



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-730-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 20 de Enero de 2022

Referencia: EX-1-47-2002-000606-21-

VISTO el EX-1-47-2002-000606-21-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. solicita la autorización de nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SIMPONI/ GOLIMUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, aprobado por Certificado N° 58.256.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma los nuevos prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal SIMPONI/ GOLIMUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, aprobado por Certificado N° 58.256.

ARTÍCULO 2º.- Acéptase el texto de Prospecto que consta en el Anexo IF-2021-121677860-APN-DECBR #ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Acéptase el texto de Información para el Paciente que consta en el Anexo IF-2021-121677713-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4º.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los prospectos e información para el paciente; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-1-47-2002-000606-21-2

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.01.20 15:01:36 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.20 15:01:48 -03:00

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

Vía infusión intravenosa
Industria Suiza

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada vial de 4 ml contiene: Golimumab 50 mg
Excipientes: L-histidina, L-histidina monohidrato, sorbitol, polisorbato 80, agua para inyectables.

DESCRIPCIÓN

Golimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ específico para el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) humano que exhibe glicofomas múltiples con masas moleculares de aproximadamente 150 a 151 kilodaltons. Golimumab se creó utilizando ratones modificados genéticamente inmunizados con TNF humano, lo que dio como resultado un anticuerpo con regiones variables y constantes de anticuerpos derivados del humano. Golimumab se produce a partir del cultivo de una línea celular recombinante por perfusión continua y se purifica mediante una serie de pasos que incluye medidas para inactivar y extraer los virus.

SIMPONI® I.V. (golimumab) inyectable es una solución estéril del anticuerpo golimumab suministrado en un vial de vidrio de 4 ml para infusión intravenosa.

SIMPONI® I.V. es una solución incolora a amarillo claro sin conservantes, con un pH de aproximadamente 5,5. SIMPONI® I.V. no contiene látex de goma natural. Cada vial de 4 ml de SIMPONI® I.V. contiene 50 mg de golimumab, L-histidina (1,14 mg), L-histidina monohidrato (6,42 mg), polisorbato 80 (0,6 mg), sorbitol (180 mg) y agua para inyectables.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Código ATC: L04AB06.

INDICACIONES

Artritis reumatoidea (AR)

SIMPONI® I.V., en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea de moderada a gravemente activa.

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

Artritis psoriásica (APs)

SIMPONI® I.V. está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes de 2 años de edad y mayores.

Espondilitis anquilosante (EA)

SIMPONI® I.V. está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

SIMPONI® I.V. está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa (AIJp) en pacientes de 2 años de edad y mayores.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a las formas bioactivas tanto solubles como de transmembrana del TNF α humano. Esta interacción evita la unión del TNF α con sus receptores, e inhibe así la actividad biológica del TNF α (una proteína citoquina). No hubo ninguna evidencia de que el anticuerpo golimumab se uniera a otros ligandos de la superfamilia TNF; particularmente, el anticuerpo golimumab no se unió con la linfotóxina humana ni la neutralizó. Golimumab no lisó los monocitos humanos que expresaban el TNF transmembrana en la presencia de células complemento o efectoras.

Se han implicado niveles elevados de TNF α en sangre, líquido sinovial y articulaciones, en la fisiopatología de varias enfermedades inflamatorias crónicas como artritis reumatoidea, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. El TNF α es un mediador importante de la inflamación articular que es característica de estas enfermedades. Golimumab moduló los efectos biológicos *in vitro* mediados por el TNF en varios bioestudios, lo incluyendo la expresión de proteínas de adhesión responsables de la infiltración leucocitaria (E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1) y la secreción de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, G-CSF y GM-CSF). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Farmacodinamia

Luego del tratamiento con SIMPONI® I.V. en pacientes con AR, se observaron disminuciones desde el valor inicial en el inhibidor tisular de metaloproteinasa-1 (TIMP-1), metaloproteinasa-1 de matriz (MMP-1), metaloproteinasa-3 de 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). Se desconoce la relevancia clínica de esta información.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: AAC

QC: ALR

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

Farmacocinética

Después de una única dosis intravenosa, golimumab exhibió una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis en pacientes con AR en el rango de dosis de 0,1 a 10,0 mg/kg.

Absorción

Después de una administración intravenosa única de 2 mg/kg de SIMPONI® I.V., se observó una C_{max} media de $44,4 \pm 11,3$ µg/ml en pacientes con AR. No se encuentran datos disponibles comparando directamente la administración intravenosa de 2 mg/kg y la administración subcutánea de 50 mg.

Distribución

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

Eliminación

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

Dosis múltiples

Cuando se administraron 2 mg/kg de SIMPONI® I.V. por vía intravenosa a pacientes con AR las semanas 0, 4 y cada 8 semanas a partir de entonces, las concentraciones séricas alcanzaron un estado estacionario en la Semana 12. Con el uso concomitante de MTX, el tratamiento con 2 mg/kg de golimumab cada 8 semanas resultó en una media de concentración mínima en suero en estado estacionario de aproximadamente $0,4 \pm 0,4$ µg/ml en pacientes con AR. La media de concentración mínima en suero en estado estacionario en pacientes con APs fue de $0,7 \pm 0,6$ µg/ml. La media de concentración mínima en suero en estado estacionario en pacientes con EA fue de $0,8 \pm 0,6$ µg/ml.

Los pacientes con AR, APs y EA que desarrollaron anticuerpos contra golimumab generalmente tuvieron concentraciones séricas mínimas en estado estacionario más bajas (ver “Reacciones adversas, Inmunogenicidad”).

Poblaciones específicas

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

Peso corporal

Después de la administración intravenosa, los pacientes con mayor peso corporal tendieron a tener concentraciones séricas de golimumab ligeramente más elevadas que los pacientes con menor peso corporal cuando se administró golimumab sobre una base de mg/kg (peso corporal). Sin embargo, según el análisis farmacocinéticos poblacional, no hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en la exposición de golimumab después de la administración intravenosa

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

de 2 mg/kg de SIMPONI® I.V. en pacientes adultos de una variedad de pesos corporales diferentes.

Pacientes pediátricos

Cuando se administraron 80 mg/m² de SIMPONI® I.V. por vía intravenosa a pacientes con AIJ con poliartritis activa en las semanas 0, 4 y luego cada 8 semanas, las concentraciones séricas alcanzaron el estado estacionario en la semana 12. Con el uso concomitante de MTX, tratamiento con 80 mg/m² de SIMPONI® I.V. dio como resultado una concentración sérica mínima de golimumab en estado estacionario medio de aproximadamente 0,5 ± 0,4 mcg/ml y el AUC medio en estado estacionario de 425 ± 125 mcg·día/ml en pacientes con AIJ con poliartritis activa. En general, las concentraciones valle de golimumab en estado estacionario observadas en pacientes con AIJ con poliartritis activa estuvieron dentro del rango de las observadas para AR y APs en adultos después de la administración de SIMPONI® I.V.

De acuerdo con los datos intravenosos en pacientes adultos con AR, los análisis farmacocinéticos poblacionales de SIMPONI® I.V. intravenoso en AIJp revelaron que no hubo diferencias clínicamente relevantes en la exposición a golimumab luego de la administración intravenosa de 80 mg/m² de SIMPONI® I.V. en pacientes pediátricos en un rango de edad y diferentes pesos corporales. El efecto de la respuesta inmune sobre la eliminación de golimumab en pacientes con AIJ con poliartritis activa fue comparable al de los adultos con AR.

Estudios de interacción medicamentosa

No se han realizado estudios específicos de interacciones medicamentosas con SIMPONI® I.V.

El análisis farmacocinético poblacional indicó que el uso concomitante de MTX, AINEs, corticosteroides orales o sulfasalazina (SSZ) no influyó significativamente en la eliminación de golimumab luego de la administración intravenosa.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo sobre el uso de golimumab en animales para evaluar su potencial carcinogénico. No se han realizado estudios sobre mutagénesis con golimumab. En un estudio de fertilidad efectuado en ratones utilizando un anticuerpo análogo al TNF α antimurino administrado por vía intravenosa en dosis de hasta 40 mg/kg una vez por semana no demostró trastorno de la fertilidad.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Artritis reumatoidea

Se evaluó la eficacia y la seguridad de SIMPONI® I.V. en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado (Estudio AR, NCT00973479) en 592 pacientes \geq 18 años de edad con AR moderada a gravemente activa, a pesar del tratamiento concomitante con MTX

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

y que no se habían tratado antes con un inhibidor del TNF biológico. Los pacientes se diagnosticaron según los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés), al menos 3 meses antes de la administración del agente de estudio, y se requirió que tuvieran al menos 6 articulaciones inflamadas y 6 doloridas. Se asignó en forma aleatoria a los pacientes para recibir 2 mg/kg de SIMPONI® I.V. (N=395) o placebo (N=197) mediante una infusión intravenosa de 30 minutos de duración en las Semanas 0, 4 y cada 8 semanas a partir de entonces, además de la dosis de mantenimiento semanal de MTX (15-25 mg/kg). Todos los pacientes que recibieron placebo + MTX recibieron SIMPONI® I.V. + MTX después de la Semana 24, pero el estudio permaneció enmascarado hasta que todos los pacientes hubieran completado 108 semanas de tratamiento. Los datos de eficacia se recopilaron y analizaron hasta la Semana 52. Se les permitió a los pacientes continuar con dosis estables de corticoesteroides de baja dosis concomitante (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona por día) y/o AINEs. Se prohibió el uso de otros FARME, entre los que se incluyeron agentes citotóxicos u otros productos biológicos.

El criterio de valoración primario en el Estudio AR fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ACR 20 en la Semana 14. En el Estudio AR, la mayoría de los sujetos eran mujeres (82 %) y caucásicos (80 %) con una edad mediana de 52 años y un peso mediano de 70 kg. La duración mediana de la enfermedad fue de 4,7 años, y el 50 % de los pacientes había usado al menos un FARME aparte de MTX en el pasado. Al inicio del estudio, el 81 % de los pacientes recibió AINEs en forma concomitante y el 81 % de los pacientes recibió corticoesteroides en dosis bajas (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona por día). La media del DAS28-CRP inicial fue de 5,9 y el puntaje van der Heijde-Sharp inicial fue de 28,5.

Respuesta clínica

Un mayor porcentaje de pacientes tratados con la combinación de SIMPONI® I.V. + MTX lograron respuestas ACR 20 en la Semana 14 y ACR 50 en la Semana 24 en comparación con los pacientes tratados con placebo + MTX según se indica en la Tabla 1. El porcentaje de pacientes que logró respuestas ACR 20 por visita para el Estudio AR se muestra en la Figura 1.

Tabla 1: Estudio AR - Proporción de pacientes con una respuesta ACR

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

^a Por diferencia en las proporciones.

^b N refleja los pacientes aleatorizados.

Specialist: CPB

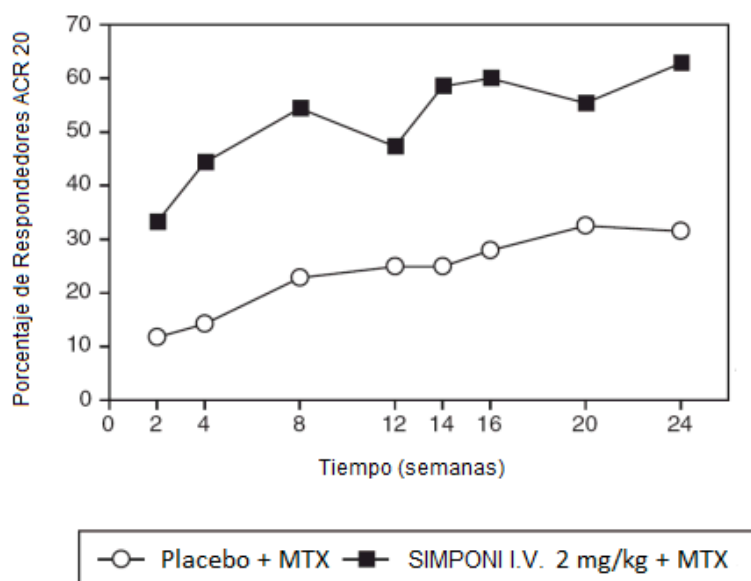
MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

Figura 1: Estudio AR - Porcentaje de pacientes que obtienen respuesta ACR 20 en el tiempo: Pacientes aleatorizados



El análisis se basa en la población con intención de tratar. La última observación llevada a cabo se realizó para los datos faltantes. Los pacientes que suspendieron el tratamiento debido a la falta de eficacia se contaron como no respondedores al tratamiento debido a que eran pacientes que comenzaron a recibir el medicamento prohibido o no pudieron lograr al menos una mejoría del 10 % del recuento de articulaciones en la Semana 16.

La mejoría de todos los componentes de los criterios de respuesta ACR para el grupo SIMPONI® I.V. + MTX resultó superior en comparación con el grupo placebo + MTX en el Estudio AR según se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Estudio AR - Componentes de respuesta ACR en la Semana 14

Estudio AR		
AR activa, a pesar de MTX		
	Placebo + MTX	SIMPONI® I.V. + MTX
N ^a	197	395
Cantidad de articulaciones inflamadas (0 - 66)		
Valores iniciales	15	15
Semana 14	11	6
Cantidad de articulaciones doloridas (0 - 68)		
Valores iniciales	26	26
Semana 14	20	13
Evaluación del dolor por parte del paciente (0 - 10)		
Valores iniciales	6,5	6,5
Semana 14	5,6	3,9
Evaluación general de la actividad de la enfermedad por parte del paciente (0 - 10)		
Valores iniciales	6,5	6,5
Semana 14	5,5	4,0
Evaluación general de la actividad de la enfermedad por parte del médico (0 - 10)		
Valores iniciales	6,3	6,2

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

Semana 14	4,9	3,1
Puntuación de HAQ [Cuestionario de evaluación de la salud] (0-3)		
Valores iniciales	1,6	1,6
Semana 14	1,4	1,1
CRP (mg/dl) (0 - 1)		
Valores iniciales	2,2	2,8
Semana 14	1,8	0,9

Nota: Todos los valores son medias.

^aN refleja los pacientes aleatorizados; la cantidad real de pacientes evaluables para cada criterio de valoración puede variar.

En la Semana 14, una mayor proporción de pacientes tratados con SIMPONI® I.V. + MTX obtuvo un nivel bajo de actividad de la enfermedad según fuera medido por un DAS28-CRP menor de 2,6 en comparación con el grupo placebo + MTX (15 % en comparación con 5 %; IC del 95 % para la diferencia [6,3 % - 15,5 %]).

Respuesta radiográfica

En el Estudio 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, por sus siglas en inglés) 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 3.

Tabla 3: Estudio AR - Cambio radiográfico con respecto al inicio en la Semana 24

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

^aN refleja los pacientes aleatorizados

^b 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 Semana 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 de incapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI, por sus siglas en inglés). En la Semana 14, el grupo tratado con SIMPONI® I.V. + MTX mostró una mejoría media mayor en HAQ-DI en comparación con el tratado con placebo + MTX (0,5 comparado con 0,2; IC del 95% para la diferencia [0,2 - 0,4]).

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

Otros resultados relacionados con la salud

El estado de salud general se evaluó con el Cuestionario de Salud Abreviado de 36 elementos (SF-36, por sus siglas en inglés). En el Estudio RA, los pacientes que recibieron SIMPONI® I.V. + MTX demostraron una mayor mejoría con respecto al inicio en comparación con los que recibieron placebo + MTX en los puntajes del resumen de componentes físicos (PCS, por sus siglas en inglés), resumen de componentes mentales (MCS, por sus siglas en inglés) y en los 8 dominios del SF-36.

La fatiga se evaluó mediante la puntuación de la evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas-fatiga (FACIT-F, por sus siglas en inglés) en el ensayo RA. El tratamiento con SIMPONI® I.V. resultó en una mejora de la fatiga medida por FACIT-F.

Artritis psoriásica

Se evaluó la seguridad y eficacia de SIMPONI® I.V. en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 480 pacientes \geq 18 años de edad con artritis psoriásica activa a pesar del tratamiento con AINE o FARME (Estudio APs, NCT02181673). No se permitió el tratamiento previo con un medicamento biológico. Los pacientes de este estudio habían sido diagnosticados con APs con una anterioridad de por lo menos 6 meses y tenían síntomas de enfermedad activa [\geq 5 articulaciones inflamadas y \geq 5 articulaciones dolorosas y un nivel de CRP de \geq 0,6 mg/dl]. Los pacientes se aleatorizaron para recibir 2 mg/kg de SIMPONI® I.V. (N = 241) o placebo (N = 239) como infusión intravenosa de 30 minutos en las Semanas 0, 4, 12 y 20. Todos los pacientes con placebo recibieron SIMPONI® I.V. en la Semana 24, Semana 28 y cada 8 semanas en adelante hasta la Semana 52. Los pacientes del grupo de tratamiento de SIMPONI® I.V. continuaron recibiendo infusiones de SIMPONI® I.V. en la Semana 28 y cada 8 semanas hasta la Semana 52.

Se les permitió a los pacientes continuar con dosis estables de MTX, AINEs y corticoesteroides orales en dosis bajas (equivalente a \leq 10 mg de prednisona por día) durante el estudio. Se prohibió el uso de otros FARMES incluyendo agentes citotóxicos u otros productos biológicos.

El criterio de valoración primario fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ACR 20 en la Semana 14.

Se inscribieron pacientes con cada subtipo de APs, lo que incluyó artritis poliarticular con ausencia de nódulos reumatoides (44 %), artritis periférica asimétrica (19%), compromiso de la articulación interfalángica distal (8,1 %), espondilitis con artritis periférica (25 %) y artritis mutilans (4,8 %). La mediana de duración de la APs fue de 3,5 años. El 86 % de los pacientes había utilizado previamente MTX y el 35 % recibió al menos otro FARME en el pasado. Al inicio, el 76% y 54% de los pacientes tuvieron entesitis y dactilitis, respectivamente. La mediana de la puntuación total de vdH-S modificado al inicio fue de 15,5. Durante el estudio, los medicamentos concomitantes utilizaron incluyeron MTX (70%), corticoesteroides orales (28%) y AINEs (71%).

Respuesta clínica

En el Estudio APs, el tratamiento de SIMPONI® I.V. en comparación con placebo, resultó en una mejoría significativa en los signos y síntomas tal como lo demostró el porcentaje de pacientes con una respuesta de ACR 20 en la Semana 14 (ver Tabla 4). Se observaron respuestas

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

ACR20 similares en pacientes con diferentes subtipos de APs. Las respuestas de ACR 20 observadas en los grupos tratados con SIMPONI® I.V. fueron similares en pacientes que recibieron o no MTX concomitante.

Tabla 4: Estudio APs – Porcentaje de pacientes con respuestas ACR Responses en las Semanas 14 y 24

	Placebo (N^a = 239)	SIMPONI® I.V. (N^a = 241)	Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)
Respuesta ACR 20			
Semana 14	22%	75%	53%* (46; 61)
Semana 24	24%	77%	53% (45; 60)
Respuesta ACR 50			
Semana 14	6,3%	44%	37% (30; 44)
Semana 24	6,3%	54%	47% (40; 54)
Respuesta ACR 70			
Semana 14	2,1%	25%	22% (17; 28)
Semana 24	3,3%	33%	29% (23; 36)

Nota: El análisis se basa en la población con intención de tratar. La última observación llevada a cabo se realizó para los datos faltantes parciales y la imputación de no respondedores al tratamiento para los datos faltantes totales. Los pacientes que suspendieron el tratamiento debido a la falta de eficacia fueron imputados como no respondedores, debido a que eran pacientes que comenzaron a recibir el medicamento prohibido, MTX o corticoesteroides en altas dosis o no pudieron lograr al menos una mejoría del 5% del recuento de articulaciones en la Semana 16 y recibieron una intervención de medicación concomitante (corticoesteroides, MTX o AINEs).

^a N refleja los pacientes aleatorizados.

El texto en **negrita** indica el criterio de valoración primaria.

* p<0,001

El porcentaje de pacientes que logró respuestas ACR 20 por visita hasta la Semana 24 para el Estudio APs se muestra en la Figura 2.

Specialist: CPB

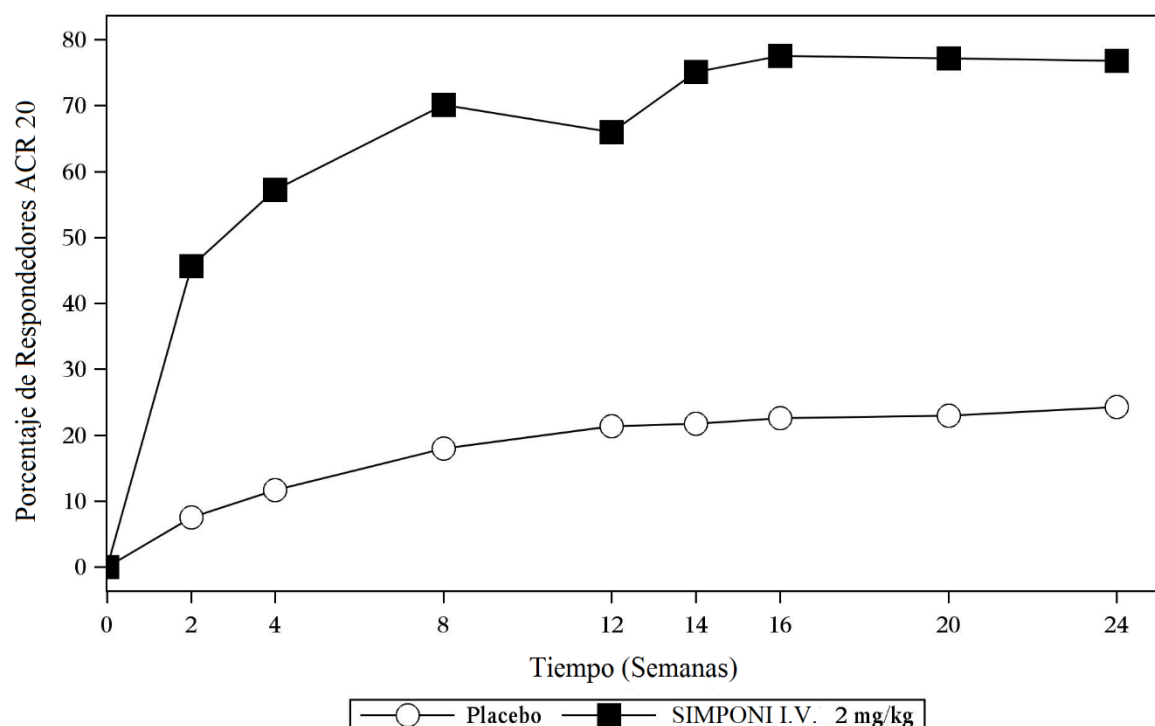
HA approval date:

MAF revision: AAC

QC: ALR

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

Figura 2: Estudio APs - Porcentaje de pacientes que lograron respuesta de ACR20 hasta la Semana 24



El análisis se basa en la población con intención de tratar. La última observación llevada a cabo se realizó para los datos faltantes parciales y la imputación de no respondedores al tratamiento para los datos faltantes totales. Los pacientes que suspendieron el tratamiento debido a la falta de eficacia fueron imputados como no respondedores, debido a que eran pacientes que comenzaron a recibir el medicamento prohibido, MTX o corticoesteroides en altas dosis o no pudieron lograr al menos una mejoría del 5% del recuento de articulaciones en la Semana 16 y recibieron una intervención de medicación concomitante (corticoesteroides, MTX o AINEs).

La Tabla 5 indica la mejoría en los componentes individuales de los criterios de respuesta ACR para los grupos de SIMPONI® I.V. y placebo en el Estudio APs.

Tabla 5: Estudio APs - Media de los cambios en los componentes ACR en la Semana 14

	Placebo N ^a = 239		SIMPONI® I.V. N ^a = 241	
	Valores iniciales	Semana 14 cambio con respecto al inicio	Valores iniciales	Semana 14 cambio con respecto al inicio
Componentes ACR				
Cantidad de articulaciones inflamadas (0 - 66)	14	-2,9	14	-11
Cantidad de articulaciones dolorosas (0 - 68)	26	-4,2	25	-15
Evaluación del dolor por parte del paciente (0 - 100 mm)	64	-11	63	-31

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

Evaluación global por parte del paciente (0 - 100 mm)	63	-11	65	-32
Evaluación global por parte del médico (0 - 100 mm)	64	-13	62	-39
Índice de incapacidad (HAQ) (0 -3) ^b	1,3	-0,13	1,3	-0,60
hsCRP (mg/l)	20	-2,9	19	-16

Nota: Todos los valores son medias.

^a N refleja los pacientes aleatorizados; la cantidad real de pacientes evaluables para cada criterio de valoración puede variar.

^b Índice de Incapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud.

Los pacientes con entesitis al inicio se evaluaron por una mejoría media usando el Índice de Entesitis de Leeds (LEI, por sus siglas en inglés) en una escala de 0 - 6. Los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. demostraron una mejoría significativamente mayor en entesitis, con una reducción media de 1,8 en comparación con una reducción media de 0,8 para los pacientes tratados con placebo en la Semana 14. Los pacientes con dactilitis al inicio se evaluaron por una mejoría media en una escala de 0 - 60. Los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. demostraron una mejoría significativamente mayor, con una reducción media de 7,8 en comparación con una reducción media de 2,8 para los pacientes tratados con placebo en la Semana 14.

Respuesta radiográfica

En el Estudio APs se evaluaron radiográficamente las lesiones articulares estructurales y se expresaron como un cambio desde el inicio en la Semana 14 en el puntaje vdH-S modificado y sus componentes, el puntaje de erosión y el JSN. SIMPONI® I.V. inhibió la progresión de las lesiones estructurales en comparación con el placebo, según fuera evaluado por el puntaje total de vdH-S, como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Estudio APs - Cambio radiográfico con respecto al inicio en la Semana 24

	Placebo N ^a = 237	SIMPONI® I.V. N ^a = 237	Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)
	Media	Media	
Cambio en la puntuación vdH-S total modificada	2,0	-0,4	-2,3 (-2,9; -1,7)

Nota: Todos los valores son medias.

^a N refleja los pacientes aleatorizados que fueron evaluables para la evaluación radiográfica.

En la Semana 24, una mayor proporción de pacientes del grupo de SIMPONI® I.V. (72%) no tuvo progresión de daños estructurales (cambio en la puntuación vdH-S total modificada ≤ 0), en comparación con el 43% de los pacientes del grupo placebo.

Función física y respuestas

La mejoría en la función física, según fuera evaluada por el Índice de Incapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI), demostró que la proporción de pacientes que lograron una mejoría clínicamente significativa de ≥ 0,3 en la puntuación del HAQ-DI con

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

respecto al inicio fue mayor en el grupo tratado con SIMPONI® I.V. en comparación con el placebo en la Semana 14 (69% en comparación con el 32%).

Otros resultados relacionados con la salud

El estado de salud general se evaluó con el Cuestionario de Salud Abreviado de 36 elementos (SF-36). En el Estudio APs, los pacientes que recibieron SIMPONI® I.V. demostraron una mayor mejoría con respecto al inicio en comparación con los que recibieron placebo en los puntajes del resumen de componentes físicos, resumen de componentes mentales y en los 8 dominios del SF-36.

La fatiga se evaluó mediante la puntuación de la evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas-fatiga (FACIT-F, por sus siglas en inglés) en el ensayo APs. El tratamiento con SIMPONI® I.V. resultó en una mejora de la fatiga medida por FACIT-F.

Tratamiento para pacientes pediátricos

La eficacia de SIMPONI® I.V. en pacientes pediátricos con APs se basa en la exposición farmacocinética y la extrapolación de la eficacia establecida de SIMPONI® I.V. en pacientes adultos con APs en el ensayo APs (Ver “Uso en poblaciones específicas, Uso pediátrico”, “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética” y “Estudios clínicos, Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)”).

Espondilitis anquilosante

Se evaluó la seguridad y eficacia de SIMPONI® I.V. en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Estudio EA, NCT02186873) en 208 pacientes ≥ 18 años con artritis espondilitis anquilosante (EA) activa y con una respuesta inadecuada o intolerancia a AINEs. Los pacientes tuvieron un diagnóstico de EA definitiva durante al menos 3 meses según los criterios modificados de Nueva York. Los pacientes tuvieron síntomas de enfermedad activa [Índice de Bath para la Actividad de la Espondilitis Anquilosante (BASDAI, por sus siglas en inglés) ≥ 4 , una puntuación VAS (escala analógica visual) para el dolor de espalda total ≥ 4 en una escala de 0 a 10 cm (0 a 100 mm) y un nivel de hsCRP $\geq 0,3$ mg/dl (3 mg/l)]. Los pacientes se aleatorizaron para recibir 2 mg/kg de SIMPONI® I.V. (N = 105) o placebo (N = 103) como infusión intravenosa de 30 minutos en las Semanas 0, 4 y 12. Todos los pacientes con placebo recibieron SIMPONI® I.V. en la Semana 16, Semana 20 y cada 8 semanas en adelante hasta la Semana 52. Los pacientes del grupo de tratamiento de SIMPONI® I.V. continuaron recibiendo infusiones de SIMPONI® I.V. en la Semana 20 y cada 8 semanas hasta la Semana 52. Se les permitió a los pacientes continuar con dosis estables de tratamiento concomitante con MTX, SSZ, hidroxicloroquina (HCQ), corticoesteroides orales en dosis bajas (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona por día) y/o AINEs durante el estudio. Se prohibió el uso de otros FARMES incluyendo agentes citotóxicos u otros productos biológicos.

El criterio de valoración primario fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta 20 en la Evaluación en Espondilitis Anquilosante (ASAS, por sus siglas en inglés) en la Semana 16.

En el Estudio EA, la mediana de duración de la enfermedad EA fue de 2,8 años, la mediana de duración del dolor de espalda inflamatorio fue de 8 años, el 90% fue HLA-B27 positivo, el 8,2% había sido sometido a una cirugía o procedimiento en las articulaciones, el 5,8% tuvo

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

anquilosis vertebral completa, el 14% había recibido tratamiento anterior con un bloqueante TNF biológico (otro diferente a golimumab) y suspendieron el tratamiento por otros motivos diferentes a la falta de eficacia dentro de las primeras 16 semanas de tratamiento (fracaso primario) y el 76% recibió al menos un FARME en el pasado. Durante el estudio, el uso de medicamentos concomitantes fue AINEs (88%), SSZ (38 %), corticoesteroides (26 %), MTX (18%) y HCQ (0,5%).

Respuesta clínica

En el Estudio EA, el tratamiento de SIMPONI® I.V., en comparación con el placebo, resultó en una mejoría significativa en los signos y síntomas según fuera demostrado por el porcentaje de pacientes con una respuesta ASAS 20 en la Semana 16 (ver Tabla 7).

Tabla 7: Estudio EA - Porcentaje de pacientes con respuestas ASAS en las Semana 16

	Placebo N ^a = 103	SIMPONI® I.V. N ^a = 105	Diferencia de tratamiento (IC del 95%)
Pacientes que lograron una respuesta			
ASAS 20	26%	73%	47%* (35 - 59)
ASAS 40	8,7%	48%	39% (28 - 50)

Nota: El análisis se basa en la población con intención de tratar. La última observación llevada a cabo se realizó para los datos faltantes parciales y la imputación de no respondedores al tratamiento para los datos faltantes totales.

^a N refleja los pacientes aleatorizados.

El texto en negrita indica el criterio de valoración primaria.

* p<0,001

El porcentaje de pacientes que logró respuestas ASAS 20 por visita hasta la Semana 16 para el Estudio EA se muestra en la Figura 3.

Specialist: CPB

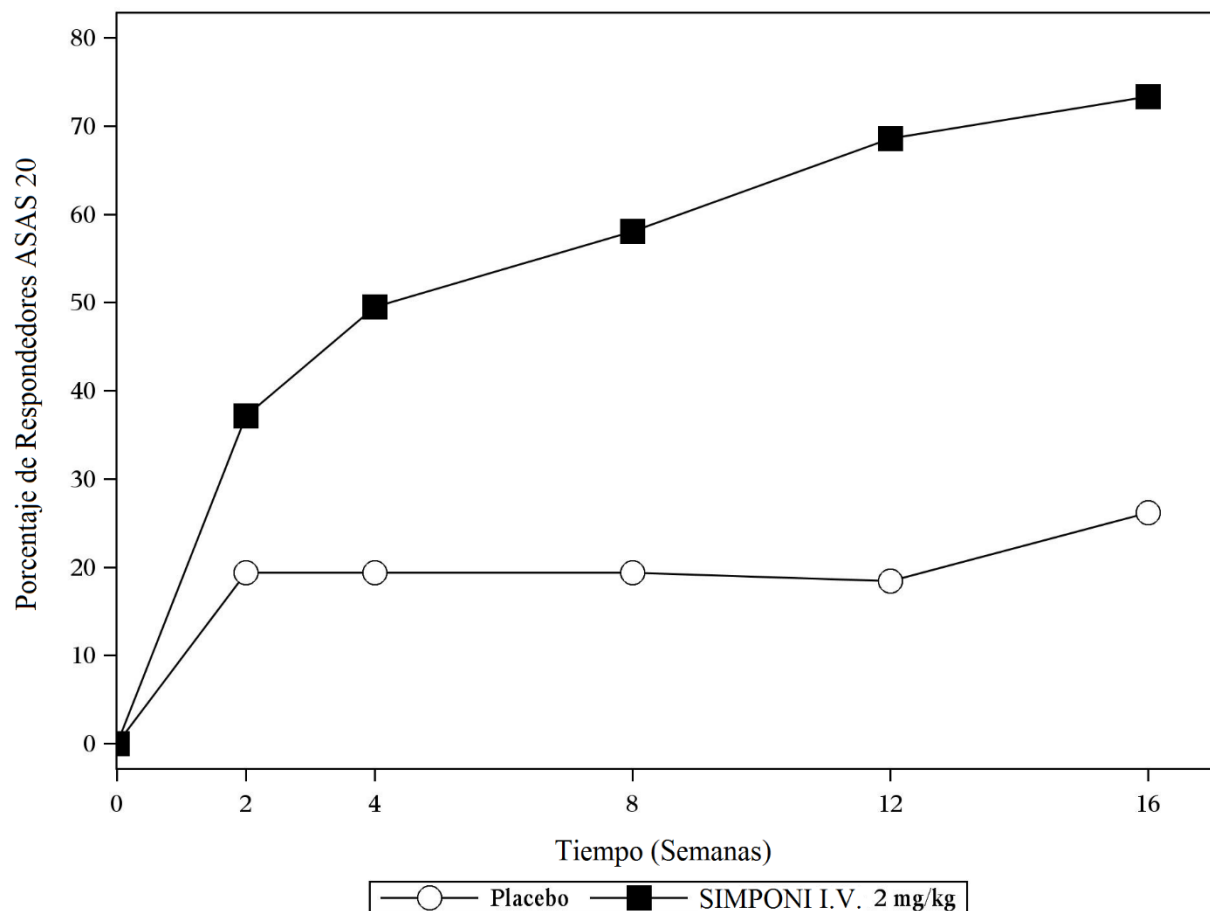
HA approval date:

MAF revision: AAC

QC: ALR

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

Figura 3: Estudio EA - Porcentaje de pacientes que lograron respuesta ASAS 20 hasta la Semana 16



El análisis se basa en la población con intención de tratar. La última observación llevada a cabo se realizó para los datos faltantes parciales y la imputación de paciente que no respondió al tratamiento para los datos faltantes completamente.

La Tabla 8 indica la mejoría en los componentes de los criterios de respuesta ASAS y otras mediciones de actividad de la enfermedad para los grupos de SIMPONI® I.V. y placebo en el Estudio EA.

Tabla 8: Estudio EA – Media de los cambios en los componentes ASAS 20 y otras mediciones de actividad de la enfermedad en la Semana 16a

	Placebo N ^a = 103		SIMPONI® I.V. N ^a = 105	
	Valores iniciales	Semana 16 cambio con respecto al inicio	Valores iniciales	Semana 16 cambio con respecto al inicio
Criterios de respuesta ASAS 20				
Evaluación general de la actividad de la	71	-8,3	73	-34

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

enfermedad por parte del paciente (0 - 100 mm) ^b				
Dolor de espalda total (0 - 100 mm) ^c	73	-12	72	-32
BASFI (0 - 10) ^d	6,1	-0,5	6,3	-2,4
Inflamación (0-10) ^e	7,4	-1,1	7,3	-3,6
Puntuación BASDAI	7,1	-1,1	7,1	-3,1
BASMI ^f	5,0	-0,1	5,0	-0,4
hsCRP (mg/l)	19	-2,3	20	-17

Nota: Todos los valores son medias.

^a N refleja los pacientes aleatorizados; la cantidad real de pacientes evaluables para cada criterio de valoración puede variar.

^b Medido con una Escala Analógica Visual (VAS) con 0 = muy bien, 100 = muy pobre

^c Medido con una Escala Analógica Visual (VAS) con 0 = sin dolor, 100 = dolor más severo

^d BASFI es el Índice funcional de Bath para la espondilitis anquilosante.

^e La inflamación es la media de 2 autoevaluaciones de rigidez matutina en el BASDAI.

^f Índice metroológico de Bath para la espondilitis anquilosante.

En la Semana 16, un mayor porcentaje de pacientes tratados con SIMPONI® I.V. lograron un nivel bajo de actividad de la enfermedad (<2 [con una escala de 0 a 10 cm] en los cuatro dominios de ASAS) en comparación con los pacientes tratados con placebo (16,2% vs. 3,9%).

Otros resultados relacionados con la salud

El estado de salud general se evaluó con el Cuestionario de Salud Abreviado de 36 elementos (SF-36). En el Estudio EA, los pacientes que recibieron SIMPONI® I.V. demostraron una mayor mejoría con respecto al inicio en comparación con los que recibieron placebo en los puntajes del resumen de componentes físicos y el resumen de componentes mentales y en los 8 dominios del SF-36.

Los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. demostraron una mejoría significativa en comparación con los pacientes tratados con placebo en la calidad de vida relacionada con la salud según fuera evaluada por el cuestionario de Calidad de Vida para Espondilitis Anquilosante (ASQoL, por sus siglas en inglés).

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

La eficacia de SIMPONI® I.V. en pacientes pediátricos con AIJp se basa en la exposición farmacocinética y la extrapolación de la eficacia establecida de SIMPONI® I.V. en pacientes con AR. La eficacia de SIMPONI® I.V. también se evaluó en un estudio multicéntrico, abierto y de un solo brazo en 127 niños (de 2 a <18 años de edad) con AIJ con poliartritis activa a pesar del tratamiento con MTX durante al menos 2 meses (Ensayo AIJp, NCT02277444). Los subtipos de pacientes con AIJ poliarticular en el momento del ingreso al estudio incluyeron: factor reumatoide negativo (43%), factor reumatoide positivo (35%), artritis relacionada con entesitis (9%), oligoarticular extendido (6%), artritis psoriásica juvenil (4%), y AIJ sistémica sin manifestaciones sistémicas (3%). Todos los pacientes recibieron SIMPONI® I.V. 80 mg/m² como infusión intravenosa en las semanas 0, 4 y cada 8 semanas hasta la semana 52. Los pacientes continuaron con dosis estables de MTX semanalmente hasta la semana 28; después de la semana 28, se permitieron cambios en la dosis de MTX. La eficacia se evaluó como criterios de valoración de apoyo hasta la semana 52. La eficacia fue generalmente consistente con las respuestas en pacientes con AR.

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología en adultos con artritis reumatoidea, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante

La pauta posológica de SIMPONI® I.V. es de 2 mg/kg administrados como infusión intravenosa de 30 minutos en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 8 semanas. Seguir las instrucciones de dilución y administración de SIMPONI® I.V. (Ver “Posología y modo de administración, Instrucciones importantes sobre la administración”).

Para los pacientes con artritis reumatoidea (AR), SIMPONI® I.V. debe administrarse en combinación con metotrexato.

No se ha establecido la eficacia y seguridad del cambio entre las formulaciones intravenosa y subcutánea y las vías de administración.

Posología en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica

La pauta posológica de SIMPONI® I.V., basado en el área de superficie corporal (ASC), es 80 mg/m² administrados como infusión intravenosa de 30 minutos en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 8 semanas. Seguir las instrucciones de dilución y administración de SIMPONI® I.V. (Ver “Posología y modo de administración, Instrucciones importantes sobre la administración”).

Evaluación de la tuberculosis y la hepatitis B antes de la dosis

Antes de iniciar la administración de SIMPONI® I.V., y periódicamente durante el tratamiento, evaluar a los pacientes para determinar tuberculosis activa y realizar pruebas por infección latente (ver “Advertencias y precauciones”). Antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® I.V., evaluar a los pacientes para detectar infecciones virales por hepatitis B (ver “Advertencias y precauciones”).

Instrucciones importantes sobre la administración

La solución SIMPONI® I.V. para infusión intravenosa debe ser diluida por un profesional de la salud utilizando una técnica aséptica de la siguiente manera:

1. Calcular la dosis y el número de viales de SIMPONI® I.V. necesarios según la dosis recomendada para adultos de 2 mg/kg y el peso del paciente para AR, APs y EA. Calcular la dosis y el número de viales de SIMPONI® I.V. necesarios según la dosis recomendada para pacientes pediátricos de 80 mg/m² y el área de superficie corporal (ASC) para AIJp y pacientes pediátricos con APs. Cada vial de 4 ml de SIMPONI® I.V. contiene 50 mg de golimumab.
2. Verificar que la solución en cada vial sea de incolora a amarillo claro. La solución puede desarrollar algunas partículas finas translúcidas, ya que golimumab es una proteína. No utilizar si se observan partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas.
3. Diluir el volumen total de la solución de SIMPONI® I.V. con cloruro de sodio inyectable al 0,9 %, USP, para un volumen final de 100 ml. Por ejemplo, esto se puede realizar

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

mediante la extracción de un volumen de cloruro de sodio inyectable al 0,9 %, USP, de la bolsa o botella de infusión de 100 ml igual al volumen total de SIMPONI® I.V. Agregar lentamente el volumen total de la solución de SIMPONI® I.V. a la botella o bolsa de infusión de 100 ml. Mezclar suavemente. Descartar la solución remanente de los viales que no se no utilizada. Alternativamente, SIMPONI® I.V. puede ser diluido con cloruro de sodio inyectable al 0,45%, USP, utilizando el mismo método descrito anteriormente.

4. Antes de la infusión, inspeccionar visualmente la solución diluida de SIMPONI® I.V. para detectar partículas o decoloración. No utilizarla si las hubiera.
5. Usar únicamente un equipo de infusión con un filtro en línea, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas (tamaño de poro 0,22 micrómetros o menos).
6. No realizar la infusión de SIMPONI® I.V. en la misma línea intravenosa en forma concomitante con otros agentes. No se han realizado estudios de compatibilidad bioquímica para evaluar la administración de SIMPONI® I.V. con otros agentes intravenosos en la misma línea intravenosa.
7. Llevar a cabo la infusión de la solución diluida durante 30 minutos.
8. Una vez diluida, la solución de la infusión se puede almacenar a temperatura ambiente por hasta 4 horas

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES y NEOPLASIAS MALIGNAS

INFECCIONES GRAVES

Los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden derivar en su internación o muerte (ver “Advertencias y precauciones – Infecciones graves”). La mayoría de los pacientes que desarrollaron estas infecciones estaban tomando inmunodepresores concomitantes como metotrexato o corticoesteroides.

Se debe suspender la administración de SIMPONI® I.V. si el paciente desarrolla una infección grave.

Entre las infecciones que se han informado con los bloqueantes del TNF de los que SIMPONI® I.V. es miembro, se encuentran:

- Tuberculosis activa, incluye reactivación de tuberculosis latente. Los pacientes con tuberculosis con frecuencia han presentado enfermedad diseminada o extrapulmonar. Se deben efectuar pruebas de detección de la tuberculosis latente a los pacientes antes de utilizar SIMPONI® I.V. y durante el tratamiento. Se debe iniciar el tratamiento para la infección latente antes de utilizar SIMPONI® I.V.
- Micosis invasivas, incluyendo histoplasmosis, coccidioidomicosis, candidiasis, aspergilosis, blastomicosis y neumocistosis. Los pacientes con histoplasmosis u otras micosis invasivas pueden presentar enfermedades diseminadas en lugar de

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

localizadas. Las pruebas de determinación de antígenos y anticuerpos para histoplasmosis pueden dar negativo en algunos pacientes con infección activa. Se debe considerar la administración de un tratamiento antifúngico empírico en los pacientes con riesgo de sufrir micosis invasivas que desarrollen enfermedades sistémicas graves.

- Infecciones bacterianas, virales y otras infecciones producidas por patógenos oportunistas, incluidas Legionella y Listeria.

Se deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con SIMPONI® I.V. antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente.

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para verificar si desarrollan signos y síntomas de infección durante el tratamiento con SIMPONI® I.V. y después de este, incluso la posibilidad de desarrollar tuberculosis en aquellos pacientes cuya prueba de detección de la tuberculosis previa al comienzo del tratamiento dio negativo (ver “Advertencias y precauciones – Infecciones graves”).

NEOPLASIAS MALIGNAS

Se han informado casos de linfomas y otras neoplasias malignas, algunos mortales, en niños y adolescentes tratados con bloqueantes del TNF, grupo de medicamentos al cual pertenece SIMPONI® I.V. (ver “Advertencias y precauciones – Neoplasias malignas”).

Infecciones graves

Los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. tienen un mayor riesgo de contraer infecciones graves que comprometan varios sistemas y órganos y lugares que pueden conducir a la hospitalización o causar la muerte.

Con los inhibidores del TNF, se informaron infecciones oportunistas causadas por microorganismos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales o parasitarios, entre ellas aspergillosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis. Los pacientes han presentado frecuentemente una enfermedad diseminada en lugar de localizada. El uso concomitante de un inhibidor del TNF y abatacept o anakinra estuvo asociado con un riesgo superior de infecciones graves, por tanto, no se recomienda el uso concomitante de SIMPONI® I.V. y estos productos biológicos (ver “Advertencias y precauciones – Uso con abatacept, Uso con anakinra” e “Interacciones medicamentosas – Productos biológicos para RA, APs y/o SA”).

No se debe iniciar el tratamiento con SIMPONI® I.V. en pacientes con una infección activa, entre ellas las infecciones localizadas clínicamente importantes. Los pacientes mayores de 65 años de edad, los pacientes con condiciones comórbidas y/o los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes como corticoesteroides o metotrexato pueden sufrir mayor riesgo de infección. Considerar los riesgos y las ventajas del tratamiento antes de administrar SIMPONI® I.V. en pacientes:

- con infección crónica o recurrente;
- que han estado expuestos a la tuberculosis;
- con antecedentes de infecciones oportunistas;

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

- que hayan residido o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, o blastomicosis; o
- con enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a una infección.

Monitoreo

Controlar de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con SIMPONI® I.V. Suspender la administración de SIMPONI® I.V. si el paciente desarrolla una infección grave, una infección oportunista, o sepsis. Para pacientes que desarrollan una nueva infección durante el tratamiento con SIMPONI® I.V., realizar de inmediato un estudio de diagnóstico apropiado para un paciente inmunocomprometido, iniciar la terapia antimicrobiana apropiada y supervisarlos atentamente.

Tuberculosis

Se observaron casos de reactivación de la tuberculosis o infecciones nuevas por tuberculosis en pacientes que recibían inhibidores del TNF, entre ellos los pacientes que previamente habían recibido tratamiento para la tuberculosis latente o activa. Evaluar a los pacientes para determinar factores de riesgo de tuberculosis y realizar pruebas de infección latente antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® I.V. y periódicamente durante el tratamiento.

Se ha demostrado que el tratamiento de la infección por tuberculosis latente antes de la terapia con inhibidores del TNF reduce el riesgo de reactivación de la tuberculosis durante el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® I.V., evaluar si es necesario el tratamiento para la tuberculosis latente. Una induración de 5 mm o más indica una prueba cutánea de tuberculina positiva, incluso para pacientes vacunados previamente con el Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

También se debe considerar la terapia antituberculosa antes de empezar a administrar SIMPONI® I.V. en a pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no puede confirmarse un curso de tratamiento adecuado, y para pacientes con una prueba negativa de tuberculosis latente pero que tienen factores de riesgo de infección de tuberculosis. Se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis que colabore en la decisión de si es adecuado iniciar una terapia antituberculosa en un paciente en particular.

Se han observado casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con la formulación subcutánea de golimumab durante y después del tratamiento para tuberculosis latente. Controlar a los pacientes para detectar posible desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes que obtuvieron resultados negativos para tuberculosis latente antes del inicio de la terapia, los pacientes que están en tratamiento para tuberculosis latente o los que fueron tratados previamente por infección de tuberculosis.

Considerar la tuberculosis en el diagnóstico diferencial de pacientes que presentan una infección nueva durante el tratamiento con SIMPONI® I.V., en especial en pacientes que anterior o recientemente viajaron a países con una prevalencia alta de tuberculosis o que han estado en contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

Infecciones fúngicas invasivas

Si los pacientes desarrollan una enfermedad sistémica grave y residen o viajan a regiones donde las micosis son endémicas, considere la infección fúngica invasiva en el diagnóstico diferencial. Considerar la terapia antifúngica provisional apropiada y tener en cuenta tanto el riesgo de infecciones fúngicas graves como los riesgos de terapias antifúngicas mientras se realiza un estudio diagnóstico. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para determinar histoplasmosis pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Para ayudar en el manejo de tales pacientes, considerar la consulta con un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones fúngica invasivas.

Reactivación del virus de la hepatitis B

El uso de inhibidores del TNF, de los cuales SIMPONI® I.V. es miembro, se ha asociado a la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de hepatitis B (es decir, con antígeno de superficie positivo). En algunos casos, la reactivación del VHB junto con la terapia con el inhibidor del TNF ha sido mortal. La mayoría de estos reportes ocurrieron en pacientes que recibieron inmunodepresores en forma concomitante.

Todos los pacientes se deben analizar por infección del VHB antes de iniciar la terapia con el inhibidor del TNF. Para los pacientes que obtienen un resultado positivo en el análisis del antígeno de superficie de la hepatitis B, se recomienda la interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar la terapia con el inhibidor del TNF. Se deben considerar los riesgos y las ventajas del tratamiento antes de recetar inhibidores del TNF, incluyendo SIMPONI® I.V., a pacientes portadores del VHB. No existen datos adecuados disponibles para saber si la terapia antiviral puede reducir el riesgo de reactivación del VHB en portadores del VHB que se tratan con inhibidores del TNF. Los pacientes que son portadores del VHB y necesitan tratamiento con inhibidores del TNF deben supervisarse atentamente a fin de detectar signos clínicos y de laboratorio de infección de VHB activa a lo largo de la terapia y por varios meses después de finalizada.

En pacientes que presentan una reactivación del VHB, se debe interrumpir la administración de los inhibidores del TNF e iniciar una terapia antiviral con el tratamiento complementario adecuado. Se desconoce la seguridad de reanudar la administración de inhibidores del TNF después de que la reactivación del VHB haya sido controlada. Por tanto, los médicos que prescriben deben tener precaución al considerar reanudar la terapia con inhibidores del TNF en esta situación y controlar a los pacientes atentamente.

Neoplasias malignas

Neoplasias malignas en pacientes pediátricos

Se informaron neoplasias malignas, algunas de las cuales fueron mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con agentes inhibidores del TNF (comienzo de la terapia \leq 18 años de edad), incluyendo golimumab. Alrededor de la mitad de los casos eran linfomas, entre ellos linfoma Hodgkin y linfoma no Hodgkin. Los otros casos representaron una variedad de neoplasias malignas, que incluyen neoplasias malignas raras que se asocian usualmente a inmunosupresión y neoplasias malignas que no se observan usualmente en niños y adolescentes. Las neoplasias malignas se produjeron después de una media de 30 meses (rango de 1 a 84 meses) después de la primera dosis de terapia con inhibidores del TNF. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores en forma concomitante. La

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

mayoría de los casos se informaron después de la comercialización y derivan de una variedad de fuentes que incluyen registros e informes espontáneos posteriores a la comercialización.

Neoplasias malignas en pacientes adultos

Los riesgos y beneficios del tratamiento con el inhibidor del TNF, incluido SIMPONI® I.V., deben tenerse en cuenta antes de iniciar la terapia en pacientes con una neoplasia maligna conocida diferente a un cáncer de piel no melanocítico (CPNM) tratado satisfactoriamente o cuando se considera continuar con un inhibidor del TNF en pacientes que presentan una neoplasia maligna.

En las partes controladas de los estudios clínicos de inhibidores del TNF, incluida la fórmula subcutánea de golimumab, se observaron más casos de linfoma en pacientes que recibían tratamiento con un anti-TNF en comparación con los pacientes de los grupos control. Los pacientes con AR y otras enfermedades inflamatorias crónicas, en particular pacientes con enfermedad muy activa y/o exposición crónica a terapias con inmunosupresoras, pueden tener mayor riesgo (hasta varias veces) que la población en general de desarrollar un linfoma, incluso en ausencia de la terapia con un inhibidor del TNF. Se han informado casos de leucemia aguda y crónica con el uso de inhibidores del TNF, incluyendo SIMPONI® I.V., en artritis reumatoidea y otras indicaciones. Incluso en ausencia de terapia anti-TNF, los pacientes con artritis reumatoidea pueden tener un mayor riesgo (aproximadamente 2 veces) que la población general de desarrollar leucemia.

Se han informado casos raros posteriores a la comercialización de linfoma hepatosplénico de células T (HSTCL, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con agentes bloqueadores del TNF. Este tipo de linfoma de células T raro tiene una evolución de la enfermedad muy agresiva y, generalmente, es mortal. Casi todos los casos asociados con agentes bloqueadores del TNF que se informaron han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. La mayoría eran hombres adolescentes y adultos jóvenes. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) simultáneamente con un agente bloqueador del TNF al momento o antes del diagnóstico. No se puede excluir el riesgo de desarrollar linfoma hepatosplénico de células T en pacientes tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Se ha informado sobre casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con agentes inhibidores del TNF, incluyendo SIMPONI® I.V. Se recomienda realizar exámenes periódicos de piel a todos los pacientes, particularmente aquellos con factores de riesgo para el cáncer de piel.

En los estudios controlados de otros inhibidores del TNF en pacientes con mayor riesgo de neoplasias malignas (por ejemplo, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], pacientes con granulomatosis de Wegener tratados con ciclofosfamida concomitante), se dio una mayor proporción de neoplasias malignas en el grupo del inhibidor del TNF comparado con el grupo control. En un estudio clínico exploratorio en el que se evaluó el uso de la formulación subcutánea de golimumab en pacientes con asma grave persistente, más pacientes tratados con golimumab informaron sobre neoplasias malignas en comparación con los pacientes del grupo control. Se desconoce el significado de este hallazgo.

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

Durante la parte controlada del estudio de Fase 3 de AR para SIMPONI® I.V., la incidencia de neoplasias malignas además de linfoma y CPNM por 100 pacientes-año de seguimiento fue de 0,56 (IC del 95 %: 0,01- 3,11) en el grupo que recibió SIMPONI® I.V. en comparación con una incidencia de 0 (IC del 95 %: 0,00 - 3,79) en el grupo placebo.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Se informaron casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y nuevos episodios de ICC con inhibidores del TNF, incluyendo SIMPONI® I.V. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. En varios estudios exploratorios de otros inhibidores del TNF en el tratamiento de la ICC, hubo mayores proporciones de pacientes tratados con inhibidores del TNF que padecieron exacerbaciones de la ICC, requiriendo hospitalización o incrementando la mortalidad. No se estudió SIMPONI® I.V. en pacientes con antecedentes de ICC. SIMPONI® I.V. debe usarse con precaución en pacientes con ICC. Si se decide administrar SIMPONI® I.V. a pacientes con ICC, estos pacientes deben ser monitoreados atentamente durante el tratamiento y, se debe suspender SIMPONI® I.V. si aparecen síntomas nuevos de ICC o si estos empeoran.

Trastornos desmielinizantes

El uso de inhibidores del TNF, incluyendo SIMPONI® I.V., se ha asociado con casos raros de nuevos episodios o exacerbación de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC), incluyendo esclerosis múltiple (EM) y trastornos desmielinizantes periféricos, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Raramente se han reportado casos de desmielinización central, EM, neuritis óptica y polineuropatía desmielinizante periférica en pacientes tratados con golimumab. Los profesionales que recetan deben tener precaución al considerar el uso de bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI® I.V., en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico. Debe considerarse la interrupción de SIMPONI® I.V. si se desarrollan estos trastornos.

Autoinmunidad

El tratamiento con inhibidores del TNF, incluyendo SIMPONI® I.V., puede resultar en la formación de autoanticuerpos antinucleares (ANA). Raramente, el tratamiento con inhibidores del TNF pueda resultar en el desarrollo de un síndrome similar al lupus (ver “Reacciones adversas – Experiencias de estudios clínicos”). Se debe suspender el tratamiento si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus luego del tratamiento con SIMPONI® I.V.

Uso con abatacept

En estudios controlados, la administración simultánea de otro inhibidor del TNF y abatacept se asoció con una mayor proporción de infecciones graves en relación con el uso del inhibidor del TNF solo, además, el tratamiento combinado, al compararlo con el uso de un inhibidor del TNF solo, no ha demostrado un mejor beneficio clínico en el tratamiento de la AR. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de inhibidores del TNF, incluyendo SIMPONI® I.V. y abatacept (ver “Interacciones medicamentosas – Productos biológicos para AR, APs y/o EA).

Uso con anakinra

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

La administración simultánea de anakinra (antagonista de interleucina 1) y otro inhibidor del TNF se asoció con una mayor proporción de infecciones graves y neutropenia, y no tuvo beneficios adicionales en comparación con el uso del inhibidor del TNF solo. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de anakinra con inhibidores del TNF, incluyendo SIMPONI® I.V. (ver “Interacciones medicamentosas – Productos biológicos para AR, APs y/o EA).

Cambio entre fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos

Se debe tener cuidado cuando se cambia de un producto biológico a otro, ya que la actividad biológica superpuesta puede aumentar aún más el riesgo de infección.

Citopenias hematológicas

Ha habido reportes de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis anemia aplásica y trombocitopenia en pacientes que reciben golimumab. Se debe tener precaución al usar inhibidores del TNF, incluido SIMPONI® I.V., en pacientes que tienen o han tenido citopenias importantes.

Vacunas/Agentes infecciosos terapéuticos

Vacunas atenuadas

Evitar las vacunas atenuadas en los pacientes tratados con SIMPONI® I.V.. En los pacientes que reciben terapia anti-TNF, se encuentran disponibles datos limitados sobre la respuesta a las vacunas atenuadas, o sobre la transmisión secundaria de infección a causa de las vacunas atenuadas. El uso de vacunas atenuadas podría causar infecciones clínicas, incluidas infecciones diseminadas.

No se recomienda la administración de vacunas atenuadas a bebés expuestos a SIMPONI® I.V. *in utero* por hasta 6 meses después de la última infusión de SIMPONI® I.V. de la madre durante el embarazo (Ver “Interacciones medicamentosas, Vacunas atenuadas/Agentes infecciosos terapéuticos” y “Uso en poblaciones específicas, Embarazo”).

Siempre que sea posible, actualice las vacunas antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® I.V. siguiendo las pautas de vacunación actuales para pacientes que reciben agentes inmunosupresores. Aconseje a los pacientes que hablen con su médico antes de solicitar cualquier vacuna.

Agentes infecciosos terapéuticos

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias atenuadas vivas (por ejemplo, instilación de BCG en vejiga para el tratamiento del cáncer) podrían causar infecciones clínicas, incluidas infecciones diseminadas. Se recomienda no administrar de manera concurrente agentes infecciosos terapéuticos con SIMPONI® I.V.

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia posterior a la comercialización, se informaron reacciones de hipersensibilidad sistémica graves (incluyendo anafilaxis) después de la administración de la fórmula subcutánea

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

de golimumab, incluyendo SIMPONI® I.V. Se han informado reacciones de hipersensibilidad incluyendo ampollas, prurito, disnea y náuseas durante la infusión y generalmente dentro de una hora después de la infusión. Algunas de estas reacciones ocurrieron después de la primera administración de golimumab. Si se presenta una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, debe suspenderse la administración de SIMPONI® I.V. de inmediato y se debe instituir el tratamiento adecuado.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Infecciones graves (ver “Advertencias y precauciones – Infecciones graves”)
- Neoplasias malignas (ver “Advertencias y precauciones – Neoplasias malignas”)

Experiencia de estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos son realizados bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparados directamente con los de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos abajo están basados en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado, de Fase 3 en pacientes con AR que reciben SIMPONI® I.V. por infusión intravenosa (Estudio AR). El protocolo incluyó disposiciones para que los pacientes que tomaban placebo recibieran el tratamiento con SIMPONI® I.V. en la Semana 16 o en la Semana 24, ya sea por la respuesta del paciente (basada en la actividad de la enfermedad no controlada) o por el diseño, de modo que los eventos adversos no siempre se pueden atribuir inequívocamente a un tratamiento determinado. Las comparaciones entre placebo y SIMPONI® I.V. se basaron en las primeras 24 semanas de exposición.

En el Estudio AR se incluyeron 197 pacientes tratados con el medicamento de control y 463 pacientes tratados con SIMPONI® I.V. (que incluye pacientes tratados con el medicamento de control que cambiaron a SIMPONI® I.V. en la Semana 16). La proporción de pacientes que suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas en la fase controlada del Estudio AR durante la Semana 24 fue del 3,5 % para pacientes tratados con SIMPONI® I.V. y del 0,5 % para pacientes tratados con placebo. La infección de las vías respiratorias altas fue la reacción adversa más frecuente que se informó en el estudio durante la Semana 24 que ocurrió en el 6,5 % de los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. en comparación con el 7,6 % de los pacientes tratados con el medicamento de control, respectivamente.

Infecciones

Las infecciones graves observadas en pacientes tratados con SIMPONI® I.V. incluyeron sepsis, neumonía, celulitis, absceso, infecciones oportunistas, tuberculosis (TB) e infecciones fúngicas invasivas. Los casos de TB incluyeron TB pulmonar y extrapulmonar. La mayoría de los casos de TB se produjo en países con una alta tasa de incidencia de TB (ver “Advertencias y precauciones – Infecciones graves”).

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

En la fase controlada del Estudio AR durante la Semana 24, las infecciones se observaron en el 27 % de los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. comparado con el 24 % de pacientes tratados con el medicamento de control, y las infecciones graves se observaron en el 0,9 % de pacientes tratados con SIMPONI® I.V. y el 0,0 % de pacientes tratados con el medicamento de control. Durante la Semana 24, la incidencia de infecciones graves por 100 pacientes-año de seguimiento fue de 2,2 (IC del 95 % 0,61 - 5,71) para el grupo que recibió SIMPONI® I.V., y 0 (0,00 - 3,79) para el grupo que recibió placebo. En las partes controlada y no controlada del Estudio AR, 958 pacientes-año de seguimiento total con un seguimiento mediano de aproximadamente 92 semanas, la incidencia por 100 pacientes-año de todas las infecciones graves resultó de 4,07 (IC del 95%: 2,90 - 5,57) en pacientes que reciben SIMPONI® I.V. (ver “Advertencias y precauciones – Infecciones graves”). En las partes controlada y no controlada del Estudio AR, en los pacientes tratados con SIMPONI® I.V., la incidencia de TB activa por 100 pacientes-año resultó de 0,31 (IC del 95 %: 0,06 - 0,92) y la incidencia de otras infecciones oportunistas por 100 pacientes-año resultó de 0,42 (IC del 95 %: 0,11 - 1,07).

Neoplasias malignas

Se informó sobre un caso de la neoplasia maligna diferente al linfoma y CPNM con SIMPONI® I.V. durante la Semana 24 en la fase controlada del Estudio AR. En las partes controlada y no controlada durante aproximadamente 92 semanas, la incidencia de neoplasias malignas por 100 pacientes-año, además del linfoma y el CPNM, en los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. fue de 0,31 (IC del 95%: 0,06 - 0,92) y la incidencia del CPNM fue de 0,1 (IC del 95 %: 0,00 - 0,58).

Aumento de las enzimas hepáticas

Hubo informes de reacciones hepáticas graves, entre ellas, insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben inhibidores del TNF.

En la fase controlada del Estudio AR durante la Semana 24 se presentaron aumentos de la ALT ≥ 5 x ULN en el 0,8 % de los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. y en el 0 % de los pacientes tratados con el medicamento de control, y aumentos de la ALT ≥ 3 x ULN en el 2,3 % de los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. y en el 2,5 % de los pacientes tratados con el medicamento de control.

En la fase controlada del Estudio APs durante la Semana 24 se presentaron aumentos de la ALT ≥ 5 x ULN en el 1,7% de los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. y en <1% de los pacientes tratados con el medicamento de control, y aumentos de la ALT ≥ 3 x ULN a < 5 x ULN en el 2,9% de los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. y en <1% de los pacientes tratados con el medicamento de control.

Debido a que muchos de los pacientes del estudio de Fase 3 también tomaban medicamentos que causan aumento de las enzimas hepáticas (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos [AINEs], MTX o isoniacida como profilaxis), no es clara la relación entre SIMPONI® I.V. y el aumento de las enzimas hepáticas.

Trastornos autoinmunes y autoanticuerpos

En la Semana 20 del Estudio AR, el 17 % de los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. y el 13 % de los pacientes del grupo control fueron recientemente diagnosticados como ANA positivos. De estos pacientes, un paciente tratado con SIMPONI® I.V. y ninguno de los pacientes tratados

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

con el medicamento control tenía anticuerpos recientes anti-ADN de doble hebra (anti-dsDNA) (ver “Advertencias y precauciones – Autoinmunidad”).

Reacciones a la administración

En la fase controlada del Estudio AR durante la semana 24, el 1,1 % de las infusiones de SIMPONI® I.V. estuvieron asociadas con una reacción a la infusión en comparación con el 0,2 % de las infusiones del grupo control. La reacción a la infusión más frecuente en los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. fue la erupción cutánea. No se informaron reacciones graves a la infusión.

Otras reacciones adversas

La Tabla 9 resume las reacciones adversas del fármaco que se produjeron en una tasa de al menos un 1 % en el grupo de SIMPONI® I.V. + MTX con una mayor incidencia que en el grupo que recibió placebo + MTX durante el período controlado del Estudio AR hasta la Semana 24.

Tabla 9: Reacciones adversas del medicamento informadas por ≥ 1 % de los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. y con una incidencia más alta que los pacientes tratados con placebo en el Estudio AR hasta la Semana 24

	<u>Placebo + MTX</u>	<u>SIMPONI® I.V. + MTX</u>
Pacientes tratados	197	463
Reacción adversa		
Infecciones e infestaciones		
Infección en las vías respiratorias altas (como infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)	12%	13%
Infecciones virales (como gripe y herpes)	3%	4%
Infecciones bacterianas	0%	1%
Bronquitis	1%	3%
Trastornos vasculares		
Hipertensión	2%	3%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	1%	3%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia	1%	2%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Leucopenia	0%	1%

Otras reacciones adversas del medicamento menos frecuentes observadas en estudios clínicos

Las reacciones adversas del medicamento que no aparecen en la Tabla 9 o que ocurrieron en < 1 % de los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. durante el Estudio AR hasta la Semana 24, que no aparecen en la sección de “Advertencias y precauciones”, incluyeron los siguientes eventos enumerados según la clasificación por sistema y órgano:

Infecciones e infestaciones: Infecciones fúngicas superficiales, sinusitis, absceso, infección del tracto respiratorio inferior (neumonía), pielonefritis

Exploraciones complementarias: Aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aumento de aspartato aminotransferasa (AST), disminución del recuento de neutrófilos

Trastornos del sistema nervioso: Mareos, parestesias

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

Trastornos gastrointestinales: Constipación

Artritis psoriásica

El Estudio APs evaluó a 480 pacientes (ver “Estudios clínicos – Artritis psoriásica”). Las reacciones adversas fueron similares a las observadas en pacientes con AR, con excepción de psoriasis (nueva aparición o agravamiento, palmar/plantar y pustulosa), que ocurrieron en <1% de los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. La incidencia de las reacciones adversas informadas en el Estudio APs fue similar al Estudio AR con las excepciones de incidencia más elevada en SIMPONI® I.V. para aumento de la ALT (7,9% vs. 2,1% en placebo), aumento de la AST (5,4% vs. 2,1% en placebo), y disminución del recuento de neutrófilos (4,6% vs. 2,1% en placebo).

Espondilitis anquilosante

El Estudio EA evaluó a 208 pacientes (ver “Estudios clínicos – Espondilitis anquilosante”). Las reacciones adversas fueron similares a las informadas en pacientes con AR, con excepción de la incidencia más elevada de aumento de la ALT, que ocurrió en el 2,9% de los pacientes tratados con SIMPONI® I.V. en comparación con ninguno de los pacientes tratados con placebo.

Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica

El ensayo AIJp evaluó a 127 pacientes con AIJ con poliartitis activa (Ver “Uso en poblaciones específicas, Uso pediátrico” y “Estudios clínicos, Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)”). Las reacciones adversas observadas fueron consistentes con el perfil de seguridad establecido para SIMPONI® I.V. en pacientes adultos con AR y APs.

Inmunogenicidad

Al igual que todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del estudio. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpo neutralizante) en un estudio puede verse influenciada por varios factores que incluyen la metodología del estudio, el manejo de las muestras, el tiempo de recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Debido a estos motivos, puede ser erróneo comparar la incidencia de anticuerpos a golimumab en los estudios descritos más abajo con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o a otros medicamentos.

Se detectaron anticuerpos a golimumab con un método de enzimoimmunoanálisis (EIA) en 13 (3%) de los pacientes tratados con golimumab tras la administración IV de SIMPONI® I.V. en combinación con MTX hasta la Semana 24 del Estudio AR, de los cuales todos eran anticuerpos neutralizantes.

Se desarrolló y validó un método de enzimoimmunoanálisis tolerante al fármaco (EIA tolerante al fármaco) para detectar anticuerpos a golimumab. Este método es aproximadamente 16 veces más sensible que el método EIA original con menos interferencia de golimumab en suero. Durante aproximadamente 6 meses, la incidencia de anticuerpos a golimumab con el método de enzimoimmunoanálisis tolerante al fármaco para los ensayos AR, APs, EA y AIJp fue del 21%, 19%, 19% y 31%, respectivamente. Donde fueron analizados, aproximadamente un tercio a un medio eran neutralizantes.

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLliv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

Los pacientes con AR, APs, EA y AIJp que desarrollaron anticuerpos contra golimumab generalmente tuvieron concentraciones séricas mínimas en estado estacionario más bajas (ver “Propiedades farmacológicas”).

EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de golimumab posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones se informaron en forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a golimumab.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones relacionadas con la infusión (ver “Advertencias y precauciones – Reacciones de hipersensibilidad”).

Neoplasia benigna y maligna: Melanoma y carcinoma de células de Merkel (ver “Advertencias y precauciones – Neoplasias malignas”).

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad sistémica graves (incluyendo reacción anafiláctica) (ver “Advertencias y precauciones – Reacciones de hipersensibilidad”), sarcoidosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Exfoliación de la piel, reacciones liquenoides, reacciones cutáneas ampollares.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Metotrexato

Para el tratamiento de la AR, SIMPONI® I.V. debe ser utilizado con MTX (ver “Estudios clínicos – Artritis reumatoidea”). Después de la administración IV, la administración concomitante de metotrexato disminuye el aclaramiento de SIMPONI® I.V. en aproximadamente 9 % según el análisis farmacocinético (PK) poblacional. Además, la administración concomitante de metotrexato disminuye el aclaramiento de SIMPONI® I.V. al reducir el desarrollo de anticuerpos a golimumab.

Productos biológicos para tratar AR, APs, EA y AIJp

Se ha observado un mayor riesgo de infecciones graves en estudios clínicos de AR sobre otros bloqueantes del TNF administrados en combinación con anakinra o abatacept, sin ningún beneficio adicional, por lo tanto, no se recomienda el uso de SIMPONI® I.V. junto con otros productos biológicos, incluyendo anakinra o abatacept (ver “Advertencias y precauciones – Uso con abatacept y Uso con anakinra”). También se observó un índice más elevado de infecciones graves en pacientes con AR tratados con rituximab que recibieron tratamiento posterior con un bloqueante del TNF. No se recomienda el uso concomitante de SIMPONI® I.V. y productos biológicos aprobados para tratar AR, APs, EA y AIJp, ya que podría aumentar el riesgo de infección.

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

Vacunas atenuadas/Agentes infecciosos terapéuticos

No se deben administrar vacunas atenuadas en forma concomitante con SIMPONI® I.V. (ver “Advertencias y precauciones - Vacunas/Agentes infecciosos terapéuticos”).

No se deben administrar agentes infecciosos terapéuticos en forma concomitante con SIMPONI® I.V. (ver “Advertencias y precauciones - Vacunas/Agentes infecciosos terapéuticos”).

Los recién nacidos de mujeres tratadas con SIMPONI® I.V. durante el embarazo pueden tener un mayor riesgo de infección por hasta 6 meses. La administración de vacunas atenuadas a niños expuestos a SIMPONI® I.V. *in utero* no se recomienda durante 6 meses después de la última infusión de SIMPONI® I.V. de la madre durante el embarazo (ver “Advertencias y precauciones, Vacunas/Agentes infecciosos terapéuticos” y “Uso en poblaciones específicas - Embarazo”).

Sustratos del citocromo P450

Se puede suprimir la formación de enzimas CYP450 mediante niveles elevados de citoquinas (por ejemplo, TNF α) durante una inflamación crónica. Por lo tanto, se espera que para una molécula que antagoniza la actividad de las citoquinas, como golimumab, la formación de enzimas CYP450 podría normalizarse. Al iniciar o suspender el tratamiento con SIMPONI® I.V. en pacientes tratados con sustratos de CYP450 con un índice terapéutico estrecho, se recomienda supervisar el efecto (por ejemplo, warfarina) o la concentración del fármaco (por ejemplo, ciclosporina o teofilina), y es posible que se deba ajustar la dosis individual del medicamento según sea necesario.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de SIMPONI® I.V. en mujeres embarazadas. Los anticuerpos monoclonales, como el golimumab, se transportan a través de la placenta durante el tercer trimestre de embarazo y puede afectar la respuesta inmunológica en el bebé expuesto *in utero*. Existen consideraciones clínicas para el uso de SIMPONI® I.V. en mujeres embarazadas (ver “Consideraciones clínicas”). En un estudio de reproducción en animales, golimumab administrado por vía subcutánea a monas preñadas, durante el período de organogénesis, con dosis que producen exposiciones de aproximadamente 200 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) no reveló efectos adversos en los fetos.

Todos los embarazos poseen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdidas u otros resultados adversos. Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos para las poblaciones indicadas. En la población general de EE.UU., los riesgos de base estimados de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en los

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

embarazos reconocidos clínicamente son del 2-4% y de aborto espontáneo del 15-20% respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Golimumab atraviesa la placenta durante el embarazo. Otro anticuerpo monoclonal bloqueante del TNF administrado durante el embarazo se detectó por hasta 6 meses en el suero de recién nacidos. Por consiguiente, estos recién nacidos pueden tener un aumento del riesgo de infección. La administración de vacunas atenuadas a niños expuestos a SIMPONI® I.V. *in utero* no se recomienda durante 6 meses después de la última infusión de SIMPONI® I.V. de la madre durante el embarazo (ver “Advertencias y precauciones - Vacunas/Agentes infecciosos terapéuticos” e “Interacciones medicamentosas - Vacunas atenuadas/Agentes infecciosos terapéuticos”).

Datos

Datos de humanos

Los datos limitados sobre el uso de SIMPONI® I.V. en mujeres embarazadas a partir de estudios observacionales, informes de casos publicados y vigilancia posterior a la comercialización son insuficientes para informar un riesgo asociado al fármaco.

Datos de animales

En un estudio toxicológico de desarrollo embrionario fetal en el cual se trató a monas cynomolgus preñadas con golimumab durante el período de organogénesis desde los días de gestación (DG) 20 a 51, con exposiciones hasta 200 veces mayores que la exposición en la MHRD (sobre una base del área bajo la curva (AUC) con dosis subcutáneas maternas de hasta 50 mg/kg dos veces a la semana) no se reveló ninguna evidencia de malformaciones fetales o embriotoxicidad. No hubo evidencia de toxicidad materna. Al finalizar el segundo trimestre, se recolectaron muestras de sangre del cordón umbilical en las que se determinó que los fetos estaban expuestos a golimumab durante la gestación.

Se realizó un estudio de desarrollo pre y posnatal en el que se trató con golimumab a monas cynomolgus preñadas desde el día 50 de gestación hasta el día 33 posterior al parto, las concentraciones máximas de fármaco de hasta 33 veces más altas que las halladas con la MRHD (sobre una base de concentración máxima en sangre (C_{max}) en estado estacionario con dosis subcutáneas maternas de hasta 50 mg/kg dos veces por semana) no se asociaron con ninguna evidencia de defectos de desarrollo en los recién nacidos. No hubo evidencia de toxicidad materna. Golimumab estaba presente en el suero fetal al final del segundo trimestre y en el suero neonatal desde el momento del nacimiento y por hasta seis meses después del parto.

Lactancia

Resumen de riesgos

No existe información sobre la presencia de SIMPONI® I.V. en la leche materna, los efectos sobre los lactantes ni los efectos sobre la producción de leche. Se desconoce si la IgG materna se encuentra presente en la leche materna. Si golimumab se transfiere a la leche materna, se desconocen los efectos de la exposición local en el tubo digestivo y la potencial exposición sistémica limitada en el recién nacido a golimumab. Se deben considerar los beneficios de amamantar sobre el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de usar

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

SIMPONI® I.V. y cualquier efecto adverso potencial de SIMPONI® I.V. o de la afección materna subyacente sobre los lactantes.

Datos

Datos de animales

En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en monas cynomolgus a las cuales se les administró golimumab subcutáneamente durante el embarazo y la lactancia, se detectó golimumab en la leche materna en concentraciones aproximadamente 400 veces más bajas que las concentraciones en el suero materno.

Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de SIMPONI® I.V. para la artritis idiopática juvenil poliarticular activa y APs en pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores.

El uso de SIMPONI® I.V. en estos grupos de edad está respaldado por evidencias de estudios adecuados y bien controlados de SIMPONI® I.V. en adultos con AR y APs, datos farmacocinéticos de pacientes adultos con AR y APs y pacientes pediátricos con AIJ con poliartitis activa, y datos de seguridad de un estudio clínico en 127 pacientes pediátricos de 2 a <18 años de edad con AIJ con poliartitis activa. Las concentraciones observadas antes de la dosis (valle) son generalmente comparables entre adultos con AR y APs y pacientes pediátricos con AIJ con poliartitis activa, y se espera que la exposición a PK sea comparable entre pacientes adultos con APs y pacientes pediátricos con APs (Ver “Reacciones adversas, Experiencia de estudios clínicos”, “Propiedades farmacológicas, farmacocinética”, “Estudios clínicos, Artritis psoriásica” y “Estudios clínicos, Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)”).

Se han informado neoplasias malignas, algunas mortales, entre los niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con golimumab y otros bloqueantes del TNF (ver “Advertencias y precauciones – Neoplasias malignas”).

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad en AIJp o APs. No se ha establecido la seguridad y eficacia de SIMPONI® I.V. en pacientes pediátricos con otras condiciones diferentes a AIJp y APs.

Uso geriátrico

En el Estudio AR, la cantidad de pacientes de 65 años o mayores fue demasiado pequeña para realizar comparaciones con pacientes más jóvenes tratados con SIMPONI® I.V. Debido a que hay una incidencia más alta de infecciones en la población geriátrica en general, se debe tener precaución cuando se trate a pacientes geriátricos con SIMPONI® I.V.

SOBREDOSIS

En un estudio clínico, 5 pacientes recibieron infusiones únicas de hasta 1000 mg de SIMPONI® I.V. sin reacciones adversas graves ni otras reacciones significativas.

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

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

PRESENTACIÓN

SIMPONI® I.V. se presenta en envases conteniendo 1 vial de 4 ml.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en la heladera entre 2°C a 8°C. No congelar.

SIMPONI® I.V. también puede ser almacenado fuera de la heladera, a temperatura ambiente, hasta un máximo de 25°C por un periodo único de hasta 30 días en su envase original.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Se debe informar a los pacientes sobre los posibles beneficios y riesgos de SIMPONI® I.V. Indicar a los pacientes que lean el Folleto de Información al Paciente antes de comenzar el tratamiento con SIMPONI® I.V. y que la lean cada vez que se renueve la receta.

Infecciones

Informar a los pacientes que SIMPONI® I.V. puede disminuir la capacidad del sistema inmunológico para luchar contra infecciones. Informar al paciente acerca de la importancia de acudir al médico si desarrolla cualquier síntoma de infección, incluyendo tuberculosis, infecciones fúngicas invasivas y reactivación de la hepatitis B.

Neoplasias malignas

Los pacientes deben recibir orientación sobre el riesgo de linfoma y otras neoplasias malignas al recibir SIMPONI® I.V.

Se recomiendan exámenes cutáneos periódicos para todos los pacientes, especialmente aquellos con factores de riesgo para cáncer de piel.

Otras condiciones médicas

Recomendar a los pacientes que informen cualquier signo de condición médica nueva o empeoramiento de esta, como insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos desmielinizantes, enfermedades autoinmunes, enfermedad hepática, citopenias o soriasis.

Vacunaciones

Informe a los pacientes que debido a que SIMPONI® I.V. puede reducir la capacidad de su sistema inmunológico para combatir infecciones, deben evitar las vacunas atenuadas. Informe a las pacientes embarazadas que reciben SIMPONI® I.V. que sus bebés no deben recibir vacunas atenuadas durante los 6 meses posteriores a la última infusión de SIMPONI® I.V. durante el embarazo. Aconseje a los pacientes y bebés de mujeres que recibieron SIMPONI® I.V. durante el embarazo que consulten a un médico antes de recibir cualquier vacuna.

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es

Producto: SIMPONI® I.V.

N° de registro: 58.256



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Cilag A.G., Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza

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°: 58.256

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PI_USPI Feb-21_V2.0+D_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000606-21-2

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 33 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.15 12:26:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.15 12:26:04 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Vía infusión intravenosa
Industria Suiza

Venta bajo receta

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre SIMPONI® I.V.?

SIMPONI® I.V. es un medicamento que afecta su sistema inmunológico. SIMPONI® I.V. puede disminuir la capacidad de su sistema inmunológico para luchar contra infecciones. Algunas personas tienen infecciones graves durante el tratamiento con SIMPONI® I.V., incluyendo tuberculosis (TB) e infecciones causadas por bacterias, hongos o virus que se diseminan por todo el cuerpo. Algunas personas han fallecido a causa de estas infecciones graves.

- Su médico debe realizarse pruebas de detección de a TB y hepatitis B antes de comenzar a utilizar SIMPONI® I.V.
- Su médico debe monitorearlo cuidadosamente para detectar síntomas y signos de TB durante el tratamiento con SIMPONI® I.V.

No debe comenzar a utilizar SIMPONI® I.V. si tiene cualquier tipo de infección a menos que su médico le indique que puede hacerlo.

No use SIMPONI® I.V.:

- Si es alérgico (hipersensible) a golimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Si tiene tuberculosis (TB) o cualquier otra infección grave.
- Si tiene insuficiencia cardíaca moderada o grave.

Antes de empezar a utilizar SIMPONI® I.V., dígame a su médico si:

- cree que tiene una infección o tiene síntomas de una infección, como, por ejemplo:
 - fiebre, sudor o escalofríos
 - piel tibia, roja o con dolor, o llagas en el cuerpo
 - dolores musculares
 - diarrea o dolor de estómago
 - tos
 - dificultad para respirar
 - flema con sangre
 - pérdida de peso
 - ardor al orinar, o si orina más seguido de lo normal
 - gran cansancio
- está siendo tratado para una infección;
- tiene muchas infecciones o infecciones recurrentes;

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PIL_USPI Feb-21_V2.0+D_es

- tiene diabetes, VIH o un sistema inmunológico débil. Las personas con estas condiciones tienen mayor probabilidad de sufrir infecciones;
- tiene TB o ha estado en contacto cercano con una persona con TB;
- vive, ha vivido o ha estado en ciertas regiones del país donde existen altas probabilidades de contraer ciertos tipos de infecciones micóticas (histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis). Estas infecciones pueden desarrollarse o volverse más graves si usted utiliza SIMPONI® I.V. Consulte a su médico si no sabe si ha vivido en una zona en donde estas infecciones son comunes;
- tiene o ha tenido hepatitis B;
- utiliza los siguientes medicamentos: abatacept, anakinra, tocilizumab o rituximab.

Tras comenzar el tratamiento con SIMPONI® I.V., llame a su médico de inmediato si tiene síntomas de una infección. SIMPONI® I.V. puede volverlo más propenso a desarrollar infecciones o puede empeorar una infección preexistente.

Cáncer

- En el caso de niños y adultos que usan medicamentos inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF, por sus siglas en inglés), incluyendo SIMPONI® I.V., las probabilidades de tener cáncer pueden aumentar.
- Ha habido casos inusuales de cáncer en pacientes niños y adolescentes recibiendo agentes inhibidores del TNF.
- Las personas con enfermedades inflamatorias, entre las que se incluyen la artritis reumatoidea (AR), especialmente aquellas con una enfermedad muy activa, pueden ser más propensas a desarrollar linfoma.
- Algunas personas que reciben medicamentos inhibidores del TNF, como SIMPONI® I.V., desarrollaron un tipo de cáncer raro llamado linfoma hepatoesplénico de células T. Este tipo de cáncer con frecuencia resulta en la muerte. La mayoría de estas personas eran adolescentes de sexo masculino u hombres jóvenes. Asimismo, la mayoría estaba recibiendo tratamiento para enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa con un inhibidor del TNF y otro medicamento llamado azatioprina o 6-mercaptopurina (6 MP).
- Algunas personas tratadas con SIMPONI® I.V. han desarrollado cáncer de piel. Informe a su médico si se producen cambios o crecimientos en la piel durante o después del tratamiento con SIMPONI® I.V.
- Debe ver a su médico periódicamente para exámenes de piel, sobre todo si tiene un antecedente de cáncer de piel.

¿Qué es SIMPONI® I.V.?

SIMPONI® I.V. es un medicamento de venta bajo receta denominado inhibidor del factor de necrosis tumoral. SIMPONI® I.V. se utiliza para tratar:

- Adultos con el medicamento metotrexato (MTX) para tratar la artritis reumatoidea (AR) de moderada a gravemente activa
- Artritis psoriásica activa (APs) en personas de 2 años de edad y mayores
- Adultos con espondilitis anquilosante (EA) activa
- Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa en personas de 2 años de edad y mayores

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PIL_USPI Feb-21_V2.0+D_es

Se desconoce si SIMPONI® I.V. es seguro y efectivo en niños menores de 2 años de edad con APs y AIJp, o en niños con otras condiciones diferentes a APs y AIJp.

¿Qué debo informarle a mi médico antes de comenzar el tratamiento con SIMPONI® I.V.?

Ver “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre SIMPONI® I.V.?”

Antes de empezar a utilizar SIMPONI® I.V., infórmele a su médico sobre todas las condiciones médicas que padece, incluyendo si usted:

- Tiene una infección.
- Tiene o ha tenido linfoma o cualquier otro tipo de cáncer.
- Tiene o ha tenido insuficiencia cardíaca.
- Tiene o ha tenido una condición que afecte su sistema nervioso, como esclerosis múltiple o síndrome de Guillain-Barré.
- Tiene un problema de piel llamado psoriasis.
- Recibió recientemente o tiene programado recibir una vacuna. Las personas recibiendo SIMPONI® I.V. no deben recibir vacunas atenuadas ni tratamiento con una bacteria debilitada (como la BCG para tratar el cáncer de vejiga). Las personas que reciben SIMPONI® I.V. pueden recibir vacunas inactivadas.
- Tiene un bebé y usted estaba recibiendo SIMPONI® I.V. durante el embarazo. Informe al pediatra antes de que su bebé reciba alguna vacuna. Es probable que hayan aumentado las posibilidades de que el niño contraiga una infección durante los 6 meses posteriores al nacimiento.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si SIMPONI® I.V. puede dañar al feto.
- Está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si SIMPONI® I.V. pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si recibirá SIMPONI® I.V. o amamantará.

Infórmele a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo los medicamentos de venta bajo receta o de venta libre, vitaminas o suplementos de hierbas.

Especialmente, dígame a su médico si usted:

- Utiliza abatacept o anakinra. No debe utilizar SIMPONI® I.V. durante el tratamiento con abatacept o anakinra.
- Utiliza otros medicamentos inhibidores del TNF, entre ellos, infliximab, adalimumab, etanercept o certolizumab pegol.
- recibe rituximab o tocilizumab.

Pregúntele a su médico si no está seguro si su medicamento es uno de los que figuran arriba.

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

¿Cómo debo utilizar SIMPONI® I.V.?

- SIMPONI® I.V. es preparado y administrado por un profesional de la salud mediante una aguja colocada en la vena (infusión). La infusión por lo general es dada en el brazo y debe tomar 30 minutos.
- Su médico decidirá cuánto SIMPONI® I.V. recibirá. Su calendario habitual para recibir SIMPONI® I.V. después de su primer tratamiento debe ser:
 - 4 semanas después de su primer tratamiento
 - luego, cada 8 semanas
- Si olvida o pierde una cita para recibir SIMPONI® I.V., haga otra cita cuanto antes.

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

SIMPONI® I.V. puede causar efectos adversos graves, incluso:

Ver “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre SIMPONI® I.V.?”

Infecciones graves

- Algunos pacientes tienen una mayor probabilidad de contraer infecciones graves mientras reciben SIMPONI® I.V. Estas infecciones graves incluyen TB e infecciones causadas por virus, hongos o bacterias que se han diseminado por todo el cuerpo. Algunos pacientes mueren a causa de estas infecciones. Si contrae una infección mientras recibe tratamiento con SIMPONI® I.V., su médico tratará su infección y es posible que deba interrumpir su tratamiento con SIMPONI® I.V. Informe a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes signos de una infección mientras recibe o después de recibir SIMPONI® I.V.:
 - fiebre
 - sentirse muy cansado
 - tiene tos
 - tiene síntomas similares a los de la gripe
 - piel caliente, roja o dolorida
- Su médico lo examinará en busca de TB y le realizará una prueba para ver si tiene TB. Si su médico considera que usted tiene riesgo de contraer TB, es posible que lo traten con medicamentos para la TB antes de comenzar el tratamiento con SIMPONI® I.V. y durante el tratamiento con SIMPONI® I.V. Incluso si su prueba de TB es negativa, su médico debe monitorearlo cuidadosamente para detectar infecciones de TB mientras recibe SIMPONI® I.V. Las personas que tuvieron una prueba cutánea de TB negativa antes de recibir SIMPONI® I.V. han desarrollado TB activa. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas mientras recibe o después de recibir SIMPONI® I.V.:
 - tos que no desaparece
 - fiebre baja
 - pérdida de peso
 - pérdida de grasa corporal y músculo (emaciación)

Infección por hepatitis B en personas portadoras del virus en la sangre

- Si usted es portador del virus de la hepatitis B (virus que afecta el hígado), el virus puede activarse al recibir SIMPONI® I.V. Su médico debe solicitar análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento con SIMPONI® I.V. y mientras está recibiendo el tratamiento.

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PIL_USPI Feb-21_V2.0+D_es

Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas de una posible infección por hepatitis B:

- Gran cansancio
- Orina oscura
- Evacuaciones intestinales de color arcilla
- Fiebre
- La piel o los ojos amarillentos
- Escalofríos
- Poco apetito o falta de apetito
- Malestar estomacal
- Vómitos
- Erupción cutánea
- Dolores musculares

Insuficiencia cardíaca, incluyendo un nuevo episodio de insuficiencia cardíaca o un empeoramiento de una insuficiencia preexistente, puede producirse en personas que utilizan medicamentos bloqueantes del TNF, incluyendo SIMPONI® I.V.

Si desarrolla un nuevo episodio o empeoramiento de insuficiencia cardíaca con SIMPONI® I.V., puede necesitar ser tratado en un hospital, y puede provocar la muerte.

- Si tiene insuficiencia cardíaca antes de comenzar a recibir SIMPONI® I.V., su condición debe supervisarse cuidadosamente durante el tratamiento con SIMPONI® I.V.
- Llame al médico de inmediato si tiene nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca o si empeoran (como dificultad para respirar o hinchazón de pies o la parte inferior de las piernas o aumento de peso repentino) durante el tratamiento con SIMPONI® I.V.

Problemas del sistema nervioso

Raramente, las personas que reciben medicamentos inhibidores del TNF, incluido SIMPONI® I.V., tienen problemas del sistema nervioso, como esclerosis múltiple o el síndrome de Guillain-Barré. Informe a su médico de inmediato si presenta algunos de estos síntomas:

- cambios en la vista
- debilidad en brazos o piernas
- adormecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo

Problemas del sistema inmunitario

Raramente, las personas que reciben medicamentos inhibidores del TNF han desarrollado síntomas similares a los del Lupus. Informe a su médico si presenta algunos de estos síntomas:

- sarpullido en las mejillas u otra parte del cuerpo
- sensibilidad al sol
- nuevos dolores en las articulaciones o los músculos
- gran cansancio
- dolor en el pecho o dificultad para respirar
- hinchazón de pies, tobillos o piernas

Problemas hepáticos

Se pueden presentar problemas hepáticos en las personas que utilizan medicamentos inhibidores del TNF, incluyendo SIMPONI® I.V. Estos problemas pueden derivar en una insuficiencia hepática y en la muerte. Llame a su médico de inmediato si presenta algunos de estos síntomas:

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PIL_USPI Feb-21_V2.0+D_es

- gran cansancio
- la piel o los ojos amarillentos
- poco apetito o vómitos
- dolor en el lado derecho del estómago (abdomen)

Problemas sanguíneos

Se han observado bajos recuentos de células sanguíneas con SIMPONI® I.V. Es posible que su cuerpo no produzca suficientes células sanguíneas para ayudar a combatir infecciones o detener sangrados. Los síntomas incluyen fiebre, hematomas o sangrado con facilidad, palidez. Su médico supervisará sus recuentos de células sanguíneas antes y durante el tratamiento con SIMPONI® I.V.

Reacciones alérgicas

Se pueden presentar reacciones alérgicas en las personas que utilizan medicamentos inhibidores del TNF, incluyendo SIMPONI® I.V. Algunas reacciones pueden ser graves y potencialmente mortales. Algunas de estas reacciones pueden presentarse después de recibir la primera dosis de SIMPONI® I.V. Llame a su médico de inmediato si presenta algunos de estos síntomas de una reacción alérgica:

- urticaria
- cara hinchada
- problemas para respirar
- dolor en el pecho

Los efectos adversos más frecuentes de SIMPONI® I.V. incluyen:

- infección en las vías respiratorias altas (goteo de la nariz, dolor de garganta y afonía o laringitis)
- pruebas hepáticas anormales
- disminución de los glóbulos rojos que luchan contra la infección
- infecciones virales, como gripe y herpes bucal
- bronquitis
- presión arterial elevada
- erupción cutánea

Estos no son todos los efectos secundarios de SIMPONI® I.V.

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que lo moleste o que no desaparece. Consulte a su médico acerca de los efectos secundarios.

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

¿Cuáles son los ingredientes de SIMPONI® I.V.?

Principio activo: golimumab.

Excipientes: L-histidina, L-histidina monohidrato, polisorbato 80, sorbitol y agua para inyectables.

Presentación

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PIL_USPI Feb-21_V2.0+D_es

Producto: SIMPONI® I.V.

Nro de registro: 58.256



SIMPONI® I.V. se presenta en envases conteniendo 1 vial de 4 ml.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar en la heladera entre 2°C a 8°C. No congelar.

SIMPONI® I.V. también puede ser almacenado fuera de la heladera, a temperatura ambiente, hasta un máximo de 25°C por un periodo único de hasta 30 días en su envase original

*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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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°: 58.256

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Specialist: CPB

MAF revision: AAC

QC: ALR

HA approval date:

AR_GOLLiv_INJ_PIL_USPI Feb-21_V2.0+D_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-000606-21-2

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.15 12:25:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.15 12:25:55 -03:00