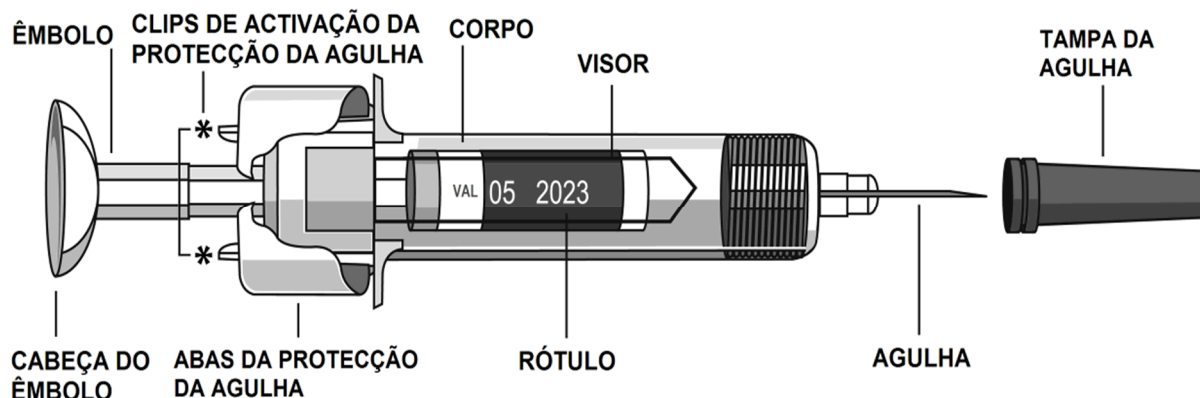


Figura 1

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.
- Não toque nos clips de ativação da proteção da agulha (assinalados com * na figura 1) para prevenir que a agulha seja coberta prematuramente pela proteção da agulha.

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.

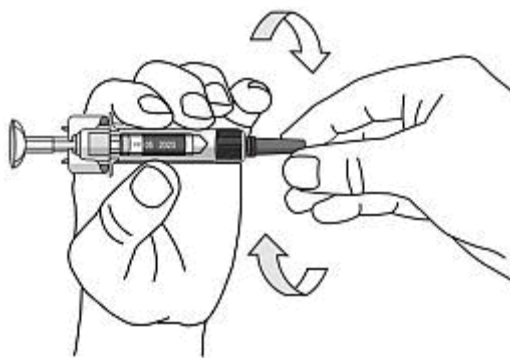


Figura 2

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 (com um brilho pérola) 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.

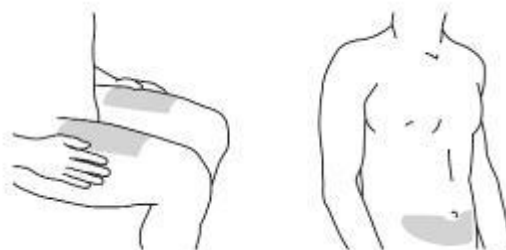


Figura 3

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.

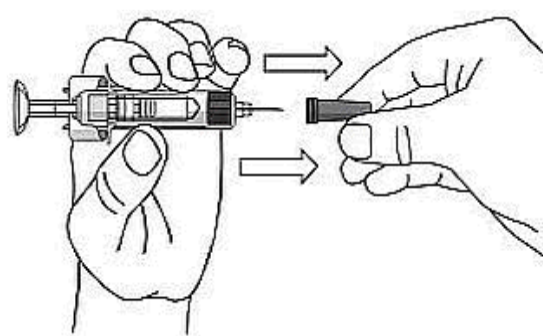


Figura 5

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).

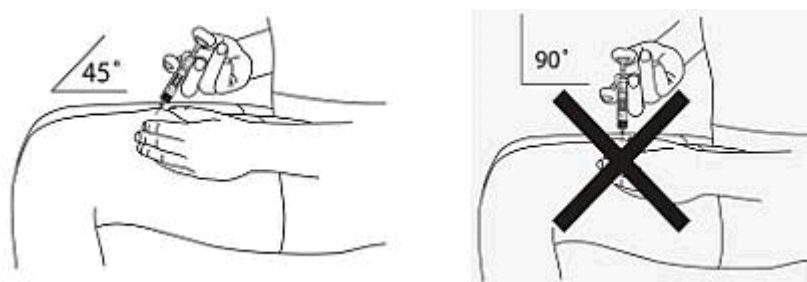


Figura 6

- 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).

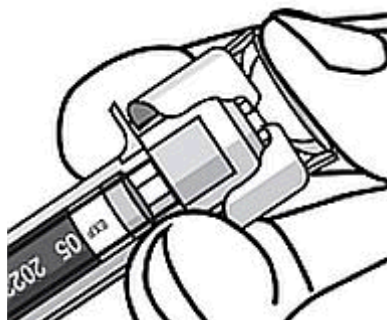


Figura 7

- 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).

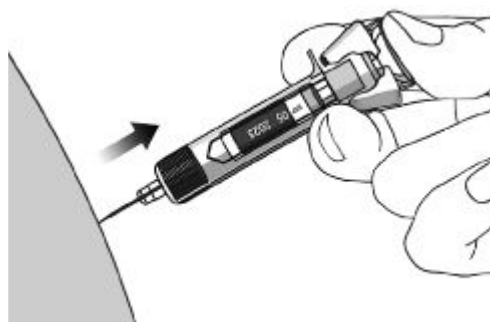


Figura 8

- 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:

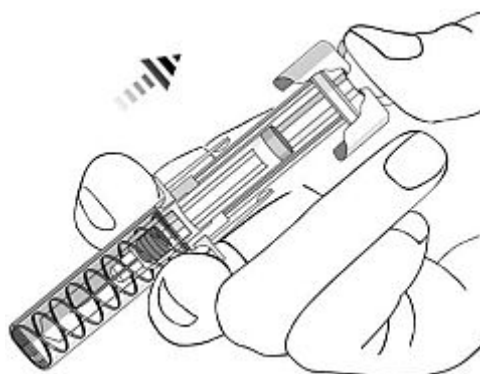


Figura 9

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 massageie 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