



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº 03712

BUENOS AIRES, 12 ENE 2017

VISTO el Expediente Nº 1-47-13476-14-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma JANSSEN GILAG FARMACEUTICA SOCIEDAD ANONIMA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto SIMPONI IV / GOLIMUMAB, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 3397/12.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº **0372**

que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto SIMPONI para la indicación solicitada.

Que asimismo, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, enumera las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA; 2) que considera necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos.

Que respecto al punto 2) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud Nº 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT Nº 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para

*JMM*  
*JH*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

0372

todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidas en el Anexo de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto SIMPONI IV / GOLIMUMAB dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcritos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes y el Plan de Gestión de Riesgos correspondientes.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los

*[Handwritten signatures]*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº

0372

Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SOCIEDAD ANONIMA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial SIMPONI IV y nombre genérico GOLIMUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº BIOL 1.2, será importada a la República Argentina por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SOCIEDAD ANONIMA con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los rótulos prospectos e información para el paciente que obran a fojas 2698, 2699 y 2700 para rótulos, desglosándose fojas 2698; fojas 2545 a 2586, 2587 a 2628 y 2629 a 2670 para prospectos, desglosándose fojas 2545 a 2586; fojas 2671 a 2679, 2680 a 2688 y 2689 a 2697 para información para el paciente; desglosándose fojas 2671 a 2679.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº 0372

leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondientes.

ARTÍCULO 5º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones prevista en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 6º.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT Nº 3683/11.

ARTÍCULO 7º.- Hágase saber a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SOCIEDAD ANONINA que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 8º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente Disposición será de 5 (CINCO) años contados a partir de la fecha impresa en él.

*JW*  
*9*  
*#*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 0372

ARTÍCULO 9°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, Anexo, rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-13476-14-6

DISPOSICIÓN N° 0372

mdg

*mdg*

Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



**PROYECTO DE PROSPECTO**

0372

**SIMPONI® I.V.**

Golimumab 50 mg/4,0 ml  
Solución para Infusión

12 ENE 2017

Industria Suiza

Venta Bajo Receta

Vía de Administración: Infusión Intravenosa

**FORMULA CUALI Y CUANTATIVA**

Cada vial de 4 ml contiene:

Golimumab 50.00 mg

Excipientes:

L-Histidina 1.14 mg

L-Histidina monoclorhidrato monohidrato 6.42 mg

Sorbitol 180.00 mg

Polisorbato 80 0.60 mg

Agua para inyectables c.s.

**ACCION TERAPEUTICA**

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables y de alta afinidad con las formas bioactivas tanto solubles como de transmembrana del factor de necrosis tumoral humano (TNF), lo que evita la unión del TNF a sus receptores. La expresión elevada del TNF se ha vinculado con enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoidea (AR), y con espondiloartropatías, como la artritis psoriásica (APs) y la espondilitis anquilosante (EA), y es un importante mediador de la inflamación articular y del daño estructural que caracterizan a estas enfermedades.

Código ATC: L04AB06. Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )

  
FARM. HUIEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

J

03712



## INDICACIONES

### Artritis reumatoide (AR):

SIMPONI® I.V., en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para:

- Reducir signos y síntomas, mejorar la función física e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de moderada a grave.

### Pacientes geriátricos (≥65 años):

Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Pacientes geriátricos y ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Poblaciones especiales y condiciones, Pacientes geriátricos.

### Pacientes pediátricos (<18 años):

No se realizaron estudios con SIMPONI® I.V. en pacientes pediátricos

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Mecanismo de acción:

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables y de alta afinidad con las formas bioactivas tanto solubles como de transmembrana del TNF humano, lo cual evita evita la unión del TNF con sus receptores. No se observó ninguna unión a otros ligandos de la superfamilia TNF; particularmente, golimumab no se une con la linfotoxina humana ni la neutraliza. TNF $\alpha$  es sintetizado principalmente por los monocitos, los macrófagos y los linfocitos T activados como una proteína transmembrana que se une a sí misma para formar el homotrímero bioactivo y que se libera rápidamente de la superficie celular por proteólisis. La unión de TNF a los receptores p55 o p75 lleva al agrupamiento de los dominios citoplasmáticos del receptor e inicia la señalación. Se ha identificado al TNF como una citocina centinela esencial que se produce como respuesta a diversos estímulos y que posteriormente induce una respuesta inflamatoria a través de la activación de la apoptosis dependiente de caspasas y los factores de transcripción factor nuclear (NF)- $\kappa$ B y proteína activadora (AP-1). El TNF también modula la respuesta inmunológica a través de su función en la organización de células inmunitarias en los centros germinales.<sup>3</sup> La expresión elevada del TNF se ha asociado a enfermedades inflamatorias crónicas como la Artritis reumatoide, así como también a

d

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168



037/2



espondiloartropatías como la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante, y el TNF es un mediador importante de la inflamación articular y de las lesiones estructurales que son características de estas enfermedades.

## **Farmacodinamia**

### ***Farmacodinamia Preclínica:***

Se ha demostrado que la unión de golimumab al TNF humano neutraliza la expresión en la superficie celular, inducida por el TNF, de las moléculas de adherencia E-selectina, molécula de adherencia de las células vasculares (VCAM)-1 y molécula de adherencia intercelular (ICAM)-1 por las células endoteliales humanas. Golimumab también inhibió la secreción, inducida por el TNF, de la interleucina (IL)-6, la IL-8 y el factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) por las células endoteliales humanas. En concordancia con otros anticuerpos IgG1, golimumab es capaz de unirse a los receptores Fc y activar el complemento.

Sin embargo, no se observó lisis celular mediada por golimumab con monocitos humanos estimulados por lipopolisacáridos (LPS) al añadir complemento o células efectoras. Además, no se detectó apoptosis inducida por golimumab con células mononucleares de sangre periférica humana estimuladas por LPS. El efecto de golimumab *in vivo* se examinó en un modelo de artritis experimental en ratón transgénico con TNF humano. El tratamiento con golimumab produjo un retraso estadísticamente significativo del comienzo de los síntomas clínicos en comparación con los ratones no tratados, así como una disminución significativa de las lesiones articulares.

### ***Farmacodinamia Clínica:***

Luego del tratamiento con SIMPONI® I.V. en pacientes con AR, se observaron disminuciones desde el valor inicial en el inhibidor tisular de las metaloproteinasas 1 (TIMP-1), metaloproteinasa 1 de la matriz (MMP-1), metaloproteinasa 3 de la matriz (MMP-3), resistina, interleucina 6 (IL-6), proteína inflamatoria de macrófagos-1 (MIP-1b), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), amiloide A sérico (SAA), S100A12, y la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP). Por el contrario, se observaron aumentos desde los valores iniciales en la fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP-5b) abstracta.

## **Farmacocinética**

### **Absorción**

Después de una administración intravenosa única de 2 mg/kg de SIMPONI® I.V., se observó una  $C_{máx}$  media de  $44,4 \pm 11,3$  µg/ml en pacientes con AR.

### **Distribución**

9

FARM. HUÉLPING TSIANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

03712



Después de una administración intravenosa única de 2 mg/kg de SIMPONI® I.V., se estimó que el volumen medio de la distribución era de  $115 \pm 19$  ml/kg en sujetos sanos, y  $151 \pm 61$  ml/kg en pacientes con AR. El volumen de distribución del golimumab indica que golimumab se distribuye principalmente en el sistema circulatorio con la distribución extravascular limitada.

### Eliminación

No se han caracterizado las vías de eliminación de golimumab.

Después de una administración intravenosa única de 2 mg/kg de SIMPONI® I.V., se estimó que la depuración sistémica de golimumab era  $6,9 \pm 2,0$  ml/día/kg en sujetos sanos y  $7,6 \pm 2,0$  ml/día/kg en pacientes con AR. Se estimó que la vida media promedio era de  $12 \pm 3$  días en sujetos sanos y el período de vida media terminal promedio en pacientes con AR era de  $14 \pm 4$  días.

Cuando se administraron 2 mg/kg de SIMPONI® I.V. por vía intravenosa a pacientes con AR en las semanas 0, 4 y cada 8 semanas a partir de entonces, las concentraciones séricas alcanzaron un estado estacionario en la semana 12. Después de la administración por vía intravenosa, no se observó un efecto apreciable de metotrexato sobre la depuración de SIMPONI® I.V. Con el uso concomitante de MTX, el tratamiento con 2 mg/kg de golimumab cada 8 semanas causó una concentración sérica mínima estable media de aproximadamente  $0,4 \pm 0,4$  µg/ml en pacientes con AR activa a pesar de la terapia con MTX.

Los análisis de farmacocinética en la población indicaron que el uso concomitante de AINE, corticoesteroides orales o sulfasalazina no influyó en la depuración aparente de golimumab luego de la administración subcutánea.

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-golimumab generalmente tenían concentraciones séricas mínimas estables de golimumab.

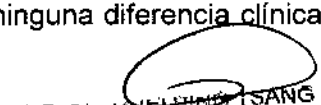
No se realizó ningún estudio formal sobre el efecto de insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de golimumab.

### Linealidad de la dosis

Golimumab presentó una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis en pacientes con AR sobre el rango de dosis de 0,1 a 10,0 mg/kg después de una dosis intravenosa única.

### Efecto del peso sobre la farmacocinética

Después de la administración intravenosa, los pacientes con mayor peso corporal tendieron a tener mayores concentraciones séricas de golimumab que los pacientes con menor peso corporal cuando se administró golimumab en base a un mg/kg (peso corporal). Sin embargo, en base a los análisis farmacocinéticos de la población, no había ninguna diferencia clínicamente

  
FARAH HUELPHING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168



0372



relevante en la exposición de golimumab después de la administración intravenosa de 2 mg/kg de SIMPONI® I.V. en pacientes de una variedad de pesos corporales diferentes.

### **Poblaciones y condiciones especiales**

**Pediatría:** No se realizaron estudios específicos de SIMPONI® I.V. en pacientes pediátricos.

**Geriatría:** Los parámetros farmacocinéticos de SIMPONI® I.V. no se vieron influenciados por la edad de pacientes adultos. Los pacientes de  $\geq 65$  años tuvieron una depuración aparente de SIMPONI® I.V. similar a la de los pacientes  $< 65$  años.

**Sexo:** No se observaron diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo con SIMPONI® I.V. después del ajuste del peso corporal del paciente.

**Raza:** No se observaron diferencias farmacocinéticas relacionadas con la raza entre caucásicos y asiáticos.

**Insuficiencia hepática:** No se ha estudiado SIMPONI® I.V. en esta población de pacientes. No se puede realizar ninguna recomendación de dosis.

**Insuficiencia renal:** No se ha estudiado SIMPONI® I.V. en esta población de pacientes. No se puede realizar ninguna recomendación de dosis.

### **ESTUDIOS CLÍNICOS:**

#### **Artritis reumatoidea**

##### ***Características demográficas y diseño del estudio***

Se evaluó la eficacia y la seguridad de SIMPONI® I.V. en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, (Estudio 1 de IV en AR, GO-FURTHER) en 592 pacientes  $\geq 18$  años de edad con AR moderada a gravemente activa, a pesar del tratamiento concurrente con metotrexato (MTX), que no habían sido tratados previamente con un bloqueante del TNF biológico. Los pacientes fueron diagnosticados según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology, ACR*), al menos 3 meses antes de la administración del agente del estudio. Los pacientes debían tener al menos 6 articulaciones inflamadas y 6 doloridas. Los pacientes se aleatorizaron para recibir 2 mg/kg de SIMPONI® I.V. (n=395) o placebo (n=197) durante una infusión intravenosa de 30 minutos en las semanas 0, 4 y cada 8 semanas a partir de entonces, además de la dosis de MTX de mantenimiento semanal. Todos los pacientes que recibieron placebo + MTX recibieron 2 mg/kg de SIMPONI® I.V. + MTX después de la semana 24, pero el estudio permaneció doble ciego hasta que todos los pacientes hubieran completado 52 semanas de tratamiento. Se les permitió a los pacientes

FARM. HUI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
AUTODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

J

0372



continuar con la administración concomitante de dosis bajas estables de corticosteroides (equivalente a  $\leq 10$  mg de prednisona por día) y/o AINE. Todos los pacientes se mantuvieron en sus dosis estables de MTX (15-25 mg/semana) a lo largo del estudio. El uso de otros DMARD, entre ellos agentes citotóxicos u otros productos biológicos, estaba prohibido. El criterio de valoración primario fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta del ACR 20 en la semana 14. Los criterios principales de valoración secundaria incluyeron la proporción de sujetos con una respuesta DAS28 moderada o buena (usando CRP), el cambio con respecto al inicio en HAQ-DI en la semana 14, la proporción de sujetos con una respuesta ACR 50, y el cambio con respecto al inicio en el puntaje de van der Heijde-Sharp (vdH-S) modificado en la semana 24. Se recolectaron y analizaron los datos de eficacia hasta la semana 52.

**TABLA 1: Resumen del estudio clínico controlado que respalda la eficacia en pacientes con AR**

Estudio #	Diseño del estudio	Posología: Modo de administración y duración <sup>a</sup>	Sujetos del estudio (n)	Edad media (Rango)	Sexo (% femenino)
Estudio 1 IV AR <u>(GO-FURTHER)</u>	Multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	Infusión de 2 mg/kg de SIMPONI <sup>®</sup> I.V. en la semana 0, 4, y posteriormente cada 8 semanas durante 24 semanas SIMPONI <sup>®</sup> I.V. placebo	395 197	52 (18,83)	81.6%


<sup>a</sup>Duración del período controlado

### Resultados del estudio:

#### Respuesta clínica

Un porcentaje mayor de pacientes tratados con la combinación de SIMPONI<sup>®</sup> I.V. + MTX lograron una respuesta ACR 20 en la semana 14 y una respuesta ACR 50 en la semana 24, en comparación con los pacientes tratados con placebo + MTX, como se muestra en la Tabla 4. En la Figura 1 se muestra el porcentaje de pacientes que lograron respuestas ACR 20 por visita del Estudio 1 AR IV.

**Tabla 2: Proporción de pacientes con una respuesta ACR**

  
 FARM. TSE PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 M.M. NAC. N° 13.168

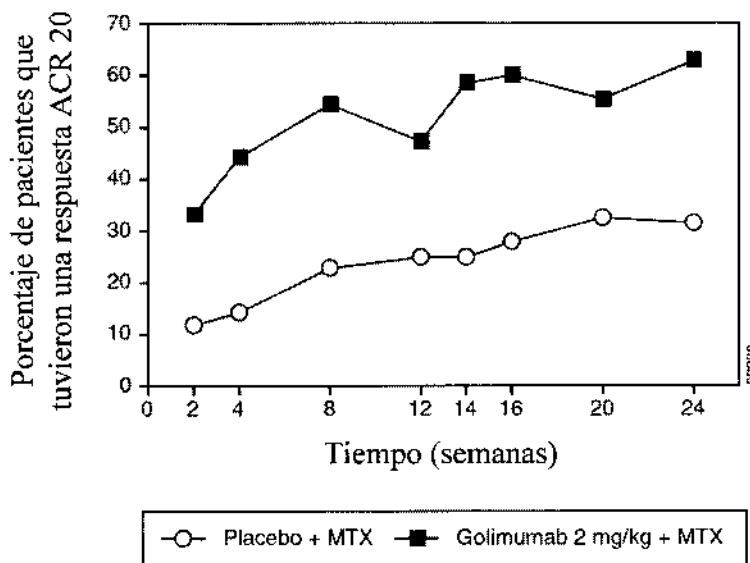
9



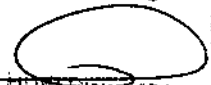
Estudio 1 de IV en AR AR activa, a pesar de MTX			
	Placebo + MTX	SIMPONI® I.V. + MTX	IC del 95% <sup>a</sup>
N <sup>b</sup>	197	395	
<b>ACR 20</b>			
Semana 14	25%	59%	25,9, 41,4
Semana 24	32%	63%	23,3, 39,4
<b>ACR 50</b>			
Semana 14	9%	30%	15,3, 27,2
Semana 24	13%	35%	15,1, 28,4
<b>ACR 70</b>			
Semana 14	3%	12%	5,3, 13,4
Semana 24	4%	18%	8,8, 18,1

<sup>a</sup> Para diferencia en las proporciones  
<sup>b</sup> N refleja los pacientes aleatorizados.

**Figura 1: Estudio 1 de IV en AR: Porcentaje de pacientes que lograron respuesta ACR 20 con el tiempo: pacientes aleatorizados**



El análisis se basa en la población por intención de tratar. La última observación llevada adelante se realizó por datos faltantes. Los pacientes que suspendieron el tratamiento por falta de eficacia se consideraron individuos sin respuesta al tratamiento ya que fueron pacientes que comenzaron a tomar medicamentos prohibidos o no lograron una mejoría de al menos el 10% en los recuentos de articulaciones en la semana 16.

  
 FARM. HUELTING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODEHADA  
 MAT. NAC. N° 13.168

*J*

0372



La mejoría en todos los componentes de los criterios de respuesta ACR para el grupo tratado con SIMPONI® I.V. + MTX fue mayor que en el grupo tratado con placebo + MTX del Estudio 1 de IV en AR, según se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 3: Componentes de la respuesta ACR en la semana 14**

	<b>Estudio 1 de IV en AR AR activa, a pesar de MTX</b>	
	<b>Placebo + MTX Media (rango)</b>	<b>SIMPONI® I.V. + MTX* Media (rango)</b>
N <sup>a</sup>	197	395
<b>Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)</b>		
Inicio	15 (5,47)	15 (4,56)
Semana 14	11 (0,41)	6 (0,37)
<b>Cantidad de articulaciones doloridas (0-68)</b>		
Inicio	26 (6,68)	26 (5,68)
Semana 14	20 (0,68)	13 (0,68)
<b>Evaluación del dolor por parte del paciente (0-10)</b>		
Inicio	6,5 (0,3, 10,0)	6,5 (1,3, 10,0)
Semana 14	5,6 (0,2, 10,0)	3,9 (0,1, 9,6)
<b>Evaluación general de la actividad de la enfermedad por parte del paciente (0-10)</b>		
Inicio	6,5 (0,7, 10,0)	6,5 (1,4, 10,0)
Semana 14	5,5 (0,4, 10,0)	4,0 (0,1, 9,6)
<b>Evaluación general de la actividad de la enfermedad por parte del médico (0-10)</b>		
Inicio	6,3 (0,2, 9,5)	6,2 (1,5, 10,0)
Semana 14	4,9 (0,1, 9,3)	3,1 (0,0, 8,2)
<b>Puntuación de HAQ (0-3)</b>		
Inicio	1,6 (0,0, 3,0)	1,6 (0,0, 3,0)
Semana 14	1,4 (0,0, 3,0)	1,1 (0,0, 3,0)
<b>CRP (mg/dl) (0-1)</b>		
Inicio	2,2 (0,02, 10,60)	2,8 (0,07, 21,10)
Semana 14	1,8 (0,02, 10,50)	0,9 (0,02, 12,00)

**Nota:** Todos los valores representan las medias

N<sup>a</sup> refleja pacientes aleatorizados. La cantidad real de pacientes evaluables por cada criterio de valoración puede variar.

*[Handwritten Signature]*  
 FARM. HUI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 MAJ. NAC. N° 13.168

*[Handwritten mark]*

037 :



En la semana 14, una proporción mayor de pacientes tratados con SIMPONI® I.V. + MTX alcanzaron un nivel bajo de actividad de la enfermedad según lo medido por un DAS28-CRP menor que 2.6 en comparación con el grupo de placebo + MTX (15% comparado con 5%; intervalo de confianza del 95% para la diferencia [6,3%, 15,5%]).

Respuesta radiográfica

En el Estudio 1 de IV en AR se evaluaron radiográficamente las lesiones articulares estructurales y se expresaron como un cambio en el puntaje de van der Heijde-Sharp (vdH-S) modificado y sus componentes, el puntaje de erosión y el grado de estrechamiento del espacio articular (JSN) en la semana 24 en comparación con el inicio. El grupo tratado con SIMPONI® I.V. + MTX inhibió la progresión de las lesiones estructurales en comparación con el tratado con placebo + MTX, según lo evaluara el puntaje total de vdH-S, como se muestra en la Tabla 4.

**Tabla 4: Cambio radiográfico con respecto al inicio en la semana 24**

	<b>Placebo + MTX (N=197)<sup>a</sup></b>	<b>SIMPONI® I.V. + MTX (N=395)<sup>a,b</sup></b>
	<b>Media</b>	<b>Media</b>
<b>Cambio en la puntuación vdH-S total</b>	1,1	0,03*
<b>Cambio en la puntuación de la erosión</b>	0,5	-0,1
<b>Cambio en la puntuación de JSN</b>	0,6	0,1


<sup>a</sup> N refleja pacientes aleatorizados  
<sup>b</sup> el valor de p se muestra solamente para el criterio principal de valoración secundaria  
\* p ≤ 0,001

En la semana 24, una mayor proporción de pacientes del grupo de SIMPONI® I.V. + MTX (71%) no tuvo progresión de daños estructurales (cambio en la puntuación vdH-S total ≤ 0), en comparación con el 57% de los pacientes del grupo de placebo + MTX. En la semana 52, el cambio medio con respecto al inicio en la puntuación vdH-S total fue de 1,2 en pacientes originalmente aleatorizados para recibir placebo + MTX que cambiaron a SIMPONI® I.V. + MTX en la semana 16 o 24 y de 0,1 en pacientes originalmente aleatorizados para recibir SIMPONI® I.V. + MTX que permanecieron en tratamiento activo.

Respuesta de la función física en pacientes con AR

La función física se evaluó con el índice del incapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI). En la semana 14, el grupo tratado con SIMPONI® I.V. + MTX mostró una

J

  
**FARM. HOEL PING TSANG**  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

0372



mejoría media mayor en HAQ-DI en comparación con el tratado con placebo + MTX (0,5 comparado con 0,2; intervalo de confianza del 95% para la diferencia [0,2, 0,4]).

## TOXICOLOGÍA

Los estudios toxicológicos preclínicos son estudios de dosis múltiples IV y estudios de dosis únicas y múltiples SC de hasta 6 meses de duración, un estudio de desarrollo embriofetal en el que se evaluaron los efectos maternos y fetales del tratamiento con golimumab durante la gestación, y un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en el que se evaluaron los efectos maternos y neonatales del tratamiento con golimumab durante la gestación y la lactancia. También se evaluó la toxicidad en el desarrollo y la reproducción de un anticuerpo monoclonal (mAb) anti-TNF $\alpha$  de ratón análogo, cVlg, estudio que se incluyó como datos de apoyo complementarios para el desarrollo de golimumab. Asimismo, se efectuó un estudio de reactividad cruzada con tejido humano *in vitro*.


Los resultados de los estudios de toxicología no clínicos se resumen en la Tabla 5.

### **Estudios toxicológicos con dosis repetidas**

Se efectuaron tres estudios de toxicidad de dosis repetidas para respaldar la administración de golimumab a pacientes. En el estudio IV de 6 meses, no se detectaron hallazgos anormales en la necropsia que fueran considerados relacionados con golimumab, excepto una histoplasmosis diseminada en un animal del grupo de recuperación de 25 mg/kg. Este hallazgo no es inesperado porque las infecciones oportunistas son riesgos conocidos de los inhibidores anti-TNF y se han observado en seres humanos tratados con estos agentes anti-TNF. En el estudio IV de 6 meses y en el estudio SC de seis meses se produjo un ligero incremento del número de linfocitos circulantes. En el estudio IV de 6 meses hubo una ligera disminución de la respuesta inmunitaria a humoral a KLH. Tal reducción no se observó en el estudio SC de 6 meses, en el que se utilizó un protocolo de inmunización diferente. Las modificaciones de los linfocitos y la ligera disminución de la respuesta inmunitaria a la inmunización con KLH se consideran respuestas biológicas a la inhibición del TNF $\alpha$  y no se consideran de importancia toxicológica.

### **Estudios de toxicidad en el desarrollo y la reproducción**

La administración de golimumab a mono cynomolgus durante la gestación y la lactancia no produjo efectos adversos en el desarrollo (incluido el del sistema inmunitario). Los fetos se expusieron a golimumab durante la gestación. Golimumab adquirido durante el período fetal persistió en el suero de las crías durante al menos 6 meses después del parto. Se detectó golimumab en la leche materna en concentraciones aproximadamente 350 veces menores que las concentraciones séricas maternas.

  
FARM. TIERI PING HSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168





En los estudios de ratones con cV1q, no se detectaron efectos toxicológicamente significativos del tratamiento con mAb anti-TNF $\alpha$  en la fertilidad, en el desarrollo embriofetal, prenatal y posnatal ni inmunotoxicidad en el desarrollo.

### Genotoxicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad con golimumab. A causa de su gran tamaño molecular, no cabe esperar que los mAb atraviesen las membranas celulares y nucleares ni accedan o interaccionen con el ADN u otro material cromosómico.

### Carcinogenicidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con golimumab.

**TABLA 5: Estudios toxicológicos preclínicos con golimumab o con anticuerpo monoclonal anti-TNF $\alpha$  de ratón (cV1q)**

Número de estudio	Especie de estudio	Vía de administración, dosis/posología y/o concentración	Resultados
T-2000-004	Tejido humano (reactividad cruzada tisular <i>in vitro</i> ) (GLP)	Golimumab (estirpe celular 466D) 1, 10 y 200 $\mu$ g/ml Tejidos de 3 donantes humanos	Golimumab no reaccionó con la mayor parte de los tejidos humanos normales evaluados.  Reactividad ligera a moderada (tinción) del epitelio anexal de la piel de 2 de 3 donantes y ligera tinción de los queratinocitos en la epidermis (estrato de Malpigo) de la piel del pezón por encima de la mama (glándula mamaria) de 1 de 3 donantes.
T-2000-007	Monos cynomolgus (toxicidad IV subcrónica durante 1 mes) (GLP)	Golimumab (estirpe celular 466D) 0, 10 y 50 mg/kg IV Una vez a la semana durante 4 semanas 5 machos y 5 hembras/ grupo	Golimumab no produjo efectos relacionados con el tratamiento en el peso corporal, el consumo de alimentos, las exploraciones físicas, las observaciones clínicas, las exploraciones oftálmicas, el ECG y la patología clínica y anatómica. Tampoco tuvo efectos sobre la inmunotoxicidad evaluada.

0372



			<p>mediante análisis de subgrupos de linfocitos, la respuesta inmunitaria humoral a la inmunización con KLH (100 µg IM en adyuvante de Freund incompleto los días 8 y 22) y la inmunohistopatología de órganos linfoides (linfocitos CD3, CD20).</p> <p>El NOAEL fue de al menos 50 mg/kg.</p> <p>La C<sub>máx</sub> con el NOAEL fue de 2.428 µg/ml en los machos y 2.468 µg/ml en las hembras.</p>
T-2004-006	Monos cynomolgus (toxicidad crónica IV durante 6 meses) (GLP)	<p>Golimumab (estirpe celular C524A)</p> <p>0, 25 y 50 mg/kg IV</p> <p>Una vez a la semana durante 13 ó 25 semanas</p> <p>8 machos y 8 hembras/grupo</p>	<p>Golimumab no produjo efectos relacionados con el tratamiento en el peso corporal, el consumo de alimentos, las exploraciones físicas, los ECG, las observaciones clínicas, las exploraciones oftálmicas y la patología clínica. El único hallazgo anatomopatológico posiblemente relacionado con el tratamiento fue un único caso de histoplasmosis diseminada en un animal tratado con 25 mg/kg y sometido a necropsia 3 meses después de la última dosis.</p> <p>La inmunotoxicidad se evaluó mediante análisis de subgrupos de linfocitos (CD3, CD20, CD4, CD8, CD14, CD16, CD44, CD45A), la respuesta inmunitaria humoral (KLH 10 mg IM) y la inmunohistopatología de órganos linfoides (CD3, CD20). El tratamiento con golimumab</p>

FARM. F. P. T. P. N. G. T. S. A. N. G.  
 CO-DIRECCIÓN TÉCNICA  
 APODERADA  
 MAT. NAC. N° 13.168

0372



			<p>produjo un ligero incremento de los linfocitos de sangre periférica y una ligera disminución de la respuesta inmunitaria humoral a KLH. Se consideró que estos pequeños cambios carecían de importancia toxicológica. Golimumab no tuvo efectos relacionados con el tratamiento sobre la inmunohistopatología de tejidos linfoides.</p> <p>El NOAEL fue de al menos 50 mg/kg.</p> <p>La C<sub>máx</sub> con el NOAEL fue de 2,819 µg/ml en los machos y 2437 µg/ml en las hembras.</p>
T-098-004	Ratones (toxicidad crónica IV durante 6 meses) (GLP)	<p>CV1q</p> <p>0, 10,40 mg/kg IV</p> <p>Una vez a la semana durante 13 ó 25 semanas</p> <p>40 machos y 40 hembras/grupo</p>	<p>No hubo efectos del tratamiento con cV1q sobre las observaciones clínicas, el peso corporal, el consumo de alimentos, las evaluaciones oftalmológicas, de química sérica o hematológicas. No se observaron hallazgos patológicos que se considerasen relacionados con el tratamiento con cV1q.</p>
T-2000-008	Monos cynomolgus (tolerancia local de una única dosis SC) (GLP)	<p>Golimumab (estirpe celular 466D) 10 mg/kg</p> <p>Inmunoglobulina humana (IGIV)</p> <p>3,0 mg/kg</p>	<p>Golimumab fue bien tolerado con una única dosis SC de 10 mg/kg.</p> <p>Las observaciones macroscópicas de irritación local (eritema, edema y calor) en los animales tratados con golimumab fueron similares a las subsiguientes a la inyección SC de IGIV.</p>
T-2000-	Monos	Golimumab (estirpe	Golimumab fue bien tolerado

9

FARM. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 MAT. NAC. N° 13.168

0372



009	cynomolgus (tolerancia local SC durante 1 mes) (GLP)	celular 466D) 10 mg/kg  Inmunoglobulina humana (IGIV) 3,0 mg/kg  Dos veces a la semana durante 4 semanas	con dosis SC múltiples de 10 mg/kg.  Las observaciones macroscópicas de irritación local (eritema, edema y calor) en los animales tratados con golimumab fueron similares a las subsiguientes a la inyección SC de IGIV.
T-2002-001	Monos cynomolgus (toxicidad crónica SC durante 6 meses) (GLP)	Golimumab (estirpe celular C524A) 0, 25, 50 mg/kg  Dos veces a la semana durante 13 o 26 semanas  8 machos y 8 hembras/grupo	Golimumab no produjo efectos relacionados con el tratamiento en el peso corporal, el consumo de alimentos, las exploraciones físicas, los ECG, las observaciones clínicas, las exploraciones oftálmicas y la patología clínica y anatómica.  La inmunotoxicidad se evaluó mediante análisis de subgrupos de linfocitos (CD3, CD20, CD4, CD8, CD14, CD16, CD44, CD45A), la respuesta inmunitaria humoral (KLH 100 µg IM en adyuvante de Freund incompleto los días 12 y 30) y la inmunohistopatología de órganos linfáticos (CD3, CD20). El tratamiento con golimumab produjo un ligero incremento de los linfocitos de sangre periférica que se consideró carente de importancia toxicológica. Golimumab no afectó a los títulos de anticuerpos contra KLH ni a la inmunohistopatología

9

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.1.

0372




			<p>de tejidos linfáticos.</p> <p>El NOAEL fue de al menos 50 mg/kg.</p> <p>La <math>C_{m\acute{a}x}</math> con el NOAEL fue de 2,492 <math>\mu\text{g/ml}</math> en los machos y 2427 <math>\mu\text{g/ml}</math> en las hembras.</p>
<b>Estudios del desarrollo y la reproducci3n</b>			
T-2003-005	Monos cynomolgus (desarrollo embriofetal) (GLP)	<p>Golimumab (estirpe celular C524A) 0, 25, 50 mg/kg SC</p> <p>Dos veces a la semana desde el d3a 20 de la gestaci3n (DG 20) hasta el DG 51 (periodo de organog3nesis)</p> <p>12-14 hembras preñadas/grupo</p>	<p>Se extrajeron los fetos mediante ces3rea el DG 100 y se examin3 la presencia de anomal3as del desarrollo. Se evaluaron los posibles efectos en el desarrollo del sistema inmunitario fetal mediante an3lisis de subgrupos de linfocitos de la sangre del cord3n e inmunohistopatolog3a de 3rganos linfoides fetales.</p> <p>Golimumab no produjo efectos relacionados con el tratamiento en las madres ni en los fetos.</p> <p>El NOAEL fue de al menos 50 mg/kg.</p> <p>La <math>C_{m\acute{a}x}</math> materna con el NOAEL fue de 1,576 <math>\mu\text{g/ml}</math></p> <p>Las concentraciones s3ricas en el DG 100 con el NOAEL fueron de 62 <math>\mu\text{g/ml}</math> en las madres y 32 <math>\mu\text{g/ml}</math> en los fetos.</p>
T-2004-007	Monos cynomolgus (desarrollo pre y pos-natal) (GLP)	<p>Golimumab (estirpe celular C524A) 0, 25, 50 mg/kg SC</p> <p>Dos veces a la semana desde el DG 50 hasta el d3a de la</p>	<p>Se examinaron en las cr3as (generaci3n F1) desde el nacimiento (aproximadamente DG 165) hasta los 6 meses de vida el desarrollo morfol3gico y funcional, el peso corporal, el consumo de alimentos, el ECG,</p>

FARM. HUEL PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.163

03712



		<p>lactancia (DL) 33</p> <p>12 hembras preñadas/grupo</p>	<p>las exploraciones oftálmicas y la patología clínica. Se realizaron exámenes completos de la patología anatómica macroscópica y limitados de la patología microscópica en las crías a los 6-8 meses de vida.</p> <p>Se determinó la función inmunitaria de las crías a los 6 meses de vida mediante la respuesta inmunitaria humoral a las inmunizaciones con toxoide tetánico (TTX, 6 Lf IM) y KLH (2 mg/kg SC) y las respuestas dérmicas de hipersensibilidad retardada (HR) a la inyección intracutánea de TTX.</p> <p><b>Golimumab no produjo efectos relacionados con el tratamiento en las madres ni en los fetos.</b></p> <p>El NOAEL fue de al menos 50 mg/kg.</p> <p>La <math>C_{máx}</math> materna con el NOAEL fue de 1,482 <math>\mu\text{g/ml}</math>.</p> <p><b>La concentración en la leche materna el DL 28 fue de 3,6 <math>\mu\text{g/ml}</math>. Golimumab fue detectable en el suero de las crías hasta los 6 meses de vida.</b></p>
T-098-003	Ratones (fertilidad masculina y femenina) (GLP)	<p>cV1q</p> <p>0, 10 y 40 mg/ kg IV</p> <p>Machos: una vez a la semana comenzando 56 días (8 semanas) antes del</p>	<p>cV1q no produjo efectos relacionados con el tratamiento en la fertilidad y la reproducción general.</p>

  
 FARM. HWEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORATEO  
 APODERADA  
 MAT. NAC. N° 13.

0372



		<p>apareamiento y continuando hasta el apareamiento (2 semanas) y la semana antes del sacrificio.</p> <p>Hembras: comenzando 2 semanas antes del apareamiento y el DG 0 y 7.</p>	
T-096-011	Ratones (desarrollo embriofetal) (GLP)	<p>cVlq</p> <p>0, 10, 40 mg/kg IV</p> <p>DG 6 y DG 12</p>	cVlq no produjo toxicidad materna ni en el desarrollo.
T-2001-002	Ratones (desarrollo pre y posnatal) (GLP)	<p>cVlq</p> <p>0, 10, 40 mg/kg IV</p> <p>DG 6, 12, 18 y DL 3, 9, 15</p>	<p>cVlq no produjo toxicidad materna ni en el desarrollo en los ratones de la generación F1, es decir, no tuvo efectos en las evaluaciones conductuales/funcionales y de la reproducción/ desarrollo después del destete. Los parámetros de inmunotoxicidad evaluados en dicha generación a las 11 semanas de vida no mostraron efectos relacionados con el tratamiento, con la salvedad de una ligera disminución, carente de importancia toxicológica, de la respuesta inmunitaria humoral a la inmunización con SRBC en las hembras tratadas con 40 mg/kg.</p>
T-2003-013	Ratones (inmunotoxicidad en el desarrollo) (GLP)	<p>CVlq</p> <p>0, 40 mg/kg IV</p> <p>DG 6, 12 y 18 o</p>	cVlq no produjo toxicidad materna ni en el desarrollo en los ratones de la generación F1, ni tampoco efectos relacionados con el tratamiento en los

FARM. HUEI PING TSANG  
 CO. DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 MAT NAC. N° 13.108

0372



	DG 6, 12, 18 y DL 3, 9, 15	parámetros de inmunotoxicidad, es decir, no afectó a la respuesta inmunitaria humoral a la inmunización con SRBC.
--	----------------------------	---

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

### **Consideraciones sobre la posología**

La infusión intravenosa de SIMPONI® I.V. debe ser administrada por profesionales sanitarios calificados que se encuentren entrenados para detectar problemas relacionados con la infusión. Ver la sección Administración para conocer las instrucciones completas sobre la infusión intravenosa de SIMPONI® I.V.

### **Dosis recomendada y ajuste de la dosis**

SIMPONI® I.V. se administra por infusión intravenosa.

### ***Pacientes adultos con Artritis reumatoide***

2 mg/kg de SIMPONI® I.V. administrados como una infusión intravenosa de 30 minutos en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 8 semanas.

No se han establecido la seguridad y eficacia de cambiar entre formulaciones intravenosas y subcutáneas ni las vías de administración.

## **Poblaciones especiales**

### ***Geriatría***

Los parámetros farmacocinéticos, incluyendo la depuración aparente, no se vieron influenciados por la edad en los estudios clínicos de SIMPONI® I.V. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, Geriatría).

### ***Pediatría***

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SIMPONI® I.V. en pacientes pediátricos de 17 años y menores.

### ***Insuficiencia renal***

No se han realizado estudios específicos de SIMPONI® I.V. en pacientes con insuficiencia renal.

g

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168



03712



### **Insuficiencia hepática**

No se han realizado estudios específicos de SIMPONI® I.V. en pacientes con insuficiencia hepática. SIMPONI® I.V. debe usarse con precaución en sujetos con deterioro de la función hepática.

### **Administración**

SIMPONI® I.V. se suministra como una solución estéril para infusión intravenosa, (ver *Consideraciones sobre la posología*).

### **Usar una técnica aséptica.**

1. Calcule la dosis y la cantidad de viales de SIMPONI® I.V. necesarios en base al peso del paciente. Cada vial de 4 ml de SIMPONI® I.V. contiene 50 mg de golimumab.
2. Verifique que la solución sea incolora a amarillo claro. La solución puede desarrollar algunas partículas translúcidas y finas, ya que golimumab es una proteína. No la use si observa partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas.
3. Diluya el volumen total de la solución de SIMPONI® I.V. hasta obtener 100 ml con cloruro de sodio al 0.9 % p/v para la infusión. Esto se puede realizar mediante la extracción de un volumen de la solución de cloruro de sodio al 0.9 % p/v de la bolsa o botella de infusión de 100 ml igual al volumen total de SIMPONI® I.V., y descarte la solución extraída.
4. Agregue lentamente el volumen total de la solución de SIMPONI® I.V. a la botella o bolsa de infusión de 100 ml. Mezcle suavemente.
5. Antes de la infusión, inspeccione visualmente los medicamentos parenterales para detectar partículas o decoloración. No la use si observa partículas opacas visibles, decoloración o partículas extrañas.
6. Use sólo un equipo de infusión con un filtro en línea, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,22 micrómetros o menos). No guarde ninguna porción sin usar de la solución para infusión para ser reusada.
7. No se realizaron estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la administración concomitante de SIMPONI® I.V. con otros agentes. No realice la infusión de SIMPONI® I.V. en la misma línea intravenosa en forma concomitante con otros agentes.
8. Lleve a cabo la infusión de la solución diluida durante 30 +/- 10 minutos. La infusión de la solución diluida se debe completar dentro de las 6 horas posteriores a la preparación.

FARM. HUEI PING TSANG  
CG-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

9. Todo producto sin usar o residuos se deben eliminar según los requerimientos locales.

### CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con infecciones graves tales como sepsis, tuberculosis e infecciones oportunistas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Infecciones).
- Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de moderada a severa (Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés) clase III/IV) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Cardiovasculares).
- Pacientes hipersensibles a golimumab o a cualquiera de los ingredientes de la formulación o compuesto del envase. Para una lista completa, ver la sección FORMAS FARMACÉUTICAS, COMPOSICIÓN Y ACONDICIONAMIENTO de la Monografía del Producto.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### *Advertencias y precauciones graves*

#### Infecciones

- Con el uso de antagonistas del TNF, incluido golimumab, se han observado infecciones graves que requieren hospitalización o son mortales, tales como sepsis, tuberculosis (TB), infección fúngica invasiva y otras infecciones oportunistas. Se debe suspender la administración de SIMPONI® I.V. si el paciente desarrolla una infección grave o sepsis. No se debe iniciar el tratamiento con SIMPONI® I.V. en pacientes con infección activa, incluidas infecciones crónicas o localizadas (ver la sección Infecciones más abajo).
- Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de SIMPONI® I.V. en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o latentes, incluida tuberculosis, o con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir una infección o que hayan residido en regiones donde la tuberculosis y las infecciones fúngicas invasivas tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas.
- Se ha observado tuberculosis (frecuentemente diseminada o extrapulmonar en la presentación clínica) en pacientes que reciben bloqueantes del TNF, incluido golimumab. La tuberculosis puede deberse a la reactivación de una infección de tuberculosis latente o a una nueva infección.
- Se deben efectuar pruebas de detección de tuberculosis activa y latente a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® I.V.
- Si se diagnostica tuberculosis latente, se debe iniciar el tratamiento anti-tuberculosis antes de comenzar con SIMPONI® I.V.

Los médicos deben controlar a los pacientes que reciben SIMPONI® I.V. por signos y síntomas.

tuberculosis activa, incluso a los pacientes cuyo análisis de infección de tuberculosis latente haya dado negativo.

**Neoplasias malignas**

- Se ha informado la aparición de linfomas y otras neoplasias malignas, algunas mortales, en pacientes niños y adolescentes tratados con bloqueantes del TNF, grupo al que pertenece golimumab.

**Infecciones**

Se han informado infecciones bacterianas (incluidas sepsis y neumonía), micobacterianas (tuberculosis), fúngicas invasivas y oportunistas, con casos de muerte, en pacientes que recibieron bloqueantes del TNF, incluido golimumab. Algunas de estas infecciones graves se presentaron en pacientes que recibían tratamiento inmunosupresor concomitante, lo que, además de su enfermedad subyacente, podría predisponerlos para las infecciones.

SIMPONI® I.V. no debe administrarse a pacientes con infecciones activas clínicamente importantes. Debe actuarse con precaución cuando se considere el uso de SIMPONI® I.V. en pacientes con infecciones crónicas o antecedentes de infecciones recurrentes. Debe informarse a los pacientes sobre la exposición a los posibles factores de riesgo de infección según corresponda, y recomendarles que los eviten.

**- Tuberculosis**

Debe evaluarse a los pacientes respecto de los factores de riesgo para la tuberculosis (incluido el contacto cercano con una persona con tuberculosis activa) y se los debe analizar para descartar una infección latente de tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® I.V. Debe instituirse el tratamiento de la infección latente de tuberculosis antes del tratamiento con SIMPONI® I.V.

Debe considerarse el tratamiento de la tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® I.V. en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los cuales no se pueda confirmar un adecuado curso de tratamiento.

Los análisis de tuberculosis latente pueden arrojar resultados falso negativos, especialmente en pacientes inmunodeprimidos o gravemente enfermos. Antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® I.V., debe evaluarse el tratamiento de la TB latente en pacientes que tengan importantes factores de riesgo de tuberculosis, a pesar del resultado negativo en el análisis de tuberculosis latente. La decisión de iniciar el tratamiento contra la tuberculosis en estos pacientes sólo debe tomarse luego de consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis, y teniendo en cuenta tanto el riesgo de infección latente de tuberculosis como los riesgos del tratamiento contra la tuberculosis.

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

0372



En pacientes que recibieron SIMPONI® I.V., la tuberculosis se ha presentado con frecuencia como enfermedad diseminada o extrapulmonar. Han ocurrido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con SIMPONI® durante y luego del tratamiento contra la tuberculosis latente. Se debe controlar atentamente a los pacientes que reciban SIMPONI® I.V. para identificar signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento, incluidos los pacientes con resultados negativos en los análisis de tuberculosis latente o que fueron previamente tratados contra la infección de tuberculosis.

- **Infecciones oportunistas**

Se han informado infecciones oportunistas producto de organismos bacterianos, micobacterianos, micóticos invasivos, virales o parasitarios, que incluyen la aspergilosis, blastomycosis, candidiasis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, legionellosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis con bloqueantes del TNF. Con frecuencia, los pacientes han presentado enfermedades diseminadas en lugar de localizadas.

En los pacientes que residieron o viajaron a zonas en las que las infecciones fúngicas invasivas, como histoplasmosis, coccidioidomycosis o blastomycosis son endémicas, deben evaluarse cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento con SIMPONI® I.V. antes de iniciar o continuar el tratamiento con loSIMPONI® I.V. .

Para los pacientes en riesgo tratados con SIMPONI® I.V., se debe sospechar la presencia de una infección fúngica invasiva si desarrollan una enfermedad sistémica grave. Las infecciones fúngicas invasivas se pueden presentar como enfermedades diseminadas en lugar de localizadas, y las pruebas de determinación de antígenos y anticuerpos pueden dar un resultado negativo en algunos pacientes con infección activa. Se debe considerar la administración de un tratamiento antifúngico empírico adecuado, mientras se trabaja en la obtención de un diagnóstico. La decisión de administrar un tratamiento antifúngico empírico se tomará consultando con un médico experto en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas y se tendrán en cuenta tanto los riesgos de una infección fúngica grave como los de un tratamiento antifúngico.

- **Reactivación del virus de la hepatitis B (HBV)**

Tal como se observó con el uso de otros inmunosupresores, el uso de bloqueantes del TNF, incluyendo golimumab, se ha asociado con la reactivación del virus de la hepatitis B (HBV) en pacientes que son portadores crónicos del virus (es decir, positivos al antígeno de superficie). En algunos casos, la reactivación del HBV que ocurrió en conjunto con el tratamiento de bloqueantes del TNF fue mortal. La mayoría de estos informes fueron de pacientes que recibieron inmunosupresores concomitantes. Los pacientes deben realizarse un análisis para infección por HBV antes de iniciar el tratamiento con inmunosupresores, incluido SIMPONI® I.V. Para pacientes que den positivo al antígeno de superficie de la hepatitis B, se recomienda la

J

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

0372



consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores crónicos de hepatitis B deben ser adecuadamente evaluados y controlados antes de iniciar, durante el tratamiento, y por varios meses luego de suspender SIMPONI® I.V.

### **Neoplasias malignas**

Se desconoce la posible función del tratamiento con bloqueantes del TNF en el desarrollo de neoplasias malignas. Debe actuarse con precaución cuando se evalúe el tratamiento con bloqueantes del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasias malignas o se considere continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasias malignas.

#### **- Neoplasias malignas pediátricas**

Se han informado casos de neoplasias malignas, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron bloqueantes del TNF (inicio del tratamiento  $\leq$  18 años de edad), grupo al cual pertenece golimumab. Aproximadamente la mitad de estos informes fueron linfomas, incluido el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. Los otros casos representaron una variedad de diferentes neoplasias malignas, incluidas neoplasias malignas infrecuentes que suelen asociarse con inmunosupresión, y neoplasias malignas que no se observan habitualmente en niños y adolescentes. Las neoplasias malignas se produjeron después de una mediana de 30 meses (rango de 1 a 84 meses) después de la primera dosis del tratamiento con bloqueante del TNF. La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores concomitantemente, tales como metotrexato, azatioprina o 6-mercaptopurina. Estos casos se informaron después de la comercialización y derivan de una variedad de orígenes, entre ellos los registros e informes espontáneos posteriores a la comercialización.

#### **- Linfoma**

En las fases controladas de ensayos clínicos de todos los bloqueantes del TNF, incluido SIMPONI®, se observaron más casos de linfoma entre pacientes que recibían tratamiento anti-TNF que en pacientes del grupo de control. Durante los ensayos clínicos de Fase II y Fase III con SIMPONI®, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con SIMPONI® fue superior a la esperada en la población general. Los pacientes con artritis reumatoidea y otras enfermedades inflamatorias crónicas, especialmente los pacientes con enfermedad muy activa y/o exposición crónica a tratamientos inmunosupresores, pueden estar en un riesgo más elevado (de hasta varios órdenes de magnitud) que la población general para el desarrollo de linfoma, incluso en ausencia de tratamiento con bloqueantes del TNF.

Se han informado casos infrecuentes de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL, *por sus siglas en inglés*) posteriores a la comercialización en pacientes tratados con otros bloqueantes del TNF. Este tipo infrecuente de linfoma de células T posee una evolución de la enfermedad muy agresiva y suele ser mortal. Casi todos los casos informados con bloqueantes del TNF ocurrieron en pacientes con enfermedad de Crohn y algunos de ellos, en pacientes con colitis

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

0372



ulcerosa. La mayoría ocurrieron en adolescentes y adultos jóvenes de sexo masculino. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina (AZA), o 6-mercaptopurina (6-MP) concomitantemente con un bloqueante del TNF durante y previo al diagnóstico. Debe considerarse con cuidado el riesgo potencial con la combinación de AZA o 6-MP y SIMPONI®. No puede descartarse el riesgo de desarrollo de linfoma hepatosplénico de células T en pacientes tratados con bloqueantes del TNF.

#### **Leucemia**

Se han informado casos de leucemia aguda y crónica con el uso posterior a la comercialización de bloqueantes del TNF, incluido SIMPONI® I.V., en artritis reumatoide y en otras indicaciones. Incluso en ausencia de tratamiento con bloqueantes del TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden encontrarse en un riesgo más elevado (de aproximadamente el doble) para el desarrollo de leucemia que la población general.

#### **Neoplasias malignas distintas del linfoma**

En las porciones controladas de ensayos clínicos de Fase 2 y Fase 3 de SIMPONI® en pacientes con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AP), espondilitis anquilosante (EA) y colitis ulcerosa (CU) y ensayos clínicos de Fase 3 de SIMPONI® I.V. en pacientes con AR, la incidencia de neoplasias malignas distintas del linfoma (excluido el cáncer de piel no melanoma) fue similar en los grupos tratados con SIMPONI® y de control.

En un ensayo clínico exploratorio que evaluó el uso de SIMPONI® en pacientes con asma persistente grave, se informaron más neoplasias malignas en pacientes tratados con SIMPONI® que en pacientes del grupo de control. Se desconoce la importancia de esta observación.

#### **Displasia/carcinoma de colon**

Se desconoce si el tratamiento con SIMPONI® influye sobre el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que tienen un mayor riesgo de contraer displasia o cáncer de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa crónica o colangitis esclerosante primaria), o que tuvieron antecedentes previos de displasia o carcinoma de colon deben ser evaluados a intervalos regulares para detectar displasia antes de instituir el tratamiento y durante la evolución de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales. En pacientes con displasia recientemente diagnosticada tratados con SIMPONI® I.V., deben evaluarse con cuidado los riesgos y beneficios para cada paciente y debe considerarse la continuación del tratamiento.

#### **Cáncer de piel**

Se han informado casos de melanoma en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluido golimumab. Se ha informado carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con otros bloqueantes del TNF (ver REACCIONES ADVERSAS, Reacciones adversas al medicamento

04

  
FARM. HOI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

posteriores a la comercialización). Se recomienda realizar exámenes dermatológicos periódicamente para todos los pacientes, especialmente aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

### **Cardiovascular**

#### **- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)**

Se informaron casos de agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y de nueva aparición de ICC con el uso de bloqueantes del TNF, incluido golimumab. Se observaron casos de ICC con SIMPONI® I.V. en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos. En varios ensayos exploratorios de otros bloqueantes del TNF en el tratamiento de ICC hubo proporciones más grandes de pacientes tratados con bloqueantes del TNF que tuvieron exacerbaciones de ICC que requirieron hospitalización o un aumento de la mortalidad. No se ha estudiado SIMPONI® I.V. en pacientes con ICC. SIMPONI® I.V. debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca. Si se decide administrar SIMPONI® I.V. a pacientes con insuficiencia cardíaca, estos deben ser controlados atentamente durante el tratamiento, y debe interrumpirse la administración de SIMPONI® I.V. si aparecen o se agravan los síntomas de insuficiencia cardíaca.

#### **Administración concurrente con anakinra**


Se observaron infecciones graves en estudios clínicos con el uso concurrente de anakinra (un antagonista del receptor de la interleucina-1) y otro bloqueante del TNF, etanercept, con un aumento del riesgo de neutropenia y ningún beneficio clínico adicional. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con este tratamiento combinado, también pueden presentarse toxicidades similares con la combinación de anakinra y otros bloqueantes del TNF. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de SIMPONI® I.V. y anakinra (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Interacciones fármaco-fármaco).

#### **Administración concurrente con abatacept**

En estudios clínicos, la administración concurrente de bloqueantes del TNF y abatacept se asoció con un mayor riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves, en comparación con bloqueantes del TNF solos, sin beneficios clínicos adicionales. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la combinación de bloqueantes del TNF y el tratamiento con abatacept, no se recomienda la combinación de SIMPONI® I.V. y abatacept (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Interacciones fármaco-fármaco).

#### **Administración concurrente con otras terapias biológicas**

g



FARM. PUELL PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

No hay suficiente información sobre el uso concomitante de golimumab con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas condiciones que SIMPONI® I.V. El uso concomitante de SIMPONI® I.V. con estos productos biológicos no se recomienda debido a la posibilidad de un mayor riesgo de infección.

### **Cambio entre tratamientos biológicos**

Cuando se transfiera al paciente de uno a otro agente biológico, debe continuarse el control de los pacientes ya que la superposición de actividad biológica puede aumentar aún más el riesgo de infección.

### **Reacciones hematológicas**

Se han presentado informes de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia aplásica y trombocitopenia en pacientes que recibieron bloqueantes del TNF, incluido golimumab. En estudios clínicos, ocurrieron casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes tratados con SIMPONI® I.V. Debe actuarse con precaución en pacientes tratados con SIMPONI® I.V. que tengan antecedentes actuales o pasados de citopenias importantes. Debe recomendarse a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez). Debe considerarse la suspensión del tratamiento con SIMPONI® I.V. en pacientes con alteraciones hematológicas significativas confirmadas.

### **Sistema inmunológico**


#### **- Inmunosupresión**

Existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluido golimumab, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias malignas, ya que el TNF es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. En 81 pacientes evaluados de estudios de Fase 1 en pacientes con AR no hubo ninguna diferencia sustancial entre los sujetos que recibieron SIMPONI® y placebo con respecto a las respuestas a antígenos de hipersensibilidad de tipo retardada. No se comprende por completo el impacto del tratamiento con golimumab sobre el desarrollo y curso de las neoplasias malignas, así como también de las infecciones activas y/o crónicas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

#### **- Vacunas**

##### **Vacunas elaboradas con virus vivos/agentes infecciosos terapéuticos**

Los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. pueden recibir vacunas concurrentes, excepto vacunas elaboradas con virus vivos.

  
  
EARM. RUELING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT NAC. N° 13.163



0 3 7 2



Se dispone de pocos datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos o sobre la transmisión secundaria de infecciones con la administración de vacunas elaboradas con virus vivos a pacientes que reciben tratamiento anti-TNF. El uso de vacunas elaboradas con virus vivos podría provocar infecciones clínicas, incluidas infecciones diseminadas. Se recomienda no administrar vacunas elaboradas con virus vivos simultáneamente con SIMPONI® I.V.

Otros usos de agentes infecciosos terapéuticos tales como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, instilación vesical de BCG para el tratamiento de cáncer) podrían producir infecciones clínicas, incluidas infecciones diseminadas. No se recomienda administrar agentes infecciosos terapéuticos concomitantemente con SIMPONI® I.V.

### **Reacciones alérgicas**

#### **- Reacciones de hipersensibilidad**

Se han observado reacciones alérgicas (por ejemplo, erupción cutánea, urticaria y raramente anafilaxis y reacción reacciones al suero con síntomas de enfermedad) en pacientes tratados con bloqueantes del TNF. En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad sistémica serias (incluida reacción anafiláctica) tras la administración de SIMPONI®. Algunas de estas reacciones se produjeron luego de la primera administración de SIMPONI®. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria la administración de SIMPONI® I.V. debe ser suspendida inmediatamente y se debe instituir la terapia apropiada.

### **Procesos autoinmunes**

El tratamiento con bloqueantes del TNF, incluido golimumab, puede provocar la formación de autoanticuerpos y, raramente, el desarrollo del síndrome similar al lupus. Se debe suspender el tratamiento si un paciente desarrolla síntomas de un síndrome similar al lupus luego del tratamiento con SIMPONI® I.V. (ver REACCIONES ADVERSAS, Sistema inmunológico, Autoanticuerpos).

Se ha informado hepatitis autoinmune para otros miembros de la clase anti-TNF $\alpha$ .

### **Trastornos desmielinizantes**

El uso de bloqueantes del TNF, grupo al cual pertenece golimumab, se ha asociado con la aparición o la exacerbación de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central (CNS), incluida la esclerosis múltiple (MS), neuritis óptica y trastornos desmielinizantes periféricos, incluyendo síndrome de Guillain-Barré. En ensayos clínicos se han informado casos de desmielinización central, MS, y polineuropatía desmielinizante periférica en pacientes tratados con SIMPONI®. Se deberá tener precaución al recetar el uso de bloqueantes del TNF,

J

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

0372



incluyendo SIMPONI® I.V., en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central y periférico. Se debe considerar la suspensión de SIMPONI® I.V. si se desarrollan estos trastornos.

### **Función sexual/reproducción**

Se desconoce si golimumab puede deteriorar la fertilidad en humanos. No se observó deterioro de la fertilidad en un estudio de toxicidad en la reproducción general y fertilidad realizado en ratones usando un anticuerpo análogo anti- TNF $\alpha$  de ratón.

### **Cirugía**

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con SIMPONI® I.V. en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, incluida la artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se deberá tener en cuenta la larga semivida de este medicamento. El paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con SIMPONI® I.V. deberá ser cuidadosamente controlado en relación con la aparición de infecciones, y se deberán adoptar las medidas adecuadas.

### **Poblaciones especiales**

#### ***Mujeres embarazadas***

Se realizó un estudio toxicológico del desarrollo embriofetal, en el cual se trataron monas cynomolgus gestantes durante el primer trimestre con golimumab en dosis de hasta 50 mg/kg dos veces a la semana (más de 500 veces superior a la dosis clínica propuesta, de 50 mg cada 4 semanas). La concentración sérica máxima materna obtenida en este estudio (1576  $\mu\text{g/ml}$ ) fue más de 900 veces superior a la media de la  $C_{\text{máx}}$  en estado estacionario (1,71  $\mu\text{g/ml}$ ) tras una dosis subcutánea (SC) de 50 mg cada 4 semanas en pacientes con AR, AP y EA. Las muestras de sangre del cordón umbilical tomadas al final del segundo trimestre demostraron que los fetos estaban expuestos a golimumab durante la gestación. Las concentraciones séricas fetales fueron de aproximadamente el 50% de las concentraciones séricas maternas. En este estudio, la exposición a golimumab en el útero no provocó defectos en el desarrollo del feto.

Se realizó un estudio sobre el desarrollo pre y posnatal, en el cual se trataron con golimumab hembras de cynomolgus gestantes durante el segundo y tercer trimestre, así como durante la lactancia. Se detectó golimumab en el suero de los neonatos desde el parto y hasta 6 meses después. La concentración sérica máxima materna obtenida en este estudio (1482  $\mu\text{g/ml}$ ) fue más de 860 veces superior a la media de la  $C_{\text{máx}}$  en estado estacionario (1,71  $\mu\text{g/ml}$ ) tras una dosis subcutánea (SC) de 50 mg cada 4 semanas en pacientes con AR, AP y EA. Golimumab se detectó en la leche materna en concentraciones que fueron aproximadamente 350 veces

d

FARM. HUIE PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

0372



inferiores a las concentraciones séricas maternas. La exposición a golimumab durante la gestación y durante el periodo postnatal no causó defectos en el desarrollo de las crías.

Golimumab atraviesa la placenta. Tras el tratamiento con otro anticuerpo monoclonal bloqueante del TNF durante el embarazo, se han detectado el anticuerpo hasta 6 meses en el suero de los bebés nacidos de mujeres tratadas. Por lo tanto, estos niños pueden tener un mayor riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas de virus vivos a los bebés expuestos a golimumab en el útero durante los 6 meses después de la última inyección de golimumab a la madre durante el embarazo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

No se realizaron estudios en mujeres embarazadas. Se desconoce si SIMPONI® I.V. puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o puede afectar la capacidad reproductiva. Sólo debe administrarse SIMPONI® I.V. a mujeres embarazadas si es claramente necesario.

**Lactancia:**

En el estudio de toxicología en el desarrollo pre- y posnatal de monos cynomolgus, se detectó golimumab en la leche materna en concentraciones aproximadamente 350 veces inferiores a las concentraciones séricas maternas.

Se desconoce si golimumab se libera en la leche materna humana o si se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Dado que muchos fármacos e inmunoglobulinas se liberan en la leche materna humana, y debido al potencial de SIMPONI® I.V. de producir reacciones adversas en lactantes, se las mujeres no deben amamantar durante y por lo menos 6 meses después del tratamiento con golimumab. Se decidirá entre interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

**Pacientes pediátricos (<18 años):**

No se han realizado estudios específicos de SIMPONI® I.V. en pacientes pediátricos.

**Pacientes geriátricos (≥65 años):**

En estudios de SIMPONI® I.V. de Fase 3 no se observaron diferencias globales en cuanto a efectos adversos, efectos adversos graves e infecciones graves en pacientes de 65 años o mayores que recibieron SIMPONI® I.V. en comparación con pacientes más jóvenes. Dado que la incidencia de infecciones es mayor en la población anciana en general, se actuará con precaución a la hora de tratar a los ancianos.

**Mujeres en edad fértil**

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses luego del último tratamiento con golimumab.

cl

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

0372



### **Insuficiencia renal y hepática**

No se han realizado estudios específicos de SIMPONI® I.V. en estas poblaciones de pacientes. SIMPONI® I.V. debe usarse con precaución en sujetos con deterioro de la función hepática.

### **Monitoreo y pruebas de laboratorio**

No existe ninguna interferencia conocida entre SIMPONI® I.V. y las pruebas de laboratorio.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios del efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. SIMPONI® I.V. puede tener poca influencia sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Pueden producirse mareos tras las administración de SIMPONI® I.V.

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

### **Consideraciones generales**

SIMPONI® I.V. se debe usar en combinación con metotrexato (MTX) en pacientes adultos con AR. Puede continuarse con corticosteroides, DMARD no biológicos distintos de MTX y/o AINE durante el tratamiento con SIMPONI® I.V. No se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa con SIMPONI® I.V.

### **Interacciones fármaco-fármaco**

#### **- Uso concurrente de SIMPONI® con otros productos biológicos**

No se recomienda la combinación de SIMPONI® con otros productos biológicos empleados para tratar las mismas afecciones que SIMPONI® I.V., incluidos anakinra o abatacept (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### **- Vacunas de virus vivos/Agentes infecciosos terapéuticos**

No se deben administrar vacunas de virus vivos conjuntamente con SIMPONI® I.V (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Vacunas).

No se deben administrar agentes infecciosos terapéuticos conjuntamente con SIMPONI® I.V.

#### **- Metotrexato**

SIMPONI® I.V. se debe usar con metotrexato (MTX). No se observó ningún efecto significativo de metotrexato sobre la depuración de SIMPONI® I.V.

#### **- Sustratos del citocromo P450**

d

FARM. HWEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

0371



La formación de enzimas del citocromo 450 (CYP450) puede suprimirse aumentando los niveles de citocinas (por ej., TNF $\alpha$ ) durante la inflamación crónica. Por tanto, se espera que para una molécula antagonista de la actividad de la citocina, como golimumab, se pueda normalizar la formación de enzimas CYP450. Al iniciar o suspender SIMPONI<sup>®</sup> I.V. en pacientes tratados con sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho, se recomienda supervisar el efecto (por ej., warfarina) o la concentración del fármaco (por ej., ciclosporina o teofilina) y la dosis individual del medicamento puede ajustarse según sea necesario.

#### **Interacciones con productos herbarios**

No se han establecido interacciones con productos herbarios.

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### **Consideraciones generales sobre las reacciones adversas al medicamento**

Se dispone de datos de seguridad, provenientes de ensayos clínicos de SIMPONI<sup>®</sup> I.V. de Fase 3 y SIMPONI<sup>®</sup> de Fase 2 y 3 con 5519 pacientes tratados con SIMPONI<sup>®</sup> I.V. o SIMPONI<sup>®</sup>, que incluyen 3090 pacientes con artritis reumatoide, 394 con artritis psoriásica, 564 con espondilitis anquilosante, 1240 con colitis ulcerosa y 231 con asma grave persistente.

Los dos ensayos de SIMPONI<sup>®</sup> I.V. incluyeron 326 pacientes control y 908 pacientes tratados con SIMPONI<sup>®</sup> I.V.

Las infecciones de vías respiratorias altas fueron las reacciones adversas más frecuentemente informadas en los ensayos de Fase 3 hasta la semana 16 en pacientes con AR que recibieron administración I.V., afectando al 6% de los pacientes tratados con SIMPONI<sup>®</sup> I.V. en comparación con el 6% de los pacientes control, respectivamente. Las infecciones de vías respiratorias altas y nasofaringitis fueron las reacciones adversas más frecuentes que se informaron en los ensayos combinados de Fase 3 hasta la semana 16 en pacientes con AR, AP y EA que recibieron administración SC, afectando al 7% y 6% de los pacientes tratados con SIMPONI<sup>®</sup> en comparación con el 6% y 5% de los pacientes control, respectivamente. La nasofaringitis fue la reacción adversa informada con mayor frecuencia en los ensayos controlados de Fase 2/3 hasta la semana 6 en pacientes con CU, afectando al 2,5% de los pacientes tratados con SIMPONI<sup>®</sup>, en comparación con el 2,9% de los pacientes de control.

En general, el perfil de seguridad global fue similar para los pacientes que recibieron SIMPONI<sup>®</sup> I.V. y SIMPONI<sup>®</sup>.

#### **Reacciones adversas al medicamento observadas en ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy específicas, puede ser que

FARM. HOEI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

0372



las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos no reflejen las observadas en la práctica y no se deben comparar con las de los ensayos clínicos de otro fármaco. La información sobre reacciones adversas al medicamento obtenida de ensayos clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con el fármaco y para estimar tasas.

La Tabla 6 resume las reacciones adversas al medicamento que se produjeron a una tasa igual o superior al 1% en el grupo de SIMPONI® I.V. + MTX con una incidencia superior que en el grupo placebo + MTX durante el período controlado del estudio 1 de pacientes con AR que recibieron administración IV (GO FURTHER) hasta la semana 24.

**TABLA 6: Reacciones adversas al medicamento informadas por  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. y con mayor incidencia que los pacientes tratados con placebo en el estudio 1 de pacientes con AR que recibieron administración IV (GO-FURTHER) hasta la semana 24.**

	Placebo + MTX	SIMPONI® I.V. + MTX
Pacientes tratados	197	463
Reacción adversa		
<b>Infecciones e infestaciones</b>	47 (23,9%)	126 (27,2%)
Infección de las vías respiratorias altas (tales como infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)	23 (11,6%)	58 (3,0%)
Infecciones víricas (como gripe y herpes)	6 (3,0%)	13 (3,5%)
Bronquitis	2 (1,0%)	12 (2,6%)
<b>Trastornos vasculares</b>	6 (3,0%)	20 (4,3%)
Hipertensión	4 (2,0%)	15 (3,2%)
<b>Trastornos de la piel y subcutáneos</b>	9 (4,6%)	34 (7,3%)
Erupción cutánea	2 (1,0%)	13 (2,8%)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	6 (3,0%)	15 (3,2%)
Pirexia	1 (0,5%)	9 (1,9%)

En el Estudio de IV en AR (GO FURTHER), hasta la semana 24, la proporción de individuos con 1 o más eventos adversos graves fue del 4,1% en el grupo combinado tratado con SIMPONI® I.V. + MTX y del 2,0% en el grupo de placebo + MTX. El evento adverso grave más

FARM. HUET PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

0372



frecuente en los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. hasta la semana 24 fueron infecciones e infestaciones (3/463 pacientes, 0,6% vs. 0/197 pacientes, 0% para placebo), seguido por trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (3/463 pacientes, 0,6% vs. 1/197 pacientes, 0,5% para placebo).

La Tabla 7 resume las reacciones adversas al medicamento que ocurrieron a una tasa igual o mayor al 1% en los grupos de SIMPONI® I.V./SIMPONI® y con una frecuencia mayor que el grupo placebo durante el periodo controlado con placebo de los estudios de fase 3 con SIMPONI® I.V. en pacientes con AR y estudios de fase 3 con SIMPONI® en pacientes con AR, EA y AP, respectivamente.

**TABLA 7: Reacciones adversas al medicamento informadas por  $\geq$  1% de los pacientes en los ensayos de SIMPONI® I.V. de Fase 3 en pacientes con AR y ensayos de SIMPONI® de AR, AP y EA hasta la semana 16<sup>a</sup>**

	Placebo $\pm$ DMARD	SIMPONI® I.V./ SIMPONI® $\pm$ DMARD
<b>Pacientes tratados</b>	<b>965</b>	<b>2566</b>
<b>Reacción adversa</b>		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Mareos	9 (0,9%)	43 (1,7%)
Parestesia	2 (0,2%)	27 (1,1%)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Reacción en el lugar de la inyección (eritema en el lugar de la inyección, urticaria, induración, dolor, moretones, prurito, irritación, parestesia)	14 (1,5%)	97 (3,8%)
Parestesia	4 (0,4%)	32 (1,2%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infecciones bacterianas (tales como celulitis)	8 (0,8%)	38 (1,5%)
Bronquitis	15 (1,6%)	49 (1,9%)
Sinusitis	14 (1,5%)	51 (2,0%)
Infección fúngica superficial	14 (1,5%)	44 (1,7%)
Infección de las vías respiratorias altas (nasofaringitis, faringitis,	133 (13,8%)	418 (16,3%)

FARM. HOEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODIPEA  
MAT. NAC. N° 13.11

0372



**TABLA 7: Reacciones adversas al medicamento informadas por  $\geq 1\%$  de los pacientes en los ensayos de SIMPONI® I.V. de Fase 3 en pacientes con AR y ensayos de SIMPONI® de AR, AP y EA hasta la semana 16<sup>a</sup>**

	Placebo $\pm$ DMARD	SIMPONI® I.V./ SIMPONI® $\pm$ DMARD
laringitis y rinitis)		
Infecciones víricas (como gripe y herpes)	40 (4,1%)	117 (4,6%)
<b>Exploraciones complementarias</b>		
Aumento de alanina aminotransferasa	29 (3,0%)	77 (3,0%)
Aumento de aspartato aminotransferasa	19 (2,0%)	51 (2,0%)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Alopecia	5 (0,5%)	28 (1,1%)
Erupción cutánea	17 (1,8%)	64 (2,5%)
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión	17 (1,8%)	79 (3,1%)

<sup>a</sup> Los pacientes pudieron haber recibido concomitantemente MTX, sulfasalazina, hidroxiclороquina, bajas dosis de corticosteroides ( $\leq 10$  mg de prednisona/día o equivalente), y/o NSAID durante los ensayos).


#### **Otras reacciones adversas al medicamento de ensayos clínicos:**

Las reacciones adversas al medicamento que no aparecen en las tablas de arriba y que ocurrieron en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con golimumab más allá del período de control con placebo incluyeron los eventos enumerados a continuación:

*Infecciones e infestaciones:* Infección de las vías respiratorias inferiores (neumonía)

#### **Muertes**

Durante el período controlado con placebo de los estudios de SIMPONI® I.V. de Fase 3 en AR se informó 1 muerte entre los sujetos tratados con placebo y ninguna muerte entre los sujetos tratados con golimumab. En las porciones controladas y no controladas de estos estudios hubo 2 muertes entre 326 pacientes del grupo placebo (con una mediana de seguimiento de 0,42 años) y 9 muertes entre los 1210 pacientes en los grupos combinados de SIMPONI® I.V. (con una mediana de seguimiento de aproximadamente 1,3 años). La causa más frecuente de muerte entre los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. fueron eventos cardiovasculares (4 de 9 muertes).

  
FARM. HUI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168



0372



### Reacciones en el lugar de la inyección

En el período controlado de los ensayos pivotaes, el 5,1% (123/2392) de los pacientes tratados con golimumab tuvo reacciones en el lugar de la inyección en comparación con el 2,0% (19/969) de los pacientes control. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves y moderadas y la manifestación más frecuente fue eritema en el lugar de la inyección.

### Reacciones de la administración

En los ensayos I.V. pivotaes controlados en AR hasta la semana 16, el 2,5% de los sujetos tratados con placebo y el 3,3% de los sujetos tratados con golimumab tuvieron una reacción a la infusión. No se informaron reacciones serias a la infusión

### Neoplasias malignas (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Neoplasias malignas)

#### Linfoma

La incidencia de linfoma en los pacientes tratados durante los ensayos pivotaes con golimumab fue mayor que la esperada en la población general. En las porciones controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, se observó una mayor incidencia de linfoma en pacientes tratados con golimumab 100 mg comparada con los pacientes tratados con golimumab 50 mg. Estos resultados pueden verse afectados por la pequeña cantidad de eventos, diseños de estudios de Fase 3 y diferentes duraciones de seguimiento en los grupos de tratamiento. La mayoría de los linfomas se produjeron en el Estudio 2 de AR que registró pacientes previamente expuestos a agentes anti-TNF que tuvieron una enfermedad más refractaria y una duración más extensa. Los pacientes con AR y otras enfermedades inflamatorias crónicas, especialmente en los pacientes con una enfermedad altamente activa y/o una exposición crónica a tratamientos con inmunodepresores, pueden correr un riesgo mayor (hasta varias veces más) que la población general de desarrollar un linfoma, aun si no reciben un tratamiento con bloqueantes del TNF. En las porciones controladas y no controladas de los estudios de Fase 2/3 en AR con una mediana de seguimiento de aproximadamente 1,3 años, no hubo casos de linfomas con SIMPONI® I.V.

#### Neoplasias malignas distintas del linfoma

En el periodo controlado de los ensayos pivotaes, la incidencia de neoplasias malignas distintas del linfoma (excluyendo al cáncer de piel no melanoma) fue similar entre el grupo de golimumab y el grupo control. Con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar en la población general. La neoplasia maligna observada con mayor frecuencia en los pacientes tratados con SIMPONI® durante ensayos de fase 3 en AR, AP y EA

M

  
FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

03712



fueron carcinoma de células basales (19/2226, 0,9%), cáncer de mama (11/2226, 0,5%) y cáncer de pulmón (7/2226, 0,3%).

En las porciones controladas y no controladas de estos ensayos durante aproximadamente 1,3 años, la incidencia de neoplasias malignas distintas del linfoma en los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. fue similar a la esperada en la población general y las neoplasias malignas observadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. fue carcinoma de células basales y cáncer de cuello uterino (ambos en 2/1210, 0,2%).

En un ensayo clínico exploratorio en el cual se evaluó pacientes con asma persistente grave, una mayor cantidad de pacientes tratados con SIMPONI® tuvieron neoplasias malignas en comparación con el grupo control. Se desconoce la importancia de este hallazgo en la población con asma.

Se desconoce el rol potencial del tratamiento con bloqueantes del TNF en el desarrollo de neoplasias malignas.

#### **Trastornos desmielinizantes** (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Eventos desmielinizantes)

En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, se observó una mayor incidencia de desmielinización en pacientes que recibieron golimumab 100 mg en comparación con los pacientes que recibieron golimumab 50 mg. Estos resultados pueden verse afectados por la pequeña cantidad de eventos, diseños de estudios pivotaes y diferentes duraciones de seguimiento en los grupos de tratamiento.

No hubo casos de desmielinización en las porciones controladas y no controladas de los estudios de Fase 3 de SIMPONI® I.V. en AR con una mediana de seguimiento de aproximadamente 1,3 años.

#### **Trastornos hepáticos**

En el período controlado de ensayos pivotaes en AR y AP, la proporción de pacientes tratados con golimumab y de control que presentaron elevación leve de la ALT ( $> 1$  y  $< 3 \times$  ULN) fue similar (del 22,1% al 27,4%); en el estudio en EA, se observaron elevaciones leves de la ALT en un mayor número de pacientes tratados con golimumab (25,6%) que en los de control (3,9%). Con una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 años, la incidencia de elevaciones leves de la ALT fue similar en los pacientes tratados con SIMPONI® y en los pacientes control. En el ensayo pivotal en EA, la incidencia de elevaciones leves de la ALT fue mayor en los pacientes tratados con golimumab que en los pacientes control. En el período

J

FARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

0372



controlado de los ensayos pivotaes en CU de inducción con golimumab, se observaron elevaciones leves de la ALT ( $> 1$  y  $< 3 \times$  ULN) en el 8,0% y el 6,9% de los pacientes tratados con golimumab y los pacientes control, respectivamente. En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en CU, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 1 año, la incidencia de elevaciones leves de ALT fue del 17,4% en pacientes que recibieron golimumab y del 11,1% en pacientes que recibieron placebo.

En el período controlado de los ensayos pivotaes en AR y EA, la elevación de la ALT  $\geq 5 \times$  ULN fue poco frecuente y se detectó en más pacientes tratados con SIMPONI® (del 0,4% al 0,9%) que pacientes control (0,0%). No se observó esta tendencia en la población con AP. En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en AR, AP y EA, con una mediana de seguimiento de 5 años, se observaron elevaciones de la ALT  $\geq 5 \times$  ULN en el 2,0% (34/1740 pacientes; 0,81 eventos/100 pacientes-año) en los estudios en AR, 0,8% (3/394 pacientes; 0,91 eventos/100 pacientes-año) en el estudio AP y 1,4% (8/564 pacientes; 0,61 eventos/100 pacientes-año) en los estudios en ES para los pacientes tratados con golimumab. La mayoría de estas elevaciones fueron asintomáticas.

En los períodos controlados de los ensayos pivotaes en CU de inducción con golimumab ocurrieron elevaciones de la ALT  $\geq 5 \times$  ULN en el 0,3% y el 1,0% de los pacientes tratados con golimumab y tratados con placebo, respectivamente. En las porciones controladas y no controladas de los estudios de Fase 2/3 en CU, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 1 año, la incidencia de elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  ULN fue del 2% en pacientes que recibieron SIMPONI® y del 1,5% en pacientes que recibieron placebo. La incidencia de elevaciones de ALT  $\geq 5 \times$  ULN fue del 0,7% en pacientes que recibieron SIMPONI® y del 1,2% en pacientes que recibieron placebo.

En los ensayos controlados de Fase 3 de SIMPONI® I.V. en AR hasta la semana 16, ocurrieron elevaciones leves de la ALT ( $>1$  y  $<3 \times$  ULN) en proporciones similares de pacientes tratados con SIMPONI® I.V. y pacientes tratados con placebo (18,4% versus 16,2% de pacientes). A lo largo de aproximadamente 1,3 años de seguimiento, la incidencia de elevaciones leves de ALT fue del 38,5% (87,96 eventos/100 pacientes-año) en los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. similar a las tasas para SIMPONI® I.V. en el período controlado con placebo (101,82/100 pacientes-año).

En los ensayos controlados de Fase 3 de SIMPONI® I.V. en AR hasta la semana 16, las elevaciones de ALT  $\geq 5 \times$  ULN fueron poco frecuentes y observadas en el 0,6% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,4% de los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. A lo largo de aproximadamente 1,3 años de seguimiento, la incidencia de elevaciones de ALT  $\geq 5 \times$  ULN fue del 1,7% (1,81 eventos/100 pacientes-año) en los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. similar a las tasas para SIMPONI® I.V. en el período controlado con placebo (1,45/100 pacientes-año). Todas estas elevaciones fueron asintomáticas.

FARM. HWEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

M

0372



En los ensayos controlados de Fase 3 de SIMPONI® I.V. en AR hasta la semana 16, las proporciones de pacientes con eventos adversos hepatobiliares fueron 0,1% en los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. y 0,0% en los pacientes tratados con placebo. En las porciones controladas y no controladas de los estudios de Fase 3 en AR a lo largo de aproximadamente 1,3 años, el 0,1% de los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. tuvo eventos adversos hepatobiliares.

### **Infecciones** (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Infecciones)

En el período controlado de ensayos pivotales, la infección de las vías respiratorias altas fue la reacción adversa más frecuente que se informó en el 12,6% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por paciente-año: 0,61; intervalo de confianza del 95%; IC: 0,55, 0,67) según fuera comparado con el 10,7% de los pacientes control (incidencia por paciente-año: 0,53; intervalo de confianza del 95%; IC: 0,44, 0,63). En las porciones controladas y no controladas de los estudios con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, se observaron infecciones de las vías respiratorias altas en el 45,8% (1590/3468; 0,36 eventos por paciente-año) para los pacientes tratados con golimumab.

En el período controlado de ensayos pivotales, se informaron infecciones en el 22,8% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por paciente-año: 1,30; intervalo de confianza del 95%; IC: 1,22, 1,40) en comparación con el 19,9% de los pacientes control (incidencia por paciente-año: 1,23; intervalo de confianza del 95%; IC: 1,09, 1,38). En las porciones controladas y no controladas de los estudios con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, se observaron infecciones en el 66,0% (2288/3468; 0,84 eventos por paciente-año) para los pacientes tratados con golimumab.

Las infecciones serias observadas en los pacientes tratados con golimumab incluyeron sepsis, neumonía, celulitis, absceso, infecciones oportunistas y tuberculosis. En el período controlado de los ensayos en AR, AP y EA, se observaron infecciones serias en el 1,4% de los pacientes tratados con golimumab y en el 1,3% de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de infecciones serias por paciente-año de seguimiento en el periodo controlado de los ensayos en AR, AP y EA fue de 0,07, IC del 95%: 0,05, 0,11 para el grupo de golimumab 100 mg, 0,03, IC del 95%: 0,01, 0,07 para el grupo de golimumab 50 mg y 0,04, IC del 95%: 0,02, 0,08 para el grupo placebo. En el período controlado de los ensayos en CU de inducción con golimumab, se observaron infecciones serias en el 0,8% de los pacientes tratados con golimumab en comparación con el 1,5% de los pacientes control. En las porciones controladas y no controladas de los ensayos pivotales con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, hubo una mayor incidencia de infecciones serias, incluso infecciones oportunistas y TB en pacientes que recibieron golimumab 100 mg en comparación con los pacientes que

*Handwritten mark*

  
FARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168



recibieron golimumab 50 mg. La incidencia por paciente-año de todas las infecciones serias fue 0,04; IC del 95%: 0,04, 0,05, en pacientes que recibieron golimumab 100 mg y 0,03, IC del 95%: 0,02, 0,03, en pacientes que recibieron golimumab 50 mg. Estos resultados pueden verse afectados por los diseños de estudios de Fase 3 y diferentes duraciones de seguimiento en los grupos de tratamiento.

Las infecciones de las vías respiratorias altas fue la reacción adversa más frecuente que se informó en los estudios combinados de Fase 3 de SIMPONI® I.V. hasta la semana 16, las cuales se produjeron en el 6,2% de los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. En los ensayos controlados de Fase 3 de SIMPONI® I.V. en AR hasta la semana 16, se observaron infecciones en el 28,6% de los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. en comparación con el 24,2% de los pacientes control.

Las infecciones serias observadas en los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. incluyeron sepsis, neumonía, celulitis, absceso, infecciones oportunistas, tuberculosis, infecciones fúngicas invasivas e infección por hepatitis B. Los casos de tuberculosis incluyeron tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. La gran mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar en países con una elevada tasa de incidencia de tuberculosis. No se han informado casos de tuberculosis en 1153 pacientes tratados con SIMPONI® I.V. o SIMPONI® en EE.UU. y Canadá en los ensayos de Fase 2 en AR y Fase 3 en AR, AP, EA y ensayos de IV en AR con 2544 pacientes-año de seguimiento

En ensayos controlados de Fase 3 de IV hasta la semana 16 en AR, se observaron infecciones serias en el 1% de los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. y el 0,3% de los pacientes tratados con control. Hasta la semana 16, la incidencia de infecciones serias por paciente-año de seguimiento fue de 0,05; IC del 95%: 0,03, 0,08, para el grupo de SIMPONI® I.V. y de 0,02, IC del 95%: 0,00, 0,07 para el grupo control. En las porciones controladas y no controladas de los ensayos de Fase 3 de IV en AR que representan un total de 1547 pacientes-año de seguimiento con una mediana de seguimiento de aproximadamente 1,3 años, la incidencia por paciente-año de todas las infecciones serias fue de 0,05, IC del 95%: 0,04, 0,07 para los pacientes que recibieron SIMPONI® I.V. La incidencia de tuberculosis activa por cada 100 pacientes-años fue de 0,26, IC del 95%: 0,07, 0,66 en pacientes que recibieron SIMPONI® I.V. La incidencia de otras infecciones oportunistas por cada 100 pacientes-años fue de 0,32, IC del 95%: 0,10, 0,75 en pacientes que recibieron SIMPONI® I.V.

## Sistema inmunológico

### Autoanticuerpos

El uso de bloqueantes del TNF se ha asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes y raramente, con el desarrollo de un síndrome similar al lupus.

  
FARM. HWEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.103

0372



En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes de 1 año seguimiento, el 3,5% de los pacientes tratados con golimumab y el 2,3% de los pacientes control tuvieron un reciente resultado positivo en ANA (Anticuerpos Antinucleares) (título de 1:160 o mayor). Fue poco común la frecuencia de anticuerpos anti-dsDNA a 1 año de seguimiento en pacientes que tuvieron resultados negativos de anti-dsDNA al inicio.

En los ensayos de Fase 3 de SIMPONI® I.V., hasta aproximadamente 24 semanas de seguimiento, del 9,6% al 16,7% de los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. y el 12,7% de los pacientes control tuvieron un reciente resultado positivo en ANA (Anticuerpos Antinucleares) (título de 1:160 o mayor). De estos pacientes, ningún paciente tratado con SIMPONI® I.V. y 1 paciente tratado con control tuvo un reciente resultado positivo de anti-dsDNA hasta 24 semanas de seguimiento.

### **Inmunogenicidad**

Luego de la administración de SIMPONI® I.V. en combinación con MTX a pacientes con AR, se detectaron anticuerpos frente a golimumab en el 4,2% (39/922) de los pacientes tratados con golimumab a lo largo de aproximadamente 1 año. Todos los pacientes que tuvieron resultados positivos para anticuerpos frente a golimumab tuvieron anticuerpos neutralizantes *in vitro*.

El bajo número de pacientes que dio positivo para anticuerpos frente a golimumab limita la capacidad de extraer conclusiones definitivas sobre la relación entre estos anticuerpos y la eficacia clínica o los datos de seguridad.

### **Reacciones adversas al medicamento menos frecuentes provenientes de ensayos clínicos (<1%)**

Las reacciones adversas al medicamento que ocurrieron en un índice inferior al 1% durante los ensayos clínicos de SIMPONI® and SIMPONI® I.V.

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia.

*Trastornos cardíacos:* insuficiencia cardíaca congestiva (nueva aparición o empeoramiento)

*Exploraciones complementarias:* disminución en el recuento de neutrófilos

*Infecciones e infestaciones:* sepsis que incluye shock séptico, tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, neumocitosis, infecciones oportunistas (infecciones fúngicas invasivas, infecciones bacterianas, micobacterianas atípicas y protozoicas), artritis bacteriana, pielonefritis, bursitis infecciosa, absceso y reactivación de la hepatitis B (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Infecciones oportunistas)

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORAT GENERAL  
APODERADO  
MAT. NAC. N° 13...

0372



*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: síndrome similar al lupus*

*Neoplasias benignas y malignas: Linfoma, neoplasia maligna pediátrica\*, leucemia*

*Trastornos del sistema nervioso: Trastornos desmielinizantes (centrales y periféricos)*

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: enfermedad pulmonar intersticial*

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: psoriasis: aparición, palmar/plantar y pustular, vasculitis (cutánea)*

*Trastornos vasculares: vasculitis (sistémica)*

\*Se observaron con otros bloqueantes del TNF, pero no se observaron en estudios clínicos con golimumab.

### **Reacciones adversas al medicamento posteriores a la comercialización**

Se han informado reacciones adversas a partir del uso posterior a la comercialización a nivel mundial de SIMPONI® I.V. Debido a que estos eventos se informan voluntariamente y se desconoce el tamaño de la población a considerar, no siempre es posible calcular en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a SIMPONI® I.V.

*Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad sistémica graves (incluida reacción anafiláctica), sarcoidosis*

*Neoplasias benignas y malignas: melanoma, carcinoma de células de Merkel\*, linfoma hepatosplénico de células T (HSTCL)\**

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: reacciones cutáneas ampollas, exfoliación de la piel*

\*Se observaron con otros bloqueantes del TNF

### **SOBREDOSIS**

No se ha establecido en humanos la máxima dosis tolerada de golimumab. Se han administrado dosis únicas de hasta 10 mg/kg por vía intravenosa en un estudio clínico sin que se haya establecido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda la monitorización del paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y se instaurará inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

FARM. HUEI PING TSANG  
CO DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

0372



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

### **PRESENTACIÓN**

SIMPONI® I.V. se suministra como una solución estéril para infusión intravenosa en un vial de uso único de 4 ml (50 mg, 12,5 mg/ml).

### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Almacenar SIMPONI® I.V. refrigerado de 2°C a 8°C. Conservar en el estuche original para protegerlo de la luz.

No congelar. No agitar.

Una vez diluida la solución, almacenarla a temperatura ambiente y protegida de la luz. La infusión se debe terminar dentro de las 6 horas de su preparación.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Elaborado en: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ARGENTINA

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

### **Centro de Atención al Cliente:**

**Por correo electrónico:** [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

**Por teléfono:** 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de revisión:

2

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.



0372



**Prospecto: Información para el Paciente**  
**SIMPONI® I.V.**  
**Golimumab**  
Vial de uso único

Industria Suiza

Venta Bajo Receta

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted, y no debe dárselo a otras personas. Puede ser perjudicial para ellos, aunque tengan los mismos síntomas que usted.
- Si alguno de los efectos adversos se vuelve serio, o si experimenta algún efecto adverso que no aparecen este prospecto, consulte a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto**

1. Qué es SIMPONI® I.V. y para qué se utiliza
2. Advertencias y Precauciones
3. Interacciones con este medicamento
4. Uso adecuado de este medicamento
5. Reacciones Adversas y qué hacer con ellas
6. Cómo almacenarlo

**1. QUE ES SIMPONI® I.V. Y PARA QUE SE UTILIZA**

Para que se utiliza este medicamento:

SIMPONI® I.V. es un medicamento de venta bajo receta aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide. En esta enfermedad, el cuerpo produce demasiado una sustancia denominada factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). Demasiada cantidad de esta sustancia hace que su sistema inmunológico ataque al tejido sano y provoque inflamación. El bloqueo del TNF-alfa con SIMPONI® I.V. puede reducir la inflamación asociada con esta enfermedad pero también puede reducir la capacidad de su sistema inmunológico para luchar contra infecciones.

Artritis reumatoide:

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones. Si tiene artritis reumatoide activa, se le administrará SIMPONI® I.V. en combinación con metotrexato. En pacientes con artritis reumatoide, SIMPONI® I.V. puede ayudar a reducir los signos y síntomas de la artritis reumatoide (como el dolor).

Qué hace este medicamento:

SIMPONI® I.V. es un medicamento que afecta a su sistema inmunológico. SIMPONI® I.V. puede disminuir la capacidad del sistema inmunológico de luchar contra infecciones. Algunos pacientes tuvieron infecciones graves mientras recibían SIMPONI® I.V., entre ellas tuberculosis, e infecciones fúngicas y bacterianas sistémicas y algunos pacientes han muerto por estas

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ARODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

9

0372



infecciones graves.

Cuándo no se debe usar este medicamento:

SIMPONI® I.V. es una solución transparente, de incolora a amarillo claro. Este aspecto no es inusual para soluciones que contienen proteína.

SIMPONI® I.V. no se debe usar:

- después de la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta
- si el producto está dañado
- si el líquido está decolorado, turbio o si puede ver otras partículas flotando
- si sabe o cree que pudo haber estado expuesto a temperaturas extremas (como haberse congelado o calentado accidentalmente).

SIMPONI® I.V. no debe utilizarse si tiene una infección grave, como sepsis (una infección de la sangre), abscesos, tuberculosis u otra infección grave.

SIMPONI® I.V. no debe utilizarse si tiene insuficiencia cardíaca moderada o grave.

SIMPONI® I.V. no debe utilizarse en pacientes alérgicos a golimumab o a cualquier otro ingrediente (polisorbato 80 o sorbitol) de la formulación.

¿Cuál es el principio activo?:

Golimumab

¿Cuáles son los ingredientes inactivos importantes?

L-histidina

L-histidina monohidrato monohidrato

Polisorbato 80

Sorbitol

Agua para inyectables

No contiene conservantes.

¿Cuáles son las formas farmacéuticas?:

SIMPONI® I.V. se encuentra disponible como una solución estéril en viales de uso único.

Cada vial contiene 50 mg de golimumab en 4,0 ml.

## 2. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Advertencias y precauciones serias

Se han informado infecciones graves, incluida sepsis, tuberculosis, legionelosis (una forma grave de neumonía bacteriana), listeriosis (una infección que suele desarrollarse después de ingerir alimentos contaminados por la bacteria denominada listeria) e infecciones oportunistas (como infecciones bacterianas y fúngicas sistémicas) en pacientes que recibieron SIMPONI® I.V. y otros medicamentos similares. Algunos pacientes con estas infecciones han muerto. Antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® I.V., debe informarle al médico si padece una

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

3 3 7 2



infección crónica, antecedentes de infección recurrente, o si ha vivido o viajado a una zona donde son frecuentes infecciones denominadas histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomocosis. Estas infecciones son causadas por hongos que pueden afectar los pulmones u otras partes del cuerpo. Pregúntele a su médico si no sabe si estas infecciones son frecuentes en la zona donde vivió o viajó. Debe informarle al médico inmediatamente si desarrolla una infección durante el tratamiento con SIMPONI® I.V.

Antes del tratamiento con SIMPONI® I.V., debe informarle al médico si ha tenido tuberculosis, o si recientemente ha estado en contacto cercano con alguien que pudiera tener tuberculosis, o si tiene otro motivo para creer que puede estar en riesgo de tener tuberculosis. Su médico lo evaluará para detectar tuberculosis y puede iniciar un tratamiento para tuberculosis antes de ser tratado con SIMPONI® I.V.

Se debe interrumpir el tratamiento con SIMPONI® I.V. si desarrolla una infección grave o sepsis. Informe a su médico si tiene algún síntoma de una infección (por ejemplo, fiebre, fatiga, tos, síntomas gripales o dolor) mientras toma SIMPONI® I.V. y durante 6 meses después de haber recibido el medicamento. Si requiere una cirugía, informe a su médico que ha recibido SIMPONI® I.V.

Se ha informado linfoma y otros tumores malignos, que pueden provocar la muerte, en niños y adolescentes que tratados con bloqueantes del TNF, grupo de medicamentos al cual pertenece SIMPONI® I.V.

ANTES de usar SIMPONI® I.V. hable con su médico o farmacéutico si padece alguna de las siguientes afecciones:

- alguna clase de infección, aún si fuera menor
- una infección que no se va o un antecedente de infección que sigue reapareciendo
- ha tenido tuberculosis, o ha estado recientemente en contacto cercano con una persona que podría tener tuberculosis. Su médico lo evaluará para detectar tuberculosis y le realizará un análisis de sangre o prueba cutánea. Si su médico cree que usted tiene riesgo de tuberculosis, es probable que lo trate por tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con SIMPONI® I.V.,
- tiene o ha tenido hepatitis B
- tiene insuficiencia cardíaca, o si tuvo anteriormente o tiene actualmente alguna afección cardíaca. Debe notificarle al médico si aparecen síntomas nuevos o de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, tales como dificultad para respirar o hinchazón de pies.
- tiene o ha tenido una enfermedad que afecte su sistema nervioso, como esclerosis múltiple o síndrome de Guillain-Barré. Debe informarle a su médico si padece debilidad en brazos o piernas, adormecimiento, hormigueo o trastornos visuales
- tiene o ha tenido algún tipo de cáncer
- ha recibido recientemente o tiene programado recibir una vacuna
- ha recibido recientemente o tiene programado recibir tratamiento con un agente infeccioso terapéutico (tal como instilación de BCG usada para el tratamiento del

9

0372



cáncer),

- está embarazada, planea quedar embarazada o está amamantando. Se debe utilizar SIMPONI® I.V. durante el embarazo únicamente si es claramente necesario. Si está siendo tratada con SIMPONI® I.V., debe evitar quedar embarazada mediante el uso de métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la última infusión de SIMPONI® I.V. Las mujeres que están amamantando deben hablar con su médico para saber si pueden usar SIMPONI® I.V.,
- si recibe SIMPONI® I.V. mientras está embarazada puede hacer que el bebé tenga más riesgos de contraer una infección. Es importante que le informe a su médico y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de SIMPONI® I.V. antes de que su bebé reciba ciertas vacunas que puedan hacer que tenga un mayor riesgo de contraer infecciones.

#### ¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de SIMPONI® I.V.?

Durante el tratamiento con SIMPONI® I.V. pueden aparecer efectos colaterales serios que pueden requerir tratamiento. Los posibles efectos colaterales serios de SIMPONI® I.V. incluyen:

#### ***Infecciones graves***

(Ver Qué hace este medicamento) Si padece fiebre, escalofríos, síntomas gripales, cansancio, tos, flema con sangre, dificultad para respirar, sudoración nocturna, pérdida de peso, náuseas, vómitos, diarrea, orina más seguido de lo normal o dolor al orinar, enrojecimiento o inflamación de la piel o articulaciones, úlceras en el cuerpo, dolor dental o un dolor nuevo o su empeoramiento en cualquier ubicación mientras recibe o después de recibir SIMPONI® I.V., debe informarle a su médico inmediatamente ya que podrían ser signos de infección.

El tratamiento con bloqueantes del TNF tales como SIMPONI® I.V. pueden provocar la reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes que son portadores de este virus. Si sabe o presume que es portador del virus de la hepatitis B, asegúrese de informárselo a su médico ya que puede influenciar en la decisión de comenzar o continuar el tratamiento con SIMPONI® I.V. Su médico debe solicitar un análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento con SIMPONI® I.V.

#### ***Reacciones alérgicas***

Algunos pacientes pueden presentar reacciones alérgicas a SIMPONI® I.V. Algunas reacciones pueden ser graves y en raras ocasiones, potencialmente mortales. Algunas de estas reacciones se produjeron después de la primera administración de SIMPONI® I.V. Los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir ronchas, erupción cutánea, dificultad para respirar, dolor de pecho, y alta o baja presión. Debe contactarse con su médico si padece alguno de estos síntomas. Si tuviera una reacción alérgica durante o poco después de recibir una infusión de SIMPONI® I.V., su médico puede decidir detener su infusión de SIMPONI® I.V. y/o darle un medicamento para tratar la reacción.

#### ***Cáncer***

En los estudios clínicos, los informes de un tipo de cáncer de la sangre denominado linfoma

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13-168

0372  
0372



fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron SIMPONI® por vía subcutánea que el esperado para la gente en general. Las personas que fueron tratadas por artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante durante un largo tiempo, especialmente aquellos con enfermedad altamente activa, pueden ser más propensas a desarrollar linfoma. También se han informado neoplasias malignas distintas del linfoma en pacientes tratados con SIMPONI® I.V. u otros bloqueantes del TNF. En un estudio de SIMPONI® administrado por vía subcutánea a pacientes con asma grave y persistente, las neoplasias malignas tuvieron lugar en los pacientes tratados con SIMPONI® y no en los pacientes tratados con control. Si usted tiene asma grave y persistente, debe hablar con su médico si SIMPONI® I.V. es adecuado para usted. Algunos pacientes tratados con SIMPONI® han desarrollado ciertos tipos de cáncer de piel tales como melanoma. Informe a su médico si observa cambios en la apariencia de la piel o pólipos en la piel durante y luego del tratamiento.

Ha habido casos de neoplasias malignas, incluso de tipos inusuales, en niños y adolescentes que tomaron bloqueantes del TNF, algunas de las cuales provocaron la muerte. Las posibilidades de desarrollar linfoma u otros tipos de neoplasias malignas puede aumentar en niños y adultos que reciben bloqueantes del TNF.

Se ha observado infrecuentemente un tipo específico y grave de linfoma denominado linfoma hepatosplénico de células T en pacientes que recibieron otros bloqueantes del TNF, grupo al cual pertenece SIMPONI® I.V. La mayoría de estos pacientes eran varones adolescentes o jóvenes adultos. Este tipo de cáncer suele provocar la muerte. Casi todos los pacientes habían sido tratados por enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa con un bloqueante del TNF y también habían recibido fármacos conocidos como azatioprina o 6-mercaptopurina. Informe a su médico si está tomando IMURAN (azatioprina) o PURINETHOL (6-mercaptopurina) junto con SIMPONI® I.V.

También debe informar a su médico si ha tenido o desarrolla linfoma u otros tipos de neoplasias malignas mientras recibe SIMPONI® I.V. La decisión de usar SIMPONI® I.V. o no será tomada con su médico en base a las medidas de cribado de cáncer y el impacto de las opciones de estilo de vida sobre el riesgo de desarrollar cáncer.

### ***Insuficiencia cardíaca congestiva***

Se han informado casos de empeoramiento de la insuficiencia congestiva (CHF) y de CHF de inicio reciente con el uso de bloqueantes del TNF, incluido SIMPONI® I.V. Algunos de estos pacientes han muerto. No se ha estudiado SIMPONI® I.V. en pacientes con CHF. Informe a su médico si padece insuficiencia cardíaca. Si padece insuficiencia cardíaca y su médico decide administrarle SIMPONI® I.V., su afección deberá controlarse muy de cerca durante el tratamiento. Debe contactarse inmediatamente con su médico si aparecen síntomas nuevos o de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, tales como dificultad para respirar o hinchazón de pies.

### ***Eventos neurológicos***

Es infrecuente que los pacientes tratados con bloqueantes del TNF desarrollen enfermedades

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

0372



tales como esclerosis múltiple o síndrome de Guillain-Barré. Informe a su médico si tiene antecedentes de una enfermedad neurológica. Debe contactarse inmediatamente con su médico si aparecen síntomas de una enfermedad neurológica tales como cambios en su visión, debilidad en brazos o piernas, adormecimiento u hormigueo en alguna parte del cuerpo.

### **Problemas sanguíneos**

En algunos casos, los pacientes tratados con bloqueantes del TNF pueden desarrollar bajos recuentos sanguíneos. Se han observado bajos recuentos sanguíneos con SIMPONI® I.V. Debe contactarse inmediatamente con su médico si padece síntomas tales como fiebre persistente, hemorragia o hematomas.

### **Vacunas**

No debe recibir ciertas vacunas mientras usa SIMPONI® I.V. Contáctese con su médico si ha recibido alguna vacuna recientemente o planea hacerlo.

Algunas vacunas pueden provocar infecciones. Si recibió SIMPONI® I.V. mientras estuvo embarazada, su bebé puede tener un mayor riesgo de contraer infecciones por hasta aproximadamente seis meses después de la última dosis que recibió durante el embarazo. Es importante que le informe a su médico pediatra y otros profesionales sanitarios sobre su uso de SIMPONI® I.V. para que ellos puedan decidir si su bebé debe recibir alguna vacuna.

### **Problemas hepáticos**

Se han informado casos de pacientes que desarrollaron problemas hepáticos con el uso de SIMPONI® I.V. Los signos que indican que usted tiene un problema son: la piel y los ojos se tornan de color amarillo, orina de color marrón oscuro, dolor abdominal del lado derecho, fiebre, náuseas, vómitos y fatiga grave. Debe contactarse inmediatamente con su médico si experimenta estos síntomas.

### **Conducir y usar máquinas**

SIMPONI® I.V. puede influir ligeramente sobre su capacidad para conducir y usar máquinas. Luego de la administración de SIMPONI® I.V., pueden producirse mareos. En este caso, no conduzca ni use herramientas o máquinas.

## **3. INTERACCIONES CON ESTE MEDICAMENTO**

Informe a su médico todos los medicamentos que toma, incluso cualquier otro medicamento para tratar artritis reumatoidea, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante.

Los fármacos que pueden interactuar con SIMPONI® I.V. incluyen: medicamentos de venta bajo receta o venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Informe a su médico si toma KINERET (anakinra) u ORENCIA (abatacept) u otros inmunosupresores. SIMPONI® I.V. no debe administrarse junto con anakinra o abatacept. Además, informe a su médico si toma otros medicamentos que afectan su sistema inmunológico.

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N°13.168

1372



Lleve consigo una lista de todos los medicamentos que toma para mostrarles al médico y al farmacéutico cada vez que adquiera un medicamento nuevo.

**4. USO ADECUADO DE ESTE MEDICAMENTO**

- SIMPONI® I.V. será administrado por un médico o enfermero. El médico o enfermero le preparará la solución de SIMPONI® I.V. para infusión intravenosa.
- La solución de SIMPONI® I.V. se administrará con una aguja colocada en una vena generalmente del brazo. La infusión llevará aproximadamente 30 minutos.

Dosis habitual:

*Artritis reumatoidea*

- Su médico decidirá la dosis (en mg) según su peso. La dosis es de 2 mg por cada kg de peso. La siguiente tabla indica la frecuencia en la que usualmente debe tomar este medicamento.

1er. tratamiento	Tratamiento inicial
2do. tratamiento	4 semanas después de su 1er. tratamiento
Futuros tratamientos	Cada 8 semanas

Sobredosis:

En un estudio clínico se han administrado dosis únicas de hasta 10 mg/kg por vía intravenosa sin ningún efecto tóxico directo. En caso de sobredosis, se recomienda la monitorización del paciente para detectar cualquier signo o síntoma de efectos adversos y se instaurará inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

En caso de sobredosis, contáctese con un profesional de la salud, al departamento de emergencias de un hospital o Centro de Toxicología regional, aún si no hubiera síntomas.

Dosis omitida:

Si olvida u omite una cita para recibir SIMPONI® I.V., solicite una nueva cita tan pronto como sea posible

**5. REACCIONES ADVERSAS Y QUE HACER CON ELLAS**

Los efectos colaterales más comunes con SIMPONI® I.V. incluyen:

Gripe, bronquitis, infección de tejidos blandos, dolor de garganta, infección de las vías respiratorias altas, sinusitis, goteo en la nariz, aftas, hepatogramas anormales, mareos, entumecimiento u hormigueo, presión sanguínea elevada, fiebre y enrojecimiento en el lugar de la inyección.

Cualquier medicamento puede tener efectos colaterales. Las siguientes no son todos los

9

efectos colaterales de SIMPONI® I.V. Informe a su médico sobre cualquier reacción adversa que le moleste o no desaparezca. Solicite más información a su médico o farmacéutico.

REACCIONES ADVERSAS SERIAS, FRECUENCIA CON QUE OCURREN Y QUÉ HACER CON ELLAS				
Síntoma / efecto		Consulte con su médico o farmacéutico		Deje de tomar el medicamento y llame a su médico o farmacéutico
		Sólo si es grave	En todos los casos	
Frecuentes (≥1% y <10%)	Infecciones graves: fiebre, escalofríos, cefalea, síntomas gripales, cansancio, tos, flema con sangre, dificultad para respirar, sudoración nocturna, pérdida de peso, náuseas, vómitos, diarrea, orina más seguido de lo normal o dolor al orinar, enrojecimiento o inflamación de la piel o articulaciones, aftas, dolor dental o un dolor nuevo o empeoramiento en cualquier ubicación mientras recibe o después de recibir SIMPONI® I.V.		√	√
Poco frecuentes (≥0,1% y <1%)	Reacciones alérgicas: ronchas, erupción cutánea, dificultad para respirar, dolor de pecho, y alta o baja presión sanguínea		√	
	Reacciones de la infusión: erupción cutánea, hinchazón, moretones, adormecimiento e irritación		√	
	Eventos neurológicos: cambios en su visión, debilidad en su brazos o piernas, adormecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo		√	
	Anemia (bajo recuento de glóbulos rojos)		√	
	Apendicitis		√	

## 6. COMO ALMACENARLO

SIMPONI® I.V. debe almacenarse dentro del envase original en la heladera antes de usarse. SIMPONI® I.V. no debe congelarse.

Conservar en el estuche original para protegerlo de la luz.

No lo agite.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

FARM. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 MAT. NAC. N° 13.168



03712



**Elaborado en:** Cilag AG, Hochstrasse 20, Schaffhausen, Suiza

**Argentina:** Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

**Centro de Atención al Cliente:**

Por correo electrónico: [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

Por teléfono: 0800 122 0238

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o

llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

J

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

**PROYECTO DE ROTULO**

0372



**SIMPONI® I.V.**  
**GOLIMUMAB 50mg/4,0 ml**  
Solución para Infusión

Industria Suiza

Venta Bajo Receta

Vía de Administración: Infusión Intravenosa

**FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA**

Cada vial de 4 ml contiene:

Golimumab 50 mg

Excipientes: L-Histidina 1,14 mg; L-Histidina monohidrato 6,42mg; Sorbitol 180mg;  
Polisorbato 80 0,60 mg, Agua para inyectables c.s.p. 4ml.

**Presentación:** 1 Vial de uso único de 4 ml

**Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:** (Ver prospecto adjunto)

**Condiciones de Almacenamiento**

Almacenar refrigerado de 2°C a 8°C.

Conservar en el estuche original para protegerlo de la luz.

No congelar. No agitar.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Elaborado en Cilag AG,  
Hochstrasse 201  
Schaffhausen,  
Suiza

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,  
Mendoza 1259,  
(1428) Buenos Aires,  
ARGENTINA

® Marca Registrada

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

**ANEXO**  
**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE  
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO Nº 58256**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

**Razón Social:** JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SOCIEDAD ANONIMA

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

**Nombre comercial:** SIMPONI IV

**Nombre Genérico (IFA/s):** GOLIMUMAB

**Entidad Molecular nueva:** No

**Concentración:** 50 mg / 4 ml

**Fórmula farmacéutica:** Solución Inyectable

**Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica  
o porcentual**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

El producto terminado SIMPONI IV en vial de vidrio claro de tipo Shott I Biowback Europeo (EBB) conteniendo 50 mg / 4 ml de Golimumab.

<b>Principio activo/ Nombre común</b>	<b>Cantidad por ml</b>	<b>Unidad de medida</b>
Golimumab	50	mg
<b>Excipientes</b>	<b>Cantidad por ml</b>	<b>Unidad de medida</b>
Sorbitol	180	mg
L-histidina monoclorhidrato monohidrato	6.42	mg
L-histidina	1.14	mg
Polisorbato 80	0.60	mg
Agua para Inyectables	c.s.p 4	ml

**Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:** Biotecnológico

**Envase Primario:** Vial de vidrio claro de tipo Shott I Biowback Europeo (EBB) con tapón laminado (film de fluoro resina) Daikyo 13 mm, Aluminio TruEdge y botón para suero Daikyo de 13 mm (elastómero D777-1), con sello de aluminio TruEdge color plata de 13 mm y botón flip-off azul oscuro.

**Contenido por envase primario:** Cada vial contiene 50 mg / 4 ml de Golimumab.

**Presentaciones:** Envases conteniendo 1 vial de 4 ml.

**Período de vida útil:** 24 (VEINTICUATRO) MESES

**Forma de conservación:** Conservar en heladera entre 2° a 8° C. No congelar.

**Condición de expendido:** venta BAJO RECETA.

**Vía/s de administración:** Infusión Intravenosa.

**Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s:** En combinación con metotrexato (MTX), indicado para reducir signos y síntomas, mejorar la función física e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de moderada a grave.

**DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S**

- Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101. Código postal 2333 CB Leiden-Holanda. Fabricación del Ingrediente Farmacéutico Activo.
- Janssen Biologics. Barnahely. Ringaskidd, Co. Cork. Irlanda. Fabricación del Ingrediente Farmacéutico Activo.
- Cilag AG. Hochstrasse 201. Código postal: CH-8200. Schaffhausen. Suiza.

**3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.**


- Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Ruta 8, Km 63.5. Pilar, Provincia de

Buenos Aires, Argentina. Acondicionamiento secundario alternativo.  
Control de calidad y liberación local.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la  
fecha de emisión del mismo.

Expediente N° 1-47-13476-14-6

DISPOSICIÓN N° **0372**

  
Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.