



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación*  
*e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº

**7 4 4 9**

BUENOS AIRES, 26 NOV 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022455-09-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones SCHERING PLOUGH CORPORATION EEUU, representada por SCHERING PLOUGH S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 ( Corresponde al Art.4º de dicho Decreto ).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ).

Handwritten signature and initials on the left margin.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación*  
*e Institutos*  
*A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº 7449

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación*  
*e Institutos*  
*A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº 7443

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SIMPONI y nombre/s genérico/s GOLIMUMAB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por SCHERING PLOUGH S.A., representante de SCHERING PLOUGH CORPORATION EEUU, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación*  
*e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **7 4 4 9**

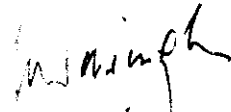
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-022455-09-5

DISPOSICIÓN Nº: **7 4 4 9**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.





*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación*  
*e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **7 4 4 9**

Nombre comercial: SIMPONI

Nombre/s genérico/s: GOLIMUMAB

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BAXTER  
PHARMACEUTICAL SOLUTIONS, LLC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 927 SOUTH CURRY PIKE  
BLOOMINGTON, IN 47403, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. SAN MARTIN 4550  
PDO. DE TABLADA, PROV. DE BUENOS AIRES.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:  
ESTADOS UNIDOS .

País de PROCEDENCIA: PAÍSES BAJOS.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (1).

Nombre Comercial: SIMPONI



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación*  
*e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

7 4 4 9

Clasificación ATC: L04AB06

Indicación/es autorizada/s: ARTRITIS REUMATOIDE (AR) ACTIVA EN COMBINACION CON MTX, EN PACIENTES ADULTOS CUANDO HA HABIDO UNA RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO CON DMARD, INCLUIDO MTX. ADEMÁS MEJORA EL FUNCIONAMIENTO FISICO Y LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON SALUD. PUEDE UTILIZARSE ASOCIADO CON OTROS INIBIDOR(ES) DEL TNF. ARTRITIS PSORIÁSICA (APs) ACTIVA SÓLO O EN COMBINACIÓN CON MTX, EN PACIENTES ADULTOS, CUANDO HA HABIDO UNA RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO CON DMARD, INCLUIDO MTX. ADEMÁS MEJORA EL FUNCIONAMIENTO FÍSICO Y LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD. ESPONDILITIS ANQUILOSANTE ACTIVA: EN PACIENTES ADULTOS CUANDO HA HABIDO UNA RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL. ADEMÁS MEJORA EL FUNCIONAMIENTO FÍSICO Y LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD.

Concentración/es: 50 MG de GOLIMUMAB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GOLIMUMAB 50 MG.

Excipientes: SORBITOL 20, 5 MG, POLISORBATO 0, 075 MG, AGUA 0,5 ML, L-HISTIDINA 0,44 MG.

Origen del producto: Biológico.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación*  
*e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

7 4 4 9

origen biológico ó biotecnológico: ANTICUERPO MONOCLONAL HUMANO

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELENADA DE VIDRIO, AUTOINYECTOR SMARTJECT DE VIDRIO.

Presentación: 1 Y 3 JERINGAS PRELENADAS CON 50 MG DE SOLUCIÓN. 1 Y 3 AUTOINYECTORES SMARTJECT CON 50 MG DE SOLUCIÓN.

Contenido por unidad de venta: 1 Y 3 JERINGAS PRELENADAS CON 50 MG DE SOLUCIÓN. 1 Y 3 AUTOINYECTORES SMARTJECT CON 50 MG DE SOLUCIÓN.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: EN HELADERA PROTEGIDO DE LA LUZ; desde 2 °C hasta 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: SIMPONI

Clasificación ATC: L04AB06

Indicación/es autorizada/s: ARTRITIS REUMATOIDE (AR) ACTIVA EN COMBINACION CON MTX, EN PACIENTES ADULTOS CUANDO HA HABIDO UNA RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO CON DMARD, INCLUIDO MTX. ADEMÁS MEJORA EL FUNCIONAMIENTO FISICO Y LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON SALUD. PUEDE UTILIZARSE ASOCIADO CON OTROS



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación*  
*e Institutos*  
*A.N.M.A. 7.*

**7 4 4 9**

INIBIDOR(ES) DEL TNF. ARTRITIS PSORIÁSICA (APs) ACTIVA SÓLO O EN COMBINACIÓN CON MTX, EN PACIENTES ADULTOS, CUANDO HA HABIDO UNA RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO CON DMARD, INCLUIDO MTX. ADEMÁS MEJORA EL FUNCIONAMIENTO FÍSICO Y LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD ESPONDILITIS ANQUILOSANTE ACTIVA: EN PACIENTES ADULTOS CUANDO HA HABIDO UNA RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL. ADEMÁS MEJORA EL FUNCIONAMIENTO FÍSICO Y LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD.

Concentración/es: 100 MG de GOLIMUMAB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GOLIMUMAB 100 MG.

Excipientes: POLISORBATO 80 0,15 MG, SORBITOL 41 MG, AGUA 1 ML, L-HISTIDINA 0, 87 MG.

Origen del producto: Biológico.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: ANTICUERPO MONOCLONAL HUMANO.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELLENADA DE VIDRIO, AUTOINYECTOR SMARTJECT DE VIDRIO.

Presentación: 1 Y 3 JERINGAS PRELLENADAS CON 100 MG DE SOLUCIÓN. 1 Y 3 AUTOINYECTORES SMARTJECT CON 100 MG DE SOLUCIÓN.





*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación*  
*e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

**7 4 4 9**

Contenido por unidad de venta: 1 Y 3 JERINGAS PRELENADAS CON 100 MG DE SOLUCIÓN. 1 Y 3 AUTOINYECTORES SMARTJECT CON 100 MG DE SOLUCIÓN.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: EN HELADERA PROTEGIDO DE LA LUZ; desde 2°C hasta 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº:

**7 4 4 9**



*Orsingher*  
Dr. OTTO A. ORSINGHER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación*  
*e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 7 4 4 9

*O. Orsinger*  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación*  
*e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-022455-09-5

El Interventor de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 7449, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3 , por SCHERING PLOUGH S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: SIMPONI

Nombre/s genérico/s: GOLIMUMAB

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BAXTER PHARMACEUTICAL SOLUTIONS, LLC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 927 SOUTH CURRY PIKE BLOOMINGTON, IN 47403, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. SAN MARTIN 4550 PDO. DE TABLADA, PROV. DE BUENOS AIRES.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS .

País de PROCEDENCIA: PAÍSES BAJOS.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación*  
*e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (1).

Nombre Comercial: SIMPONI

Clasificación ATC: L04AB06

Indicación/es autorizada/s: ARTRITIS REUMATOIDE (AR) ACTIVA EN COMBINACION CON MTX, EN PACIENTES ADULTOS CUANDO HA HABIDO UNA RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO CON DMARD, INCLUIDO MTX. ADEMÁS MEJORA EL FUNCIONAMIENTO FISICO Y LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON SALUD. PUEDE UTILIZARSE ASOCIADO CON OTROS INIBIDOR(ES) DEL TNF. ARTRITIS PSORIÁSICA (APs) ACTIVA SÓLO O EN COMBINACIÓN CON MTX, EN PACIENTES ADULTOS, CUANDO HA HABIDO UNA RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO CON DMARD, INCLUIDO MTX. ADEMÁS MEJORA EL FUNCIONAMIENTO FÍSICO Y LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD. ESPONDILITIS ANQUILOSANTE ACTIVA: EN PACIENTES ADULTOS CUANDO HA HABIDO UNA RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL. ADEMÁS MEJORA EL FUNCIONAMIENTO FÍSICO Y LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD.

Concentración/es: 50 MG de GOLIMUMAB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

U/



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación*  
*e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Genérico/s: GOLIMUMAB 50 MG.

Excipientes: SORBITOL 20, 5 MG, POLISORBATO 0, 075 MG, AGUA 0,5 ML, L-HISTIDINA 0,44 MG.

Origen del producto: Biológico.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: ANTICUERPO MONOCLONAL HUMANO

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELLENADA DE VIDRIO, AUTOINYECTOR SMARTJECT DE VIDRIO.

Presentación: 1 Y 3 JERINGAS PRELLENADAS CON 50 MG DE SOLUCIÓN. 1 Y 3 AUTOINYECTORES SMARTJECT CON 50 MG DE SOLUCIÓN.

Contenido por unidad de venta: 1 Y 3 JERINGAS PRELLENADAS CON 50 MG DE SOLUCIÓN. 1 Y 3 AUTOINYECTORES SMARTJECT CON 50 MG DE SOLUCIÓN.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: EN HELADERA PROTEGIDO DE LA LUZ; desde 2 °C hasta 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: SIMPONI

Clasificación ATC: L04AB06



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación*  
*e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Indicación/es autorizada/s: ARTRITIS REUMATOIDE (AR) ACTIVA EN COMBINACION CON MTX, EN PACIENTES ADULTOS CUANDO HA HABIDO UNA RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO CON DMARD, INCLUIDO MTX. ADEMÁS MEJORA EL FUNCIONAMIENTO FISICO Y LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON SALUD. PUEDE UTILIZARSE ASOCIADO CON OTROS INIBIDOR(ES) DEL TNF. ARTRITIS PSORIÁSICA (APs) ACTIVA SÓLO O EN COMBINACIÓN CON MTX, EN PACIENTES ADULTOS, CUANDO HA HABIDO UNA RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO CON DMARD, INCLUIDO MTX. ADEMÁS MEJORA EL FUNCIONAMIENTO FÍSICO Y LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD ESPONDILITIS ANQUILOSANTE ACTIVA: EN PACIENTES ADULTOS CUANDO HA HABIDO UNA RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL. ADEMÁS MEJORA EL FUNCIONAMIENTO FÍSICO Y LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD.

Concentración/es: 100 MG de GOLIMUMAB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GOLIMUMAB 100 MG.

Excipientes: POLISORBATO 80 0,15 MG, SORBITOL 41 MG, AGUA 1 ML, L-HISTIDINA 0, 87 MG.

Origen del producto: Biológico.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: ANTICUERPO MONOCLONAL HUMANO.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación*  
*e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELENADA DE VIDRIO, AUTOINYECTOR SMARTJECT DE VIDRIO.

Presentación: 1 Y 3 JERINGAS PRELENADAS CON 100 MG DE SOLUCIÓN. 1 Y 3 AUTOINYECTORES SMARTJECT CON 100 MG DE SOLUCIÓN.

Contenido por unidad de venta: 1 Y 3 JERINGAS PRELENADAS CON 100 MG DE SOLUCIÓN. 1 Y 3 AUTOINYECTORES SMARTJECT CON 100 MG DE SOLUCIÓN.

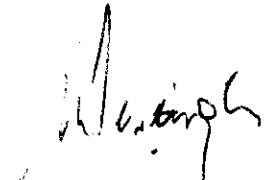
Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: EN HELADERA PROTEGIDO DE LA LUZ; desde 2°C hasta 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a SCHERING PLOUGH S.A. el representante de SCHERING PLOUGH CORPORATION EEUU, Certificado N° **55910**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **26 NOV 2010** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **7 4 4 9**

  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENIOR  
A.N.M.A.T.

7 4 4 9



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**SIMPONI® 50 mg/0,5 ml  
SIMPONI® 100 mg/1 ml  
Solución inyectable  
Autoinyector SmartJect  
(Para administración por vía subcutánea)**

Industria Estadounidense

Venta Bajo Receta

**FÓRMULA:**

Cada Autoinyector SmartJect/ Jeringa prellenada con una dosis de 50 mg contiene:

GOLIMUMAB.....	50,00 mg
Sorbitol.....	20,50 mg
L-Histidina.....	0,44 mg
Polisorbato 80.....	0,075 mg
Agua para inyección csp.....	0,50 ml


Cada Autoinyector SmartJect/ Jeringa prellenada con una dosis de 100 mg contiene:

GOLIMUMAB.....	100,00 mg
Sorbitol.....	41,00 mg
L-Histidina.....	0,87 mg
Polisorbato 80.....	0,15 mg
Agua para inyección csp.....	1,00 ml

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

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

  
Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

  
SCHERING-PLOUGH S.A  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601





Código ATC: L04AB06

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

**INDICACIONES:**

**Artritis reumatoide (AR):**

Se indica SIMPONI®, en combinación con metotrexato (MTX), para:

- el tratamiento de la artritis reumatoide activa en pacientes adultos cuando ha habido una respuesta inadecuada al tratamiento con DMARD, incluido MTX.
- el tratamiento de la artritis reumatoide activa en pacientes adultos que no han sido tratados previamente con MTX.

También se comprobó que SIMPONI® mejora el funcionamiento físico y la calidad de vida relacionada con la salud. SIMPONI® puede utilizarse en pacientes previamente tratados con uno o más inhibidor(es) del TNF.

**Artritis psoriásica (APs):**

Se indica SIMPONI®, solo o en combinación con MTX, para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando ha habido una respuesta inadecuada al tratamiento con DMARD, incluido MTX. También se ha demostrado que SIMPONI® mejora el funcionamiento físico y la calidad de vida relacionada con la salud.

**Espondilitis anquilosante (EA):**

Se indica SIMPONI® para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en pacientes adultos cuando ha habido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional. También se ha demostrado que SIMPONI® mejora el funcionamiento físico y la calidad de vida relacionada con la salud.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**

Golimumab es un anticuerpo humano monoclonal IgG1k producido por una línea celular de hibridoma murino con genotecnología. Cada jeringa prellenada/autoinyector SmartJect descartable de 0,5 ml contiene 50 mg de golimumab. La solución es transparente a levemente opalescente, e incolora a la luz amarilla.

**Propiedades farmacodinámicas:** Se demostró que la unión del TNF humano mediante golimumab neutraliza la expresión en la superficie celular inducida por el TNF de las moléculas de adhesión E-selectina, la molécula de adhesión de células vasculares (VCAM)-1 y la

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 10.601



molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1 por parte de las células endoteliales humanas. Golimumab también inhibió la secreción de interleuquina (IL)-6, IL-8 y del factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) inducida por el TNF por parte de las células endoteliales humanas. *In vivo*, el tratamiento con golimumab produjo una demora estadísticamente significativa en el inicio de los síntomas clínicos en comparación con ratones no tratados, además de una importante reducción de las artropatías.

SIMPONI® fue eficaz para modular marcadores selectos de la inflamación y el metabolismo óseo en todas las indicaciones. Se observaron mejoras en los niveles de proteína C-reactiva en relación con los grupos que recibieron placebo, y el tratamiento con SIMPONI® dio por resultado importantes reducciones de los niveles séricos de IL-6, ICAM-1, metaloproteinasa de la matriz 3 (MMP-3) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) a partir del nivel basal, en comparación con el tratamiento de control. Además, se redujeron los niveles de TNF $\alpha$  en pacientes con AR y EA, y cayeron los niveles de IL-8 en pacientes con APs. Estos cambios se observaron en la primera evaluación (Semana 4) después de la administración inicial de SIMPONI® y, por lo general, se mantuvieron hasta la Semana 14 y/o la Semana 24. SIMPONI® con o sin metotrexato (MTX) produjo importantes cambios en los niveles séricos de marcadores selectos del metabolismo óseo [aumentos en la osteocalcina y el propéptido procolágeno tipo I N-terminal (PINP) y caídas en los niveles de deoxipiridinolina (DPD)] en la Semana 4. Todos estos cambios en los biomarcadores coinciden con mejoras en los procesos patológicos, con menor inflamación, mayor crecimiento óseo y menor resorción ósea.

**Propiedades farmacocinéticas:** Después de la administración subcutánea de SIMPONI® a personas sanas o pacientes con AR, la mediana del tiempo hasta alcanzar las concentraciones séricas máximas ( $T_{máx}$ ) varió de 2 a 6 días. Una inyección SC de 50 mg golimumab a personas sanas produjo un desvío estándar medio  $\pm$  de la concentración sérica máxima ( $C_{máx}$ ) de  $3,1 \pm 1,4$   $\mu\text{g/ml}$ . Golimumab mostró una farmacocinética proporcional a la dosis en pacientes con AR a lo largo del rango de dosis de 0,1 a 10,0 mg/kg después de una única dosis intravenosa (IV). Después de una dosis única IV en el mismo rango en pacientes con AR, la depuración sistémica media de golimumab se calculó en 4,9 a 6,7 ml/día/kg, y el volumen medio de distribución varió de 58 a 126 m/kg, lo que indica que golimumab se distribuye principalmente por el sistema circulatorio con una distribución extravascular limitada.

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



Los valores de la mediana de la vida media terminal se estimaron en  $12 \pm 3$  días en personas sanas y en pacientes con AR, APs o EA. Después de una única inyección SC de 100 mg, la absorción de SIMPONI® fue similar en el brazo, el abdomen y el muslo, con una biodisponibilidad absoluta media del 51%. Debido a que SIMPONI® mostró una FC aproximadamente proporcional a la dosis después de la administración SC, se espera que la biodisponibilidad absoluta de una dosis de 50 mg de SIMPONI® sea similar a la de la dosis de 100 mg.


Cuando se administraron 50 mg de SIMPONI® SC a pacientes con AR, APs o EA cada 4 semanas, las concentraciones séricas alcanzaron el equilibrio dinámico alrededor de la Semana 12. Con el uso concomitante de MTX, el tratamiento con 50 mg de SIMPONI® SC cada 4 semanas dio por resultado una mediana de concentración sérica mínima en equilibrio dinámico de alrededor de 0,6 µg/ml en pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX, de aproximadamente 0,5 µg/ml en pacientes con APs, y de aproximadamente 0,6 µg/ml en pacientes con EA. Los pacientes con AR, APs o EA que no recibieron MTX concomitante tuvieron concentraciones mínimas en equilibrio dinámico de golimumab aproximadamente un 30% menores que los que recibieron SIMPONI® con MTX. Los análisis farmacocinéticos por población en pacientes con AR también indicaron que el uso concomitante de MTX podría reducir la depuración aparente de golimumab en un 17,1%. No obstante, no se observó que el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroides, corticosteroides orales o sulfasalazina tuvieran alguna influencia en la depuración aparente de golimumab.

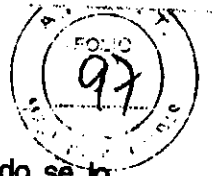
Los análisis farmacocinéticos por población mostraron una tendencia hacia una depuración aparente más elevada de golimumab a mayores pesos. No obstante, los análisis de subgrupos por cuartiles de peso no hallaron una diferencia significativa en la eficacia clínica en diferentes grupos de dosis. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de SIMPONI® según el peso del paciente.

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos contra golimumab por lo general tuvieron bajas concentraciones séricas mínimas de golimumab en equilibrio dinámico.

Estudios de Fase III evaluaron la inocuidad y la eficacia de SIMPONI® en un régimen posológico a intervalos de 4 semanas con una ventana prospectiva de 3 a 7 días. Los pacientes recibirían un total de 13 dosis durante 1 año si SIMPONI® se administra cada 4 semanas, en lugar de 12 dosis si se lo administra una vez por mes. Esto deriva en una

  
Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

  
SCHERING-PLOUGH S.A  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



diferencia calculada de exposición al golimumab de aproximadamente el 8% cuando se lo administra una vez por mes, según lo recomendado.

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:**

El tratamiento con SIMPONI® debe ser instituido y supervisado por médicos calificados con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica o la espondilitis anquilosante.

Después de un adecuado entrenamiento en la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes pueden autoaplicarse SIMPONI® si el médico determina que es adecuado que lo hagan, con seguimiento médico según sea necesario.

**Adultos (≥ 18 años)**

**Artritis reumatoide (AR)**

La dosis de 50 mg de SIMPONI® se aplica como inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

**Artritis psoriásica (AP)**

La dosis de 50 mg de SIMPONI® se aplica como inyección subcutánea una vez por mes, el mismo día de cada mes.

**Espondilitis anquilosante**

La dosis de 50 mg de SIMPONI® se aplica como inyección subcutánea una vez por mes, el mismo día de cada mes.

**Pacientes geriátricos (≥ 65 años)**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes geriátricos.

**Pacientes pediátricos (< 18 años)**

No se recomienda el uso de SIMPONI® en niños menores de 18 años, debido a la falta de datos sobre su seguridad y eficacia.

**Pacientes con deterioro de la función renal y/o hepática**

No se ha estudiado SIMPONI® en estas poblaciones de pacientes. No pueden efectuarse recomendaciones sobre la dosis.

**Instrucciones para la administración y la eliminación:** En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales.

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



El producto restante y los materiales descartables deben eliminarse según las exigencias locales.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

**Infecciones**

Se han informado infecciones bacterianas (incluidas sepsis y neumonía), micobacterianas (tuberculosis), fúngicas invasivas y oportunistas, con casos de muerte, en pacientes que recibieron bloqueantes del TNF, incluido SIMPONI®. Algunas de estas infecciones graves se presentaron en pacientes que recibían tratamiento inmunosupresor concomitante, lo que, además de su enfermedad subyacente, podría predisponerlos para las infecciones. En los pacientes que residieron o viajaron a zonas en las que las infecciones fúngicas invasivas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, deben evaluarse cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento con SIMPONI® antes de iniciarlo.

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

**Tuberculosis**

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

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

Lic. ALEXANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



Los análisis de tuberculosis latente pueden arrojar resultados falso negativos, especialmente en pacientes inmunosuprimidos o gravemente enfermos. Antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®, debe evaluarse el tratamiento de la TBC latente en pacientes que tengan importantes factores de riesgo de TBC, a pesar del resultado negativo en el análisis de tuberculosis latente. La decisión de iniciar el tratamiento contra la tuberculosis en estos pacientes sólo debe tomarse luego de consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis, y teniendo en cuenta tanto el riesgo de infección latente de tuberculosis como los riesgos del tratamiento contra la tuberculosis. Se debe controlar atentamente a los pacientes que reciban SIMPONI® para identificar signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento, incluidos los pacientes con resultados negativos en los análisis de tuberculosis latente.

#### **Reactivación del virus de la hepatitis B**

Tal como se observó con el uso de otros inmunosupresores, el uso de bloqueantes del TNF se ha asociado con la reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos del virus (es decir, positivos al antígeno de superficie). Los portadores crónicos de hepatitis B deben ser adecuadamente evaluados y controlados antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®, durante el tratamiento y durante varios meses después de su interrupción.

#### **Tumores malignos**

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

#### **Tumores malignos pediátricos**

En la etapa de farmacovigilancia se han informado casos de tumores malignos (algunos mortales) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) que recibieron bloqueantes del TNF (inicio del tratamiento  $\leq$  18 años de edad) para tratar la artritis juvenil idiopática (AJI), la enfermedad de Crohn y otras enfermedades. Aproximadamente la mitad de estos informes eran linfomas. Los otros casos representaban una variedad de diferentes tumores malignos e incluyeron tumores malignos que no se observan habitualmente en niños y adolescentes. La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores concomitantemente, como metotrexato, azatioprina o 6-mercaptopurina. No queda claro el papel de los bloqueantes del TNF en el desarrollo de tumores malignos en niños y adolescentes.

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL N.º 13.821



### **Linfoma**

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

### **Leucemia**

En la etapa de farmacovigilancia, se han informado casos de leucemia aguda y crónica con el uso de bloqueantes del TNF en artritis reumatoide y en otras indicaciones. Incluso en ausencia de tratamiento con bloqueantes del TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden encontrarse en un riesgo más elevado (de aproximadamente el doble) para el desarrollo de leucemia que la población general.

### **Tumores malignos distintos del linfoma**

En las porciones controladas de ensayos clínicos de Fase II y de Fase III de SIMPONI® con pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante, la incidencia de tumores malignos distintos del linfoma (excluido el cáncer de piel no melanoma) fue similar en los grupos tratados con SIMPONI® y de control.

En un ensayo clínico exploratorio que evaluó el uso de SIMPONI® en pacientes con asma persistente grave, se informaron más tumores malignos en pacientes tratados con SIMPONI® que en pacientes del grupo de control (ver REACCIONES ADVERSAS). Se desconoce la importancia de esta observación.

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

Se informaron casos de agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y de aparición de ICC con el uso de bloqueantes del TNF. No se ha estudiado SIMPONI® en pacientes con ICC. SIMPONI® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca. Si se decide administrar SIMPONI® a pacientes con insuficiencia cardíaca, estos deben ser controlados atentamente durante el tratamiento, y debe interrumpirse la administración de SIMPONI® si aparecen o se agravan los síntomas de insuficiencia cardíaca.

Lic. ALEXANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



**Eventos neurológicos**

El uso de bloqueantes del TNF, incluido SIMPONI®, se ha asociado en raras oportunidades con la aparición o la reagudización de síntomas clínicos y/o evidencias radiográficas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple. En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o recientemente diagnosticados, deben evaluarse los riesgos y beneficios del tratamiento anti-TNF antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®.

**Administración concurrente de SIMPONI® y anakinra**

En ensayos clínicos se observaron infecciones graves y neutropenia con el uso concurrente de anakinra y otro bloqueante del TNF, etanercept, sin ningún beneficio clínico adicional. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con este tratamiento combinado, también pueden presentarse toxicidades similares con la combinación de anakinra y otros bloqueantes del TNF. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de SIMPONI® y anakinra.

**Administración concurrente de SIMPONI® y abatacept**

En estudios clínicos, la administración concurrente de bloqueantes del TNF y abatacept se asoció con un mayor riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves, en comparación con bloqueantes del TNF solos, sin beneficios clínicos adicionales. Debido a la naturaleza de los eventos adversos notados con la combinación de bloqueantes del TNF y el tratamiento con abatacept, no se recomienda la combinación de SIMPONI® y abatacept.

**Transferencia de DMARD biológicos**

Cuando se transfiera al paciente de uno a otro agente biológico, debe continuarse el control de los pacientes para detectar posibles signos de infección.

**Reacciones hematológicas**

Se han presentado informes de pancitopenia, leucopenia, neutrocitopenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron bloqueantes del TNF, incluido SIMPONI®. Debe actuarse con precaución en pacientes tratados con SIMPONI® que tengan antecedentes actuales o pasados de citopenias importantes.

**Vacunas**

Los pacientes tratados con SIMPONI® pueden recibir vacunas concurrentes, excepto vacunas atenuadas. No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación, el riesgo de infecciones o la transmisión de infecciones con la administración de vacunas atenuadas a pacientes que reciben SIMPONI®. Los pacientes con artritis psoriásica tratados con SIMPONI® en un

Lic. ALEXANDRA AZURMENDI  
ASUNTO REGULATORIO  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



estudio de APs de Fase III tuvieron respuestas inmunitarias de linfocitos B efectivas a la vacuna antineumocócica de polisacáridos. Cantidades similares de pacientes con artritis psoriásica que recibieron SIMPONI® y que no recibieron SIMPONI® tuvieron como mínimo un aumento del doble en los títulos de los anticuerpos. Las proporciones de pacientes con respuesta a la vacuna antineumocócica fueron menores entre los pacientes tratados con SIMPONI® que entre los pacientes del grupo de control que recibieron MTX, en comparación con pacientes que no recibieron MTX. En general, los datos indican que SIMPONI® no suprime la respuesta inmunitaria humoral a esta vacuna.





estudio de APs de Fase III tuvieron respuestas inmunitarias de linfocitos B efectivas a la vacuna antineumocócica de polisacáridos. Cantidades similares de pacientes con artritis psoriásica que recibieron SIMPONI® y que no recibieron SIMPONI® tuvieron como mínimo un aumento del doble en los títulos de los anticuerpos. Las proporciones de pacientes con respuesta a la vacuna antineumocócica fueron menores entre los pacientes tratados con SIMPONI® que entre los pacientes del grupo de control que recibieron MTX, en comparación con pacientes que no recibieron MTX. En general, los datos indican que SIMPONI® no suprime la respuesta inmunitaria humoral a esta vacuna.

### **Reacciones alérgicas**

#### *Sensibilidad al látex*

El revestimiento de la aguja en la jeringa del autoinyector SmartJect está hecho de caucho natural seco con contenido de látex, y puede ocasionar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

#### **Poblaciones especiales**

##### *Uso en pacientes pediátricos*

No se han efectuado estudios específicos de SIMPONI® en pacientes pediátricos.

##### *Uso en pacientes geriátricos*

En estudios de Fase III con pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante, no se observaron diferencias generales en términos de eventos adversos, eventos adversos graves e infecciones graves en pacientes de 65 o más años de edad (N=155) que recibieron SIMPONI®, en comparación con pacientes más jóvenes. Debido a que hay una incidencia mayor de infecciones en la población geriátrica en general, debe actuarse con precaución cuando se trate a pacientes geriátricos.

##### *Insuficiencia renal y hepática*

No se han efectuado estudios específicos de SIMPONI® en pacientes con deterioro renal o hepático.

**Efectos en la capacidad de conducir y emplear máquinas:** No se han desarrollado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

No se han efectuado estudios de interacción.

Lic. ALEXANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 40.601

7 4 4 9



**Uso concurrente de SIMPONI® con anakinra y abatacept**

No se recomienda la combinación de SIMPONI® y anakinra o abatacept (ver PRECAUCIONES).

**Vacunas atenuadas**

No deben aplicarse vacunas atenuadas concurrentemente con SIMPONI® (ver PRECAUCIONES).

**Metotrexato**

A pesar de que el uso concomitante de MTX produce concentraciones mínimas en equilibrio dinámico de SIMPONI® mayores en pacientes con AR, APs o espondilitis anquilosante, los datos no sugieren que sea necesario ajustar la dosis de SIMPONI® ni de MTX.

**EFECTOS ADVERSOS:**

Se dispone de datos de seguridad provenientes de ensayos clínicos de Fase II y Fase III con 2578 pacientes tratados con SIMPONI®, entre los que se incluyen 1600 pacientes con AR, 394 con APs, 353 con espondilitis anquilosante, y 231 con asma persistente grave.

Las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) observadas en ensayos clínicos con SIMPONI® se resumen en el Tabla 1. Dentro de las clases de sistemas y aparatos orgánicos mencionados, se enumeran las reacciones medicamentosas según su frecuencia conforme a la siguiente convención: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); Muy raras ( $< 1/10.000$ ).

**Tabla 1**

**Resumen de RAM observadas en estudios clínicos**

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección de las vías respiratorias superiores (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (como celulitis), infecciones víricas (como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales
Poco frecuentes:	Shock séptico, sepsis, tuberculosis, infección de las vías respiratorias inferiores (neumonía), infecciones oportunistas (infecciones fúngicas invasivas, infecciones bacterianas, micobacterianas atípicas y protozoicas), pielonefritis, absceso, artritis bacteriana, bursitis infecciosa
Raras:	Reactivación de la hepatitis B, histoplasmosis, coccidiodi-

Lic. ALEXANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



	micosis, neumocitosis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Raras:	Linfoma
No conocidas:	Tumores malignos pediátricos*, leucemia*
Estudios	
Frecuentes:	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa
Poco frecuentes:	Reducción del recuento de neutrófilos
Trastornos de la sangre y de la linfa	
Comunes:	Anemia
Poco frecuentes:	Leucopenia, trombocitopenia
Raros:	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacciones alérgicas no graves, anticuerpos autoinmunes positivos
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareos, parestesia
Poco frecuentes:	Trastornos desmielinizantes
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardíaca congestiva (aparición o agravamiento)
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Estreñimiento
Trastornos dérmicos y subcutáneos	
Frecuentes:	Alopecia
Poco frecuentes:	Psoriasis: aparición, palmar/plantar y pustular
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Raros:	Pseudolupus
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la inyección	
Frecuentes:	Pirexia, reacción en el lugar de la inyección (eritema en el lugar de la inyección, urticaria, induración, dolor, hematoma, prurito, irritación, parestesia)
*Se observaron con otros bloqueantes del TNF, pero no se observaron en estudios clínicos con golimumab	

### Infecciones (ver PRECAUCIONES)

La infección de las vías respiratorias superiores fue la reacción adversa informada con mayor frecuencia en estudios combinados de Fase III en pacientes con AR, APs y espondili-

Lic. ALEXANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.607



tis anquilosante hasta la Semana 16, que se presentó en el 7,2% de los pacientes tratados con SIMPONI® (incidencia por paciente-año: 0,26; IC del 95%: 0,22; 0,31) en comparación con el 5,8% de los pacientes del grupo de control (incidencia por paciente-año: 0,23; IC del 95%: 0,17; 0,31). La incidencia por paciente-año (intervalo de confianza del 95%, IC) de infecciones de las vías respiratorias superiores hasta el año 1 de seguimiento fue de 0,23 eventos (0,21; 0,25) para los pacientes tratados con SIMPONI®, y de 0,25 eventos (0,20; 0,31) para los pacientes del grupo de control.

En ensayos de Fase III controlados hasta la Semana 16 en pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante, se observaron infecciones en el 28,3% de los pacientes tratados con SIMPONI® (incidencia por paciente-año: 1,28; IC 95%: 1,18, 1,38) en comparación con el 24,7% de los pacientes del grupo de control (incidencia por paciente-año: 1,17; IC 95%: 1,02, 1,33). La incidencia por paciente-año (intervalo de confianza del 95%, IC) de infecciones hasta el año 1 de seguimiento fue de 1,32 eventos (1,27, 1,38) para los pacientes tratados con SIMPONI®, y de 1,31 eventos (1,18, 1,44) para los pacientes del grupo de control.

En ensayos de Fase III controlados hasta la Semana 16 en pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante, se observaron infecciones graves en el 1,4% de los pacientes tratados con SIMPONI® (incidencia por paciente-año: 0,06; IC del 95%: 0,04, 0,08) y del 1,3% de los pacientes del grupo de control (incidencia por paciente-año: 0,04; IC del 95%: 0,02; 0,08)<sup>73</sup>. Las infecciones graves observadas en pacientes tratados con SIMPONI® incluyeron sepsis, neumonía, celulitis, absceso y tuberculosis. La incidencia por paciente-año (IC del 95%) de infecciones graves hasta el año 1 de seguimiento fue de 0,05 eventos (0,04, 0,06) para los pacientes tratados con SIMPONI® y de 0,06 eventos (0,04, 0,09) para los pacientes del grupo de control.

### **Tumores malignos (ver PRECAUCIONES)**

#### *Linfoma*

La incidencia de linfoma en pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante tratados con SIMPONI® durante las porciones controladas de ensayos clínicos de fase II y III fue más elevada que la esperada en la población general.

Lc. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. ROCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 10.601



**Tumores malignos distintos del linfoma**

En las porciones controladas de ensayos clínicos de Fase II y de Fase III de SIMPONI®, en pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante, la incidencia de tumores malignos distintos del linfoma (excluido el cáncer de piel no melanoma) fue similar en los grupos tratados con SIMPONI® y de control.

En un ensayo clínico exploratorio en el que participaron pacientes con asma persistente grave, más pacientes tratados con SIMPONI® informaron tumores malignos en comparación con los pacientes de control. No se conoce la importancia de esta observación en la población de asmáticos.


Se desconoce la posible función del tratamiento con bloqueantes del TNF en el desarrollo de tumores malignos.

**Elevaciones de las enzimas hepáticas**

En ensayos clínicos controlados de Fase III hasta la Semana 16, se presentaron elevaciones leves de la ALT (>1 y <3 x VSN) en proporciones similares de pacientes tratados con SIMPONI® y del grupo de control en los estudios de AR y APs (22,1% a 27,4% de los pacientes); en el estudio de espondilitis anquilosante, más pacientes tratados con SIMPONI® (25,6%) que pacientes del grupo de control (3,9%) presentaron elevaciones leves de la ALT. Durante el año 1 de seguimiento, la incidencia de elevaciones leves de ALT fue similar en pacientes tratados con SIMPONI® y en los pacientes de control de los estudios de AR y de APs. En el estudio de espondilitis anquilosante, la incidencia de elevaciones leves de la ALT fue más alta en pacientes tratados con SIMPONI® que en los pacientes del grupo de control.

En los estudios de AR y espondilitis anquilosante hasta la semana 16, las elevaciones de la ALT  $\geq 5$  x ULN fueron poco frecuentes y se observaron en más pacientes tratados con SIMPONI® (0,4% al 0,9%) que en pacientes del grupo de control (0,0%). Esta tendencia no se observó en la población de APs. A lo largo del año 1 de seguimiento, la incidencia de elevaciones de la ALT  $\geq 5$  x VSN fue similar en los pacientes tratados con SIMPONI® y

  
Lic. ALEXANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 10.601



en los pacientes del grupo de control dentro de los estudios de AR, APs y espondilitis anquilosante de Fase III. La mayoría de estas elevaciones fueron asintomáticas.

**Reacciones en el lugar de la inyección**

En ensayos controlados de Fase III hasta la Semana 16 de pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante, el 5,8% de los pacientes tratados con SIMPONI® tuvieron reacciones en el lugar de la inyección, en comparación con el 2,2% de los pacientes del grupo de control. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves y moderadas, y la manifestación más frecuente fue el eritema en el lugar de la inyección.

En ensayos controlados de fase II y III en pacientes con AR, APs, espondilitis anquilosante y asma persistente grave, ningún paciente tratado con SIMPONI® presentó reacciones anafilácticas.

**Anticuerpos antinucleares (ANA)/anticuerpos anti ADN bicatenario (dsDNA)**

El uso de bloqueantes del TNF se ha asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes y, raramente, con el desarrollo de pseudolupus.

En ensayos de Fase III con pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante al año 1 de seguimiento, el 4,0% de los pacientes tratados con SIMPONI® y el 2,6% de los pacientes del grupo de control fueron nuevos diagnósticos de ANA positivos (con títulos de 1:160 o mayores) en comparación con el nivel inicial. La frecuencia de anticuerpos anti-dsDNA en el año 1 de seguimiento en pacientes negativos a anti-dsDNA en el nivel inicial fue poco común.

**USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:**

***Embarazo***

No existen datos adecuados sobre el uso de SIMPONI® en mujeres embarazadas. Los estudios en monos no indican efectos perjudiciales directos o indirectos en relación con el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA). No se recomienda el uso de SIMPONI® en mujeres embarazadas; sólo debe administrarse SIMPONI® a mujeres embarazadas si es claramente necesario. Se

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



debe recomendar a las mujeres en edad de procrear que no quedaran embarazadas durante el tratamiento con SIMPONI®.

**Lactancia**

Se desconoce si golimumab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Debido a que las inmunoglobulinas se excretan en la leche humana, debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con SIMPONI® durante la lactancia.

**SOBREDOSIS:**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

En un estudio clínico se administraron dosis únicas intravenosas de hasta 10 mg/kg, sin toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda que se controle al paciente para detectar signos y síntomas de efectos adversos, y que se instaure de inmediato el tratamiento sintomático adecuado.

**PRESENTACIÓN:**

SIMPONI® 50 mg de solución inyectable en jeringa prellenada, envases de 1 ó 3 jeringa(s) prellenada(s). Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

SIMPONI® 50 mg de solución inyectable en autoinyector SmartJect, envases de 1 ó 3 autoinyector(es). Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

SIMPONI® 100 mg de solución inyectable en jeringa prellenada, envases de 1 ó 3 jeringa(s) prellenada(s). Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

SIMPONI® 100 mg de solución inyectable en autoinyector SmartJect, envases de 1 ó 3 autoinyector(es). Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

Conservar en la heladera (2°C – 8°C). No congelar. No agitar. Mantener el autoinyector SmartJect/la jeringa prellenada en la caja original para protegerlos de la luz.

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

Especialidad médica autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.691

7449



Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.  
Importado por SCHERING-PLOUGH, S.A.  
Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires, Argentina.  
Representante de SCHERING-PLOUGH CORPORATION, EE.UU.  
Elaborado por Baxter Pharmaceutical Solutions  
927 S Curry Pike  
Bloomington, IN 47403 EE.UU.

® Marca Registrada (12/09)

Versión: LRN: O-900259-SMP-SOI-P-PI/PB.5 - 14/12/2009

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'ALEJANDRA AZURMENDI'.

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'ALFREDO J. BOCCARDO'.

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



7 4 4 9



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**SIMPONI® 50 mg/0,5 ml  
SIMPONI® 100 mg/1 ml  
Solución inyectable  
Autoinyector SmartJect  
(Para administración por vía subcutánea)**

Industria Estadounidense

Venta Bajo Receta

**FÓRMULA:**

Cada Autoinyector SmartJect/ Jeringa prellenada con una dosis de 50 mg contiene:

GOLIMUMAB.....50,00 mg  
Sorbitol.....20,50 mg  
L-Histidina.....0,44 mg  
Polisorbato 80.....0,075 mg  
Agua para inyección csp.....0,50 ml

Cada Autoinyector SmartJect/ Jeringa prellenada con una dosis de 100 mg contiene:

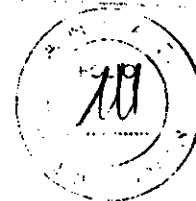
GOLIMUMAB.....100,00 mg  
Sorbitol.....41,00 mg  
L-Histidina.....0,87 mg  
Polisorbato 80.....0,15 mg  
Agua para inyección csp.....1,00 ml

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

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

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 10.921



Código ATC: L04AB06

7449

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

**INDICACIONES:**

**Artritis reumatoide (AR):**

Se indica SIMPONI®, en combinación con metotrexato (MTX), para:

- el tratamiento de la artritis reumatoide activa en pacientes adultos cuando ha habido una respuesta inadecuada al tratamiento con DMARD, incluido MTX.
- el tratamiento de la artritis reumatoide activa en pacientes adultos que no han sido tratados previamente con MTX.

También se comprobó que SIMPONI® mejora el funcionamiento físico y la calidad de vida relacionada con la salud. SIMPONI® puede utilizarse en pacientes previamente tratados con uno o más inhibidor(es) del TNF.

**Artritis psoriásica (APs):**

Se indica SIMPONI®, solo o en combinación con MTX, para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando ha habido una respuesta inadecuada al tratamiento con DMARD, incluido MTX. También se ha demostrado que SIMPONI® mejora el funcionamiento físico y la calidad de vida relacionada con la salud.

**Espondilitis anquilosante (EA):**

Se indica SIMPONI® para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en pacientes adultos cuando ha habido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional. También se ha demostrado que SIMPONI® mejora el funcionamiento físico y la calidad de vida relacionada con la salud.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**

Golimumab es un anticuerpo humano monoclonal IgG1k producido por una línea celular de hibridoma murino con genotecnología. Cada jeringa prellenada/autoinyector SmartJect descartable de 0,5 ml contiene 50 mg de golimumab. La solución es transparente a levemente opalescente, e incolora a la luz amarilla.

**Propiedades farmacodinámicas:** Se demostró que la unión del TNF humano mediante golimumab neutraliza la expresión en la superficie celular inducida por el TNF de las moléculas de adhesión E-selectina, la molécula de adhesión de células vasculares (VCAM)-1 y la

Lic. ALEJANDRO AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
AFODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



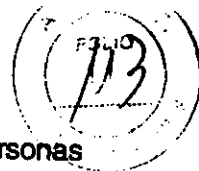
molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1 por parte de las células endoteliales humanas. Golimumab también inhibió la secreción de interleuquina (IL)-6, IL-8 y del factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) inducida por el TNF por parte de las células endoteliales humanas. *In vivo*, el tratamiento con golimumab produjo una demora estadísticamente significativa en el inicio de los síntomas clínicos en comparación con ratones no tratados, además de una importante reducción de las artropatías.

SIMPONI® fue eficaz para modular marcadores selectos de la inflamación y el metabolismo óseo en todas las indicaciones. Se observaron mejoras en los niveles de proteína C-reactiva en relación con los grupos que recibieron placebo, y el tratamiento con SIMPONI® dio por resultado importantes reducciones de los niveles séricos de IL-6, ICAM-1, metaloproteinasa de la matriz 3 (MMP-3) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) a partir del nivel basal, en comparación con el tratamiento de control. Además, se redujeron los niveles de TNF $\alpha$  en pacientes con AR y EA, y cayeron los niveles de IL-8 en pacientes con APs. Estos cambios se observaron en la primera evaluación (Semana 4) después de la administración inicial de SIMPONI® y, por lo general, se mantuvieron hasta la Semana 14 y/o la Semana 24. SIMPONI® con o sin metotrexato (MTX) produjo importantes cambios en los niveles séricos de marcadores selectos del metabolismo óseo [aumentos en la osteocalcina y el propéptido procólágeno tipo I N-terminal (PINP) y caídas en los niveles de deoxipiridinolina (DPD)] en la Semana 4. Todos estos cambios en los biomarcadores coinciden con mejoras en los procesos patológicos, con menor inflamación, mayor crecimiento óseo y menor resorción ósea.

**Propiedades farmacocinéticas:** Después de la administración subcutánea de SIMPONI® a personas sanas o pacientes con AR, la mediana del tiempo hasta alcanzar las concentraciones séricas máximas ( $T_{m\acute{a}x.}$ ) varió de 2 a 6 días. Una inyección SC de 50 mg golimumab a personas sanas produjo un desvío estándar medio  $\pm$  de la concentración sérica máxima ( $C_{m\acute{a}x.}$ ) de  $3,1 \pm 1,4$   $\mu\text{g/ml}$ . Golimumab mostró una farmacocinética proporcional a la dosis en pacientes con AR a lo largo del rango de dosis de 0,1 a 10,0 mg/kg después de una única dosis intravenosa (IV). Después de una dosis única IV en el mismo rango en pacientes con AR, la depuración sistémica media de golimumab se calculó en 4,9 a 6,7 ml/día/kg, y el volumen medio de distribución varió de 58 a 126 ml/kg, lo que indica que golimumab se distribuye principalmente por el sistema circulatorio con una distribución extravascular limitada.

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHEERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



Los valores de la mediana de la vida media terminal se estimaron en  $12 \pm 3$  días en personas sanas y en pacientes con AR, APs o EA. Después de una única inyección SC de 100 mg, la absorción de SIMPONI® fue similar en el brazo, el abdomen y el muslo, con una biodisponibilidad absoluta media del 51%. Debido a que SIMPONI® mostró una FC aproximadamente proporcional a la dosis después de la administración SC, se espera que la biodisponibilidad absoluta de una dosis de 50 mg de SIMPONI® sea similar a la de la dosis de 100 mg.

Cuando se administraron 50 mg de SIMPONI® SC a pacientes con AR, APs o EA cada 4 semanas, las concentraciones séricas alcanzaron el equilibrio dinámico alrededor de la Semana 12. Con el uso concomitante de MTX, el tratamiento con 50 mg de SIMPONI® SC cada 4 semanas dio por resultado una mediana de concentración sérica mínima en equilibrio dinámico de alrededor de 0,6 µg/ml en pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX, de aproximadamente 0,5 µg/ml en pacientes con APs, y de aproximadamente 0,6 µg/ml en pacientes con EA. Los pacientes con AR, APs o EA que no recibieron MTX concomitante tuvieron concentraciones mínimas en equilibrio dinámico de golimumab aproximadamente un 30% menores que los que recibieron SIMPONI® con MTX. Los análisis farmacocinéticos por población en pacientes con AR también indicaron que el uso concomitante de MTX podría reducir la depuración aparente de golimumab en un 17,1%. No obstante, no se observó que el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroides, corticosteroides orales o sulfasalazina tuvieran alguna influencia en la depuración aparente de golimumab.

Los análisis farmacocinéticos por población mostraron una tendencia hacia una depuración aparente más elevada de golimumab a mayores pesos. No obstante, los análisis de subgrupos por cuartiles de peso no hallaron una diferencia significativa en la eficacia clínica en diferentes grupos de dosis. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de SIMPONI® según el peso del paciente.

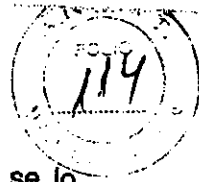
Los pacientes que desarrollaron anticuerpos contra golimumab por lo general tuvieron bajas concentraciones séricas mínimas de golimumab en equilibrio dinámico.

Estudios de Fase III evaluaron la inocuidad y la eficacia de SIMPONI® en un régimen posológico a intervalos de 4 semanas con una ventana prospectiva de 3 a 7 días. Los pacientes recibirían un total de 13 dosis durante 1 año si SIMPONI® se administra cada 4 semanas en lugar de 12 dosis si se lo administra una vez por mes. Esto deriva en una

Lic. ALEXANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALBERTO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.681

7779



diferencia calculada de exposición al golimumab de aproximadamente el 8% cuando se lo administra una vez por mes, según lo recomendado.

### **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:**

El tratamiento con SIMPONI® debe ser instituido y supervisado por médicos calificados con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica o la espondilitis anquilosante.

Después de un adecuado entrenamiento en la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes pueden autoaplicarse SIMPONI® si el médico determina que es adecuado que lo hagan, con seguimiento médico según sea necesario.

#### **Adultos (≥ 18 años)**

##### **Artritis reumatoide (AR)**

La dosis de 50 mg de SIMPONI® se aplica como inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

##### **Artritis psoriásica (AP)**

La dosis de 50 mg de SIMPONI® se aplica como inyección subcutánea una vez por mes, el mismo día de cada mes.

##### **Espondilitis anquilosante**

La dosis de 50 mg de SIMPONI® se aplica como inyección subcutánea una vez por mes, el mismo día de cada mes.

#### **Pacientes geriátricos (≥ 65 años)**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes geriátricos.

#### **Pacientes pediátricos (< 18 años)**

No se recomienda el uso de SIMPONI® en niños menores de 18 años, debido a la falta de datos sobre su seguridad y eficacia.

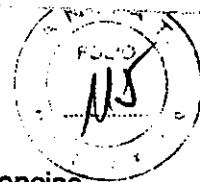
#### **Pacientes con deterioro de la función renal y/o hepática**

No se ha estudiado SIMPONI® en estas poblaciones de pacientes. No pueden efectuarse recomendaciones sobre la dosis.

**Instrucciones para la administración y la eliminación:** En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales.

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



El producto restante y los materiales descartables deben eliminarse según las exigencias locales.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

**Infecciones**

Se han informado infecciones bacterianas (incluidas sepsis y neumonía), micobacterianas (tuberculosis), fúngicas invasivas y oportunistas, con casos de muerte, en pacientes que recibieron bloqueantes del TNF, incluido SIMPONI®. Algunas de estas infecciones graves se presentaron en pacientes que recibían tratamiento inmunosupresor concomitante, lo que, además de su enfermedad subyacente, podría predisponerlos para las infecciones. En los pacientes que residieron o viajaron a zonas en las que las infecciones fúngicas invasivas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, deben evaluarse cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento con SIMPONI® antes de iniciarlo.

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

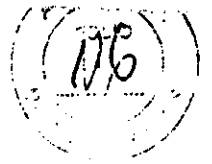
**Tuberculosis**

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

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

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



Los análisis de tuberculosis latente pueden arrojar resultados falso negativos, especialmente en pacientes inmunosuprimidos o gravemente enfermos. Antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®, debe evaluarse el tratamiento de la TBC latente en pacientes que tengan importantes factores de riesgo de TBC, a pesar del resultado negativo en el análisis de tuberculosis latente. La decisión de iniciar el tratamiento contra la tuberculosis en estos pacientes sólo debe tomarse luego de consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis, y teniendo en cuenta tanto el riesgo de infección latente de tuberculosis como los riesgos del tratamiento contra la tuberculosis. Se debe controlar atentamente a los pacientes que reciban SIMPONI® para identificar signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento, incluidos los pacientes con resultados negativos en los análisis de tuberculosis latente.

#### **Reactivación del virus de la hepatitis B**

Tal como se observó con el uso de otros inmunosupresores, el uso de bloqueantes del TNF se ha asociado con la reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos del virus (es decir, positivos al antígeno de superficie). Los portadores crónicos de hepatitis B deben ser adecuadamente evaluados y controlados antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®, durante el tratamiento y durante varios meses después de su interrupción.

#### **Tumores malignos**

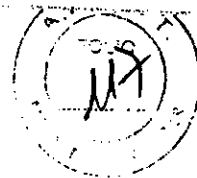
Se desconoce la posible función del tratamiento con bloqueantes del TNF en el desarrollo de tumores malignos. Debe actuarse con precaución cuando se evalúe el tratamiento con bloqueantes del TNF en pacientes con antecedentes de tumores malignos o se considere continuar el tratamiento en pacientes que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

#### **Tumores malignos pediátricos**

En la etapa de farmacovigilancia se han informado casos de tumores malignos (algunos mortales) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) que recibieron bloqueantes del TNF (inicio del tratamiento  $\leq$  18 años de edad) para tratar la artritis juvenil idiopática (AJI), la enfermedad de Crohn y otras enfermedades. Aproximadamente la mitad de estos informes eran linfomas. Los otros casos representaban una variedad de diferentes tumores malignos e incluyeron tumores malignos que no se observan habitualmente en niños y adolescentes. La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores concomitantemente, como metotrexato, azatioprina o 6-mercaptopurina. No queda claro el papel de los bloqueantes del TNF en el desarrollo de tumores malignos en niños y adolescentes.

Lic. ALJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
BARRIO SAN FRANCISCO DE ASIS 70000



### **Linfoma**

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

### **Leucemia**

En la etapa de farmacovigilancia, se han informado casos de leucemia aguda y crónica con el uso de bloqueantes del TNF en artritis reumatoide y en otras indicaciones. Incluso en ausencia de tratamiento con bloqueantes del TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden encontrarse en un riesgo más elevado (de aproximadamente el doble) para el desarrollo de leucemia que la población general.

### **Tumores malignos distintos del linfoma**

En las porciones controladas de ensayos clínicos de Fase II y de Fase III de SIMPONI® con pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante, la incidencia de tumores malignos distintos del linfoma (excluido el cáncer de piel no melanoma) fue similar en los grupos tratados con SIMPONI® y de control.

En un ensayo clínico exploratorio que evaluó el uso de SIMPONI® en pacientes con asma persistente grave, se informaron más tumores malignos en pacientes tratados con SIMPONI® que en pacientes del grupo de control (ver REACCIONES ADVERSAS). Se desconoce la importancia de esta observación.

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

Se informaron casos de agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y de aparición de ICC con el uso de bloqueantes del TNF. No se ha estudiado SIMPONI® en pacientes con ICC. SIMPONI® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca. Si se decide administrar SIMPONI® a pacientes con insuficiencia cardíaca, estos deben ser controlados atentamente durante el tratamiento, y debe interrumpirse la administración de SIMPONI® si aparecen o se agravan los síntomas de insuficiencia cardíaca.

Lic. **NEANDRA AZURMENDI**  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFARDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601





### **Eventos neurológicos**

El uso de bloqueantes del TNF, incluido SIMPONI®, se ha asociado en raras oportunidades con la aparición o la reagudización de síntomas clínicos y/o evidencias radiográficas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple. En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o recientemente diagnosticados, deben evaluarse los riesgos y beneficios del tratamiento anti-TNF antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®.

### **Administración concurrente de SIMPONI® y anakinra**

En ensayos clínicos se observaron infecciones graves y neutropenia con el uso concurrente de anakinra y otro bloqueante del TNF, etanercept, sin ningún beneficio clínico adicional. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con este tratamiento combinado, también pueden presentarse toxicidades similares con la combinación de anakinra y otros bloqueantes del TNF. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de SIMPONI® y anakinra.

### **Administración concurrente de SIMPONI® y abatacept**

En estudios clínicos, la administración concurrente de bloqueantes del TNF y abatacept se asoció con un mayor riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves, en comparación con bloqueantes del TNF solos, sin beneficios clínicos adicionales. Debido a la naturaleza de los eventos adversos notados con la combinación de bloqueantes del TNF y el tratamiento con abatacept, no se recomienda la combinación de SIMPONI® y abatacept.

### **Transferencia de DMARD biológicos**

Cuando se transfiera al paciente de uno a otro agente biológico, debe continuarse el control de los pacientes para detectar posibles signos de infección.

### **Reacciones hematológicas**

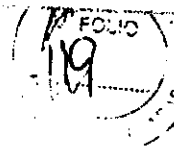
Se han presentado informes de pancitopenia, leucopenia, neutrocitopenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron bloqueantes del TNF, incluido SIMPONI®. Debe actuarse con precaución en pacientes tratados con SIMPONI® que tengan antecedentes actuales o pasados de citopenias importantes.

### **Vacunas**

Los pacientes tratados con SIMPONI® pueden recibir vacunas concurrentes, excepto vacunas atenuadas. No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación, el riesgo de infecciones o la transmisión de infecciones con la administración de vacunas atenuadas a pacientes que reciben SIMPONI®. Los pacientes con artritis psoriásica tratados con SIMPONI® en un

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
ECUADORIANA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFONSO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.609



estudio de APs de Fase III tuvieron respuestas inmunitarias de linfocitos B efectivas a la vacuna antineumocócica de polisacáridos. Cantidades similares de pacientes con artritis psoriásica que recibieron SIMPONI® y que no recibieron SIMPONI® tuvieron como mínimo un aumento del doble en los títulos de los anticuerpos. Las proporciones de pacientes con respuesta a la vacuna antineumocócica fueron menores entre los pacientes tratados con SIMPONI® que entre los pacientes del grupo de control que recibieron MTX, en comparación con pacientes que no recibieron MTX. En general, los datos indican que SIMPONI® no suprime la respuesta inmunitaria humoral a esta vacuna.

### **Reacciones alérgicas**

#### *Sensibilidad al látex*

El revestimiento de la aguja en la jeringa del autoinyector SmartJect está hecho de caucho natural seco con contenido de látex, y puede ocasionar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

#### **Poblaciones especiales**

##### *Uso en pacientes pediátricos*

No se han efectuado estudios específicos de SIMPONI® en pacientes pediátricos.

##### *Uso en pacientes geriátricos*

En estudios de Fase III con pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante, no se observaron diferencias generales en términos de eventos adversos, eventos adversos graves e infecciones graves en pacientes de 65 o más años de edad (N=155) que recibieron SIMPONI®, en comparación con pacientes más jóvenes. Debido a que hay una incidencia mayor de infecciones en la población geriátrica en general, debe actuarse con precaución cuando se trate a pacientes geriátricos.

##### *Insuficiencia renal y hepática*

No se han efectuado estudios específicos de SIMPONI® en pacientes con deterioro renal o hepático.

**Efectos en la capacidad de conducir y emplear máquinas:** No se han desarrollado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas.

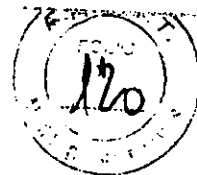
### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

No se han efectuado estudios de interacción.

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTO REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601

7449



**Uso concurrente de SIMPONI® con anakinra y abatacept**

No se recomienda la combinación de SIMPONI® y anakinra o abatacept (ver PRECAUCIONES).

**Vacunas atenuadas**

No deben aplicarse vacunas atenuadas concurrentemente con SIMPONI® (ver PRECAUCIONES).

**Metotrexato**

A pesar de que el uso concomitante de MTX produce concentraciones mínimas en equilibrio dinámico de SIMPONI® mayores en pacientes con AR, APs o espondilitis anquilosante, los datos no sugieren que sea necesario ajustar la dosis de SIMPONI® ni de MTX.

**EFFECTOS ADVERSOS:**

Se dispone de datos de seguridad provenientes de ensayos clínicos de Fase II y Fase III con 2578 pacientes tratados con SIMPONI®, entre los que se incluyen 1600 pacientes con AR, 394 con APs, 353 con espondilitis anquilosante, y 231 con asma persistente grave.

Las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) observadas en ensayos clínicos con SIMPONI® se resumen en el Tabla 1. Dentro de las clases de sistemas y aparatos orgánicos mencionados, se enumeran las reacciones medicamentosas según su frecuencia conforme a la siguiente convención: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); Raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ ); Muy raras ( $< 1/10.000$ ).

**Tabla 1  
Resumen de RAM observadas en estudios clínicos**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes:	Infección de las vías respiratorias superiores (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (como celulitis), infecciones víricas (como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales
Poco frecuentes:	Shock séptico, sepsis, tuberculosis, infección de las vías respiratorias inferiores (neumonía), infecciones oportunistas (infecciones fúngicas invasivas, infecciones bacterianas, micobacterianas atípicas y protozoicas), pielonefritis, absceso, artritis bacteriana, bursitis infecciosa
Raras:	Reactivación de la hepatitis B, histoplasmosis, coccidioido-

Lic. ADELIA ORA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601

7 4 4 9



	micosis, neumocitosis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Raras:	Linfoma
No conocidas:	Tumores malignos pediátricos*, leucemia*
Estudios	
Frecuentes:	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa
Poco frecuentes:	Reducción del recuento de neutrófilos
Trastornos de la sangre y de la linfa	
Comunes:	Anemia
Poco frecuentes:	Leucopenia, trombocitopenia
Raros:	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacciones alérgicas no graves, anticuerpos autoinmunes positivos
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareos, parestesia
Poco frecuentes:	Trastornos desmielinizantes
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardíaca congestiva (aparición o agravamiento)
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Estreñimiento
Trastornos dérmicos y subcutáneos	
Frecuentes:	Alopecia
Poco frecuentes:	Psoriasis: aparición, palmar/plantar y pustular
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Raros:	Pseudolupus
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la inyección	
Frecuentes:	Pirexia, reacción en el lugar de la inyección (eritema en el lugar de la inyección, urticaria, induración, dolor, hematoma, prurito, irritación, parestesia)
*Se observaron con otros bloqueantes del TNF, pero no se observaron en estudios clínicos con golimumab	

**Infecciones (ver PRECAUCIONES)**

La infección de las vías respiratorias superiores fue la reacción adversa informada con mayor frecuencia en estudios combinados de Fase III en pacientes con AR, APs y espondili-

Lic. ALEXANDRA AZURMENDI  
ASUNTO REGULATORIO  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A  
ALFREDO J. BOCCARCO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



7.6.4.9  
tis anquilosante hasta la Semana 16, que se presentó en el 7,2% de los pacientes tratados con SIMPONI® (incidencia por paciente-año: 0,26; IC del 95%: 0,22; 0,31) en comparación con el 5,8% de los pacientes del grupo de control (incidencia por paciente-año: 0,23; IC del 95%: 0,17; 0,31). La incidencia por paciente-año (intervalo de confianza del 95%, IC) de infecciones de las vías respiratorias superiores hasta el año 1 de seguimiento fue de 0,23 eventos (0,21; 0,25) para los pacientes tratados con SIMPONI®, y de 0,25 eventos (0,20; 0,31) para los pacientes del grupo de control.

En ensayos de Fase III controlados hasta la Semana 16 en pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante, se observaron infecciones en el 28,3% de los pacientes tratados con SIMPONI® (incidencia por paciente-año: 1,28; IC 95%: 1,18, 1,38) en comparación con el 24,7% de los pacientes del grupo de control (incidencia por paciente-año: 1,17; IC 95%: 1,02, 1,33). La incidencia por paciente-año (intervalo de confianza del 95%, IC) de infecciones hasta el año 1 de seguimiento fue de 1,32 eventos (1,27, 1,38) para los pacientes tratados con SIMPONI®, y de 1,31 eventos (1,18, 1,44) para los pacientes del grupo de control.

En ensayos de Fase III controlados hasta la Semana 16 en pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante, se observaron infecciones graves en el 1,4% de los pacientes tratados con SIMPONI® (incidencia por paciente-año: 0,06; IC del 95%: 0,04, 0,08) y del 1,3% de los pacientes del grupo de control (incidencia por paciente-año: 0,04; IC del 95%: 0,02; 0,08)<sup>73</sup>. Las infecciones graves observadas en pacientes tratados con SIMPONI® incluyeron sepsis, neumonía, celulitis, absceso y tuberculosis. La incidencia por paciente-año (IC del 95%) de infecciones graves hasta el año 1 de seguimiento fue de 0,05 eventos (0,04, 0,06) para los pacientes tratados con SIMPONI® y de 0,06 eventos (0,04, 0,09) para los pacientes del grupo de control.

### **Tumores malignos (ver PRECAUCIONES)**

#### *Linfoma*

La incidencia de linfoma en pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante tratados con SIMPONI® durante las porciones controladas de ensayos clínicos de fase II y III fue más elevada que la esperada en la población general.

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHEPING- PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601

7 4 4 9



### *Tumores malignos distintos del linfoma*

En las porciones controladas de ensayos clínicos de Fase II y de Fase III de SIMPONI®, en pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante, la incidencia de tumores malignos distintos del linfoma (excluido el cáncer de piel no melanoma) fue similar en los grupos tratados con SIMPONI® y de control.

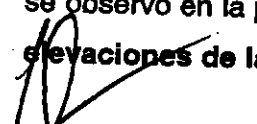
En un ensayo clínico exploratorio en el que participaron pacientes con asma persistente grave, más pacientes tratados con SIMPONI® informaron tumores malignos en comparación con los pacientes de control. No se conoce la importancia de esta observación en la población de asmáticos.

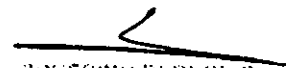
Se desconoce la posible función del tratamiento con bloqueantes del TNF en el desarrollo de tumores malignos.

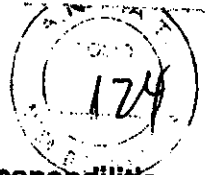
### **Elevaciones de las enzimas hepáticas**

En ensayos clínicos controlados de Fase III hasta la Semana 16, se presentaron elevaciones leves de la ALT ( $>1$  y  $<3$  x VSN) en proporciones similares de pacientes tratados con SIMPONI® y del grupo de control en los estudios de AR y APs (22,1% a 27,4% de los pacientes); en el estudio de espondilitis anquilosante, más pacientes tratados con SIMPONI® (25,6%) que pacientes del grupo de control (3,9%) presentaron elevaciones leves de la ALT. Durante el año 1 de seguimiento, la incidencia de elevaciones leves de ALT fue similar en pacientes tratados con SIMPONI® y en los pacientes de control de los estudios de AR y de APs. En el estudio de espondilitis anquilosante, la incidencia de elevaciones leves de la ALT fue más alta en pacientes tratados con SIMPONI® que en los pacientes del grupo de control.

En los estudios de AR y espondilitis anquilosante hasta la semana 16, las elevaciones de la ALT  $\geq 5$  x ULN fueron poco frecuentes y se observaron en más pacientes tratados con SIMPONI® (0,4% al 0,9%) que en pacientes del grupo de control (0,0%). Esta tendencia no se observó en la población de APs. **A lo largo del año 1 de seguimiento, la incidencia de elevaciones de la ALT  $\geq 5$  x VSN fue similar en los pacientes tratados con SIMPONI® y**

  
Lta. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

  
SOCIENNO FUDOM S.A.  
ALFREDO J. ROCCA  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



en los pacientes del grupo de control dentro de los estudios de AR, APs y espondilitis anquilosante de Fase III. La mayoría de estas elevaciones fueron asintomáticas.

#### **Reacciones en el lugar de la inyección**

En ensayos controlados de Fase III hasta la Semana 16 de pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante, el 5,8% de los pacientes tratados con SIMPONI® tuvieron reacciones en el lugar de la inyección, en comparación con el 2,2% de los pacientes del grupo de control. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves y moderadas, y la manifestación más frecuente fue el eritema en el lugar de la inyección.

En ensayos controlados de fase II y III en pacientes con AR, APs, espondilitis anquilosante y asma persistente grave, ningún paciente tratado con SIMPONI® presentó reacciones anafilácticas.

#### **Anticuerpos antinucleares (ANA)/anticuerpos anti ADN bicatenario (dsDNA)**

El uso de bloqueantes del TNF se ha asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes y, raramente, con el desarrollo de pseudolupus.

En ensayos de Fase III con pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante al año 1 de seguimiento, el 4,0% de los pacientes tratados con SIMPONI® y el 2,6% de los pacientes del grupo de control fueron nuevos diagnósticos de ANA positivos (con títulos de 1:160 o mayores) en comparación con el nivel inicial. La frecuencia de anticuerpos anti-dsDNA en el año 1 de seguimiento en pacientes negativos a anti-dsDNA en el nivel inicial fue poco común.

#### **USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:**

##### ***Embarazo***

No existen datos adecuados sobre el uso de SIMPONI® en mujeres embarazadas. Los estudios en monos no indican efectos perjudiciales directos o indirectos en relación con el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA). No se recomienda el uso de SIMPONI® en mujeres embarazadas; sólo debe administrarse SIMPONI® a mujeres embarazadas si es claramente necesario. Se

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFONSO ESCOBARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 10 811



debe recomendar a las mujeres en edad de procrear que no queden embarazadas durante el tratamiento con SIMPONI®.

**Lactancia**

Se desconoce si golimumab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Debido a que las inmunoglobulinas se excretan en la leche humana, debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con SIMPONI® durante la lactancia.

**SOBREDOSIS:**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

En un estudio clínico se administraron dosis únicas intravenosas de hasta 10 mg/kg, sin toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda que se controle al paciente para detectar signos y síntomas de efectos adversos, y que se instaure de inmediato el tratamiento sintomático adecuado.

**PRESENTACIÓN:**

SIMPONI® 50 mg de solución inyectable en jeringa prellenada, envases de 1 ó 3 jeringa(s) prellenada(s). Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

SIMPONI® 50 mg de solución inyectable en autoinyector SmartJect, envases de 1 ó 3 autoinyector(es). Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

SIMPONI® 100 mg de solución inyectable en jeringa prellenada, envases de 1 ó 3 jeringa(s) prellenada(s). Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

SIMPONI® 100 mg de solución inyectable en autoinyector SmartJect, envases de 1 ó 3 autoinyector(es). Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

Conservar en la heladera (2°C – 8°C). No congelar. No agitar. Mantener el autoinyector SmartJect/la jeringa prellenada en la caja original para protegerlos de la luz.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

Lic. ALEXANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601




7449



Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.  
Importado por SCHERING-PLOUGH, S.A.  
Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires, Argentina.  
Representante de SCHERING-PLOUGH CORPORATION, EE.UU.  
Elaborado por Baxter Pharmaceutical Solutions  
927 S Curry Pike  
Bloomington, IN 47403 EE.UU.

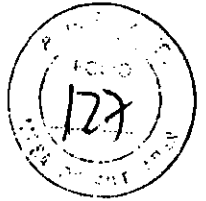
® Marca Registrada (12/09)

Versión: LRN: O-900259-SMP-SOI-P-PI/PB.5 - 14/12/2009

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 10.601

  
Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

7 4 4 9



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**SIMPONI® 50 mg/0,5 ml  
SIMPONI® 100 mg/1 ml  
Solución inyectable  
Autoinyector SmartJect  
(Para administración por vía subcutánea)**

Industria Estadounidense

Venta Bajo Receta

**FÓRMULA:**

Cada Autoinyector SmartJect/ Jeringa prellenada con una dosis de 50 mg contiene:

GOLIMUMAB.....50,00 mg  
Sorbitol.....20,50 mg  
L-Histidina.....0,44 mg  
Polisorbato 80.....0,075 mg  
Agua para inyección csp.....0,50 ml

Cada Autoinyector SmartJect/ Jeringa prellenada con una dosis de 100 mg contiene:

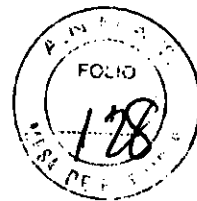
GOLIMUMAB.....100,00 mg  
Sorbitol.....41,00 mg  
L-Histidina.....0,87 mg  
Polisorbato 80.....0,15 mg  
Agua para inyección csp.....1,00 ml

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

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

Lic. ALEXANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLAQUE S.A.  
ALFREDO ESCOBAR  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



Código ATC: L04AB06

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

**INDICACIONES:**

**Artritis reumatoide (AR):**

Se indica SIMPONI®, en combinación con metotrexato (MTX), para:

- el tratamiento de la artritis reumatoide activa en pacientes adultos cuando ha habido una respuesta inadecuada al tratamiento con DMARD, incluido MTX.
- el tratamiento de la artritis reumatoide activa en pacientes adultos que no han sido tratados previamente con MTX.

También se comprobó que SIMPONI® mejora el funcionamiento físico y la calidad de vida relacionada con la salud. SIMPONI® puede utilizarse en pacientes previamente tratados con uno o más inhibidor(es) del TNF.

**Artritis psoriásica (APs):**

Se indica SIMPONI®, solo o en combinación con MTX, para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando ha habido una respuesta inadecuada al tratamiento con DMARD, incluido MTX. También se ha demostrado que SIMPONI® mejora el funcionamiento físico y la calidad de vida relacionada con la salud.

**Espondilitis anquilosante (EA):**

Se indica SIMPONI® para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en pacientes adultos cuando ha habido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional. También se ha demostrado que SIMPONI® mejora el funcionamiento físico y la calidad de vida relacionada con la salud.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**

Golimumab es un anticuerpo humano monoclonal IgG1k producido por una línea celular de hibridoma murino con genotecnología. Cada jeringa prellenada/autoinyector SmartJect descartable de 0,5 ml contiene 50 mg de golimumab. La solución es transparente a levemente opalescente, e incolora a la luz amarilla.

**Propiedades farmacodinámicas:** Se demostró que la unión del TNF humano mediante golimumab neutraliza la expresión en la superficie celular inducida por el TNF de las moléculas de adhesión E-selectina, la molécula de adhesión de células vasculares (VCAM)-1 y la

LEA ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING- PLOUGH S.A  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1 por parte de las células endoteliales humanas. Golimumab también inhibió la secreción de interleuquina (IL)-6, IL-8 y del factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) inducida por el TNF por parte de las células endoteliales humanas. *In vivo*, el tratamiento con golimumab produjo una demora estadísticamente significativa en el inicio de los síntomas clínicos en comparación con ratones no tratados, además de una importante reducción de las artropatías.

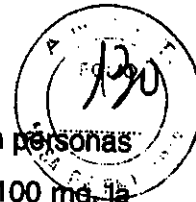
SIMPONI® fue eficaz para modular marcadores selectos de la inflamación y el metabolismo óseo en todas las indicaciones. Se observaron mejoras en los niveles de proteína C-reactiva en relación con los grupos que recibieron placebo, y el tratamiento con SIMPONI® dio por resultado importantes reducciones de los niveles séricos de IL-6, ICAM-1, metaloproteinasa de la matriz 3 (MMP-3) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) a partir del nivel basal, en comparación con el tratamiento de control. Además, se redujeron los niveles de TNF $\alpha$  en pacientes con AR y EA, y cayeron los niveles de IL-8 en pacientes con APs. Estos cambios se observaron en la primera evaluación (Semana 4) después de la administración inicial de SIMPONI® y, por lo general, se mantuvieron hasta la Semana 14 y/o la Semana 24. SIMPONI® con o sin metotrexato (MTX) produjo importantes cambios en los niveles séricos de marcadores selectos del metabolismo óseo [aumentos en la osteocalcina y el propéptido procolágeno tipo I N-terminal (PINP) y caídas en los niveles de deoxipiridinolina (DPD)] en la Semana 4. Todos estos cambios en los biomarcadores coinciden con mejoras en los procesos patológicos, con menor inflamación, mayor crecimiento óseo y menor resorción ósea.

**Propiedades farmacocinéticas:** Después de la administración subcutánea de SIMPONI® a personas sanas o pacientes con AR, la mediana del tiempo hasta alcanzar las concentraciones séricas máximas ( $T_{m\acute{a}x}$ ) varió de 2 a 6 días. Una inyección SC de 50 mg golimumab a personas sanas produjo un desvío estándar medio  $\pm$  de la concentración sérica máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de  $3,1 \pm 1,4$   $\mu\text{g/ml}$ . Golimumab mostró una farmacocinética proporcional a la dosis en pacientes con AR a lo largo del rango de dosis de 0,1 a 10,0 mg/kg después de una única dosis intravenosa (IV). Después de una dosis única IV en el mismo rango en pacientes con AR, la depuración sistémica media de golimumab se calculó en 4,9 a 6,7 ml/día/kg, y el volumen medio de distribución varió de 58 a 126 m/kg, lo que indica que golimumab se distribuye principalmente por el sistema circulatorio con una distribución extravascular limitada.

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO PUGLIONE  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 20.621

7449



Los valores de la mediana de la vida media terminal se estimaron en  $12 \pm 3$  días en personas sanas y en pacientes con AR, APs o EA. Después de una única inyección SC de 100 mg, la absorción de SIMPONI® fue similar en el brazo, el abdomen y el muslo, con una biodisponibilidad absoluta media del 51%. Debido a que SIMPONI® mostró una FC aproximadamente proporcional a la dosis después de la administración SC, se espera que la biodisponibilidad absoluta de una dosis de 50 mg de SIMPONI® sea similar a la de la dosis de 100 mg.

Cuando se administraron 50 mg de SIMPONI® SC a pacientes con AR, APs o EA cada 4 semanas, las concentraciones séricas alcanzaron el equilibrio dinámico alrededor de la Semana 12. Con el uso concomitante de MTX, el tratamiento con 50 mg de SIMPONI® SC cada 4 semanas dio por resultado una mediana de concentración sérica mínima en equilibrio dinámico de alrededor de 0,6 µg/ml en pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX, de aproximadamente 0,5 µg/ml en pacientes con APs, y de aproximadamente 0,6 µg/ml en pacientes con EA. Los pacientes con AR, APs o EA que no recibieron MTX concomitante tuvieron concentraciones mínimas en equilibrio dinámico de golimumab aproximadamente un 30% menores que los que recibieron SIMPONI® con MTX. Los análisis farmacocinéticos por población en pacientes con AR también indicaron que el uso concomitante de MTX podría reducir la depuración aparente de golimumab en un 17,1%. No obstante, no se observó que el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroides, corticosteroides orales o sulfasalazina tuvieran alguna influencia en la depuración aparente de golimumab.

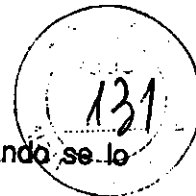
Los análisis farmacocinéticos por población mostraron una tendencia hacia una depuración aparente más elevada de golimumab a mayores pesos. No obstante, los análisis de subgrupos por cuartiles de peso no hallaron una diferencia significativa en la eficacia clínica en diferentes grupos de dosis. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de SIMPONI® según el peso del paciente.

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos contra golimumab por lo general tuvieron bajas concentraciones séricas mínimas de golimumab en equilibrio dinámico.

Estudios de Fase III evaluaron la inocuidad y la eficacia de SIMPONI® en un régimen posológico a intervalos de 4 semanas con una ventana prospectiva de 3 a 7 días. Los pacientes recibirían un total de 13 dosis durante 1 año si SIMPONI® se administra cada 4 semanas, en lugar de 12 dosis si se lo administra una vez por mes. Esto deriva en una

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. SECCHIARDI  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



diferencia calculada de exposición al golimumab de aproximadamente el 8% cuando se lo administra una vez por mes, según lo recomendado.

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:**

El tratamiento con SIMPONI® debe ser instituido y supervisado por médicos calificados con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica o la espondilitis anquilosante.

Después de un adecuado entrenamiento en la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes pueden autoaplicarse SIMPONI® si el médico determina que es adecuado que lo hagan, con seguimiento médico según sea necesario.

**Adultos (≥ 18 años)**

**Artritis reumatoide (AR)**

La dosis de 50 mg de SIMPONI® se aplica como inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

**Artritis psoriásica (AP)**

La dosis de 50 mg de SIMPONI® se aplica como inyección subcutánea una vez por mes, el mismo día de cada mes.

**Espondilitis anquilosante**

La dosis de 50 mg de SIMPONI® se aplica como inyección subcutánea una vez por mes, el mismo día de cada mes.

**Pacientes geriátricos (≥ 65 años)**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes geriátricos.

**Pacientes pediátricos (< 18 años)**

No se recomienda el uso de SIMPONI® en niños menores de 18 años, debido a la falta de datos sobre su seguridad y eficacia.

**Pacientes con deterioro de la función renal y/o hepática**

No se ha estudiado SIMPONI® en estas poblaciones de pacientes. No pueden efectuarse recomendaciones sobre la dosis.

**Instrucciones para la administración y la eliminación:** En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales.

Lic. ALEXANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALVARO DE LA CRUZ  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 10 601



El producto restante y los materiales descartables deben eliminarse según las exigencias locales.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

**Infecciones**

Se han informado infecciones bacterianas (incluidas sepsis y neumonía), micobacterianas (tuberculosis), fúngicas invasivas y oportunistas, con casos de muerte, en pacientes que recibieron bloqueantes del TNF, incluido SIMPONI®. Algunas de estas infecciones graves se presentaron en pacientes que recibían tratamiento inmunosupresor concomitante, lo que, además de su enfermedad subyacente, podría predisponerlos para las infecciones. En los pacientes que residieron o viajaron a zonas en las que las infecciones fúngicas invasivas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, deben evaluarse cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento con SIMPONI® antes de iniciarlo.

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

**Tuberculosis**

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

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

Lic. ALEXANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFONSO J. BOCCARDI  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



Los análisis de tuberculosis latente pueden arrojar resultados falso negativos, especialmente en pacientes inmunosuprimidos o gravemente enfermos. Antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®, debe evaluarse el tratamiento de la TBC latente en pacientes que tengan importantes factores de riesgo de TBC, a pesar del resultado negativo en el análisis de tuberculosis latente. La decisión de iniciar el tratamiento contra la tuberculosis en estos pacientes sólo debe tomarse luego de consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis, y teniendo en cuenta tanto el riesgo de infección latente de tuberculosis como los riesgos del tratamiento contra la tuberculosis. Se debe controlar atentamente a los pacientes que reciban SIMPONI® para identificar signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento, incluidos los pacientes con resultados negativos en los análisis de tuberculosis latente.

**Reactivación del virus de la hepatitis B**

Tal como se observó con el uso de otros inmunosupresores, el uso de bloqueantes del TNF se ha asociado con la reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos del virus (es decir, positivos al antígeno de superficie). Los portadores crónicos de hepatitis B deben ser adecuadamente evaluados y controlados antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®, durante el tratamiento y durante varios meses después de su interrupción.

**Tumores malignos**

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

**Tumores malignos pediátricos**

En la etapa de farmacovigilancia se han informado casos de tumores malignos (algunos mortales) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) que recibieron bloqueantes del TNF (inicio del tratamiento  $\leq$  18 años de edad) para tratar la artritis juvenil idiopática (AJI), la enfermedad de Crohn y otras enfermedades. Aproximadamente la mitad de estos informes eran linfomas. Los otros casos representaban una variedad de diferentes tumores malignos e incluyeron tumores malignos que no se observan habitualmente en niños y adolescentes. La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores concomitantemente, como metotrexato, azatioprina o 6-mercaptopurina. No queda claro el papel de los bloqueantes del TNF en el desarrollo de tumores malignos en niños y adolescentes.

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFONSO GARCÍA  
BIOFARMACIA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10 690



7449



### **Linfoma**

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

### **Leucemia**

En la etapa de farmacovigilancia, se han informado casos de leucemia aguda y crónica con el uso de bloqueantes del TNF en artritis reumatoide y en otras indicaciones. Incluso en ausencia de tratamiento con bloqueantes del TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden encontrarse en un riesgo más elevado (de aproximadamente el doble) para el desarrollo de leucemia que la población general.

### **Tumores malignos distintos del linfoma**

En las porciones controladas de ensayos clínicos de Fase II y de Fase III de SIMPONI® con pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante, la incidencia de tumores malignos distintos del linfoma (excluido el cáncer de piel no melanoma) fue similar en los grupos tratados con SIMPONI® y de control.

En un ensayo clínico exploratorio que evaluó el uso de SIMPONI® en pacientes con asma persistente grave, se informaron más tumores malignos en pacientes tratados con SIMPONI® que en pacientes del grupo de control (ver REACCIONES ADVERSAS). Se desconoce la importancia de esta observación.

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

Se informaron casos de agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y de aparición de ICC con el uso de bloqueantes del TNF. No se ha estudiado SIMPONI® en pacientes con ICC. SIMPONI® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca. Si se decide administrar SIMPONI® a pacientes con insuficiencia cardíaca, estos deben ser controlados atentamente durante el tratamiento, y debe interrumpirse la administración de SIMPONI® si aparecen o se agravan los síntomas de insuficiencia cardíaca.

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A  
ALEJANDRA BOGZA  
D. INGENIERO TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 10.607

7449



### **Eventos neurológicos**

El uso de bloqueantes del TNF, incluido SIMPONI®, se ha asociado en raras oportunidades con la aparición o la reagudización de síntomas clínicos y/o evidencias radiográficas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple. En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o recientemente diagnosticados, deben evaluarse los riesgos y beneficios del tratamiento anti-TNF antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®.

### **Administración concurrente de SIMPONI® y anakinra**

En ensayos clínicos se observaron infecciones graves y neutropenia con el uso concurrente de anakinra y otro bloqueante del TNF, etanercept, sin ningún beneficio clínico adicional. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con este tratamiento combinado, también pueden presentarse toxicidades similares con la combinación de anakinra y otros bloqueantes del TNF. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de SIMPONI® y anakinra.

### **Administración concurrente de SIMPONI® y abatacept**

En estudios clínicos, la administración concurrente de bloqueantes del TNF y abatacept se asoció con un mayor riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves, en comparación con bloqueantes del TNF solos, sin beneficios clínicos adicionales. Debido a la naturaleza de los eventos adversos notados con la combinación de bloqueantes del TNF y el tratamiento con abatacept, no se recomienda la combinación de SIMPONI® y abatacept.

### **Transferencia de DMARD biológicos**

Cuando se transfiera al paciente de uno a otro agente biológico, debe continuarse el control de los pacientes para detectar posibles signos de infección.

### **Reacciones hematológicas**

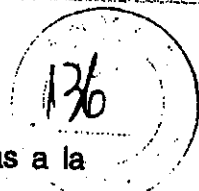
Se han presentado informes de pancitopenia, leucopenia, neutrocitopenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron bloqueantes del TNF, incluido SIMPONI®. Debe actuarse con precaución en pacientes tratados con SIMPONI® que tengan antecedentes actuales o pasados de citopenias importantes.

### **Vacunas**

Los pacientes tratados con SIMPONI® pueden recibir vacunas concurrentes, excepto vacunas atenuadas. No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación, el riesgo de infecciones o la transmisión de infecciones con la administración de vacunas atenuadas a pacientes que reciben SIMPONI®. Los pacientes con artritis psoriásica tratados con SIMPONI® en un

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLUGH S.A.  
ALEJANDRA AZURMENDI  
PROFESORA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.507



estudio de APs de Fase III tuvieron respuestas inmunitarias de linfocitos B efectivas a la vacuna antineumocócica de polisacáridos. Cantidades similares de pacientes con artritis psoriásica que recibieron SIMPONI® y que no recibieron SIMPONI® tuvieron como mínimo un aumento del doble en los títulos de los anticuerpos. Las proporciones de pacientes con respuesta a la vacuna antineumocócica fueron menores entre los pacientes tratados con SIMPONI® que entre los pacientes del grupo de control que recibieron MTX, en comparación con pacientes que no recibieron MTX. En general, los datos indican que SIMPONI® no suprime la respuesta inmunitaria humoral a esta vacuna.

**Reacciones alérgicas**

*Sensibilidad al látex*

El revestimiento de la aguja en la jeringa del autoinyector SmartJect está hecho de caucho natural seco con contenido de látex, y puede ocasionar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

**Poblaciones especiales**

*Uso en pacientes pediátricos*

No se han efectuado estudios específicos de SIMPONI® en pacientes pediátricos.

*Uso en pacientes geriátricos*

En estudios de Fase III con pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante, no se observaron diferencias generales en términos de eventos adversos, eventos adversos graves e infecciones graves en pacientes de 65 o más años de edad (N=155) que recibieron SIMPONI®, en comparación con pacientes más jóvenes. Debido a que hay una incidencia mayor de infecciones en la población geriátrica en general, debe actuarse con precaución cuando se trate a pacientes geriátricos.

*Insuficiencia renal y hepática*

No se han efectuado estudios específicos de SIMPONI® en pacientes con deterioro renal o hepático.

**Efectos en la capacidad de conducir y emplear máquinas:** No se han desarrollado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas.

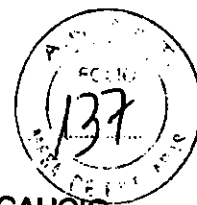
**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

No se han efectuado estudios de interacción.

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCIO  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.000

7449



**Uso concurrente de SIMPONI® con anakinra y abatacept**

No se recomienda la combinación de SIMPONI® y anakinra o abatacept (ver PRECAUCIONES).

**Vacunas atenuadas**

No deben aplicarse vacunas atenuadas concurrentemente con SIMPONI® (ver PRECAUCIONES).

**Metotrexato**

A pesar de que el uso concomitante de MTX produce concentraciones mínimas en equilibrio dinámico de SIMPONI® mayores en pacientes con AR, APs o espondilitis anquilosante, los datos no sugieren que sea necesario ajustar la dosis de SIMPONI® ni de MTX.

**EFFECTOS ADVERSOS:**

Se dispone de datos de seguridad provenientes de ensayos clínicos de Fase II y Fase III con 2578 pacientes tratados con SIMPONI®, entre los que se incluyen 1600 pacientes con AR, 394 con APs, 353 con espondilitis anquilosante, y 231 con asma persistente grave.

Las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) observadas en ensayos clínicos con SIMPONI® se resumen en el Tabla 1. Dentro de las clases de sistemas y aparatos orgánicos mencionados, se enumeran las reacciones medicamentosas según su frecuencia conforme a la siguiente convención: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); Muy raras ( $< 1/10.000$ ).

**Tabla 1**  
**Resumen de RAM observadas en estudios clínicos**

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección de las vías respiratorias superiores (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (como celulitis), infecciones víricas (como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales
Poco frecuentes:	Shock séptico, sepsis, tuberculosis, infección de las vías respiratorias inferiores (neumonía), infecciones oportunistas (infecciones fúngicas invasivas, infecciones bacterianas, micobacterianas atípicas y protozoicas), pielonefritis, absceso, artritis bacteriana, bursitis infecciosa
Raras:	Reactivación de la hepatitis B, histoplasmosis, coccidioido-

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFONSO CARRILLO  
CALLE 15, TORRE 3  
MATRICULA PROFESIONAL N° 40.601



	micosis, neumocitosis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Raras:	Linfoma
No conocidas:	Tumores malignos pediátricos*, leucemia*
Estudios	
Frecuentes:	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa
Poco frecuentes:	Reducción del recuento de neutrófilos
Trastornos de la sangre y de la linfa	
Comunes:	Anemia
Poco frecuentes:	Leucopenia, trombocitopenia
Raros:	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacciones alérgicas no graves, anticuerpos autoinmunes positivos
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareos, parestesia
Poco frecuentes:	Trastornos desmielinizantes
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardíaca congestiva (aparición o agravamiento)
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Estreñimiento
Trastornos dérmicos y subcutáneos	
Frecuentes:	Alopecia
Poco frecuentes:	Psoriasis: aparición, palmar/plantar y pustular
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Raros:	Pseudolupus
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la inyección	
Frecuentes:	Pirexia, reacción en el lugar de la inyección (eritema en el lugar de la inyección, urticaria, induración, dolor, hematoma, prurito, irritación, parestesia)
*Se observaron con otros bloqueantes del TNF, pero no se observaron en estudios clínicos con golimumab	

**Infecciones (ver PRECAUCIONES)**

La infección de las vías respiratorias superiores fue la reacción adversa informada con mayor frecuencia en estudios combinados de Fase III en pacientes con AR, APs y espondili-

Lic. ALEXANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SUNOVION-PLOUGH S.A.  
ALFONSO BARRAGAN  
INGENIERO TECNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



tis anquilosante hasta la Semana 16, que se presentó en el 7,2% de los pacientes tratados con SIMPONI® (incidencia por paciente-año: 0,26; IC del 95%: 0,22; 0,31) en comparación con el 5,8% de los pacientes del grupo de control (incidencia por paciente-año: 0,23; IC del 95%: 0,17; 0,31). La incidencia por paciente-año (intervalo de confianza del 95%, IC) de infecciones de las vías respiratorias superiores hasta el año 1 de seguimiento fue de 0,23 eventos (0,21; 0,25) para los pacientes tratados con SIMPONI®, y de 0,25 eventos (0,20; 0,31) para los pacientes del grupo de control.

En ensayos de Fase III controlados hasta la Semana 16 en pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante, se observaron infecciones en el 28,3% de los pacientes tratados con SIMPONI® (incidencia por paciente-año: 1,28; IC 95%: 1,18, 1,38) en comparación con el 24,7% de los pacientes del grupo de control (incidencia por paciente-año: 1,17; IC 95%: 1,02, 1,33). La incidencia por paciente-año (intervalo de confianza del 95%, IC) de infecciones hasta el año 1 de seguimiento fue de 1,32 eventos (1,27, 1,38) para los pacientes tratados con SIMPONI®, y de 1,31 eventos (1,18, 1,44) para los pacientes del grupo de control.

En ensayos de Fase III controlados hasta la Semana 16 en pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante, se observaron infecciones graves en el 1,4% de los pacientes tratados con SIMPONI® (incidencia por paciente-año: 0,06; IC del 95%: 0,04, 0,08) y del 1,3% de los pacientes del grupo de control (incidencia por paciente-año: 0,04; IC del 95%: 0,02; 0,08)<sup>73</sup>. Las infecciones graves observadas en pacientes tratados con SIMPONI® incluyeron sepsis, neumonía, celulitis, absceso y tuberculosis. La incidencia por paciente-año (IC del 95%) de infecciones graves hasta el año 1 de seguimiento fue de 0,05 eventos (0,04, 0,06) para los pacientes tratados con SIMPONI® y de 0,06 eventos (0,04, 0,09) para los pacientes del grupo de control.

### Tumores malignos (ver PRECAUCIONES)

#### Linfoma

La incidencia de linfoma en pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante tratados con SIMPONI® durante las porciones controladas de ensayos clínicos de fase II y III fue más elevada que la esperada en la población general.

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHEPENS PLOUGH S.A.  
ALFONSO J. FOCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601

7449



### ***Tumores malignos distintos del linfoma***

En las porciones controladas de ensayos clínicos de Fase II y de Fase III de SIMPONI®, en pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante, la incidencia de tumores malignos distintos del linfoma (excluido el cáncer de piel no melanoma) fue similar en los grupos tratados con SIMPONI® y de control.

En un ensayo clínico exploratorio en el que participaron pacientes con asma persistente grave, más pacientes tratados con SIMPONI® informaron tumores malignos en comparación con los pacientes de control. No se conoce la importancia de esta observación en la población de asmáticos.


Se desconoce la posible función del tratamiento con bloqueantes del TNF en el desarrollo de tumores malignos.

### **Elevaciones de las enzimas hepáticas**

En ensayos clínicos controlados de Fase III hasta la Semana 16, se presentaron elevaciones leves de la ALT (>1 y <3 x VSN) en proporciones similares de pacientes tratados con SIMPONI® y del grupo de control en los estudios de AR y APs (22,1% a 27,4% de los pacientes); en el estudio de espondilitis anquilosante, más pacientes tratados con SIMPONI® (25,6%) que pacientes del grupo de control (3,9%) presentaron elevaciones leves de la ALT. Durante el año 1 de seguimiento, la incidencia de elevaciones leves de ALT fue similar en pacientes tratados con SIMPONI® y en los pacientes de control de los estudios de AR y de APs. En el estudio de espondilitis anquilosante, la incidencia de elevaciones leves de la ALT fue más alta en pacientes tratados con SIMPONI® que en los pacientes del grupo de control.

En los estudios de AR y espondilitis anquilosante hasta la semana 16, las elevaciones de la ALT  $\geq 5$  x ULN fueron poco frecuentes y se observaron en más pacientes tratados con SIMPONI® (0,4% al 0,9%) que en pacientes del grupo de control (0,0%). Esta tendencia no se observó en la población de APs. **A lo largo del año 1 de seguimiento, la incidencia de elevaciones de la ALT  $\geq 5$  x VSN fue similar en los pacientes tratados con SIMPONI® y**

  
Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. PLACENCIA  
DIRECTOR GENERAL  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 10.601

7449



en los pacientes del grupo de control dentro de los estudios de AR, APs y espondilitis anquilosante de Fase III. La mayoría de estas elevaciones fueron asintomáticas.

### **Reacciones en el lugar de la inyección**

En ensayos controlados de Fase III hasta la Semana 16 de pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante, el 5,8% de los pacientes tratados con SIMPONI® tuvieron reacciones en el lugar de la inyección, en comparación con el 2,2% de los pacientes del grupo de control. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves y moderadas, y la manifestación más frecuente fue el eritema en el lugar de la inyección.

En ensayos controlados de fase II y III en pacientes con AR, APs, espondilitis anquilosante y asma persistente grave, ningún paciente tratado con SIMPONI® presentó reacciones anafilácticas.

### **Anticuerpos antinucleares (ANA)/anticuerpos anti ADN bicatenario (dsDNA)**

El uso de bloqueantes del TNF se ha asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes y, raramente, con el desarrollo de pseudolupus.

En ensayos de Fase III con pacientes con AR, APs y espondilitis anquilosante al año 1 de seguimiento, el 4,0% de los pacientes tratados con SIMPONI® y el 2,6% de los pacientes del grupo de control fueron nuevos diagnósticos de ANA positivos (con títulos de 1:160 o mayores) en comparación con el nivel inicial. La frecuencia de anticuerpos anti-dsDNA en el año 1 de seguimiento en pacientes negativos a anti-dsDNA en el nivel inicial fue poco común.

### **USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:**

#### ***Embarazo***

No existen datos adecuados sobre el uso de SIMPONI® en mujeres embarazadas. Los estudios en monos no indican efectos perjudiciales directos o indirectos en relación con el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA). No se recomienda el uso de SIMPONI® en mujeres embarazadas; sólo debe administrarse SIMPONI® a mujeres embarazadas si es claramente necesario. Se

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO B. ESCOBAR  
Buenos Aires  
Argentina



7449



debe recomendar a las mujeres en edad de procrear que no queden embarazadas durante el tratamiento con SIMPONI®.

**Lactancia**

Se desconoce si golimumab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Debido a que las inmunoglobulinas se excretan en la leche humana, debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con SIMPONI® durante la lactancia.

**SOBREDOSIS:**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

En un estudio clínico se administraron dosis únicas intravenosas de hasta 10 mg/kg, sin toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda que se controle al paciente para detectar signos y síntomas de efectos adversos, y que se instaure de inmediato el tratamiento sintomático adecuado.

**PRESENTACIÓN:**

SIMPONI® 50 mg de solución inyectable en jeringa prellenada, envases de 1 ó 3 jeringa(s) prellenada(s). Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

SIMPONI® 50 mg de solución inyectable en autoinyector SmartJect, envases de 1 ó 3 autoinyector(es). Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

SIMPONI® 100 mg de solución inyectable en jeringa prellenada, envases de 1 ó 3 jeringa(s) prellenada(s). Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

SIMPONI® 100 mg de solución inyectable en autoinyector SmartJect, envases de 1 ó 3 autoinyector(es). Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

Conservar en la heladera (2°C – 8°C). No congelar. No agitar. Mantener el autoinyector SmartJect/la jeringa prellenada en la caja original para protegerlos de la luz.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

TECNOLOGIA S.A.  
CAROLINA SANCHEZ  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.  
Importado por SCHERING-PLOUGH, S.A.  
Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires, Argentina.  
Representante de SCHERING-PLOUGH CORPORATION, EE.UU.  
Elaborado por Baxter Pharmaceutical Solutions  
927 S Curry Pike  
Bloomington, IN 47403 EE.UU.

7 4 4 9

® Marca Registrada (12/09)

Versión: LRN: O-900259-SMP-SOI-P-PV/PB.5 - 14/12/2009

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI  
ASUNTOS REGULATORIOS  
APODERADA

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 10.601

7449



**PROYECTO DE RÓTULO**

**SIMPONIO**  
**Golimumab**  
**50 mg/0,5 ml**  
**Autoinyector SmartJect**  
**Solución Inyectable**  
**(Para administración por vía subcutánea)**

Industria Estadounidense

Venta Bajo Receta

**FORMULA:**

Cada Autoinyector SmartJect con una dosis de 50 mg contiene:

GOLIMUMAB.....	50,00 mg
Sorbitol.....	20,50 mg
L-Histidina.....	0,44 mg
Polsorbato 80.....	0,075 mg
Agua para inyección csp.....	0,50 ml

Estéril

Un solo uso  
Conservar a una temperatura entre 2°C y 8 °C (En heladera)  
Protegido de la luz  
No agitar- No congelar

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

Contenido: 1 Autoinyector SmartJect

Lote N°:.....

Vencimiento:.....

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

Director Técnico: Alfredo Boccardo, Farmacéutico.  
Schering-Plough S.A.  
Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires.  
Representante de SCHERING-PLOUGH CORPORATION, EE.UU.

Elaborado por Baxter Pharmaceutical Solutions  
927 S Curry Pike  
Bloomington, IN 47403 EE.UU.

NOTA: Este mismo rótulo será utilizado para la presentación conteniendo 3 autoinyectores.

7 4 4 9



**PROYECTO DE RÓTULO**

**SIMPONI®  
Golimumab  
100 mg/1,0 ml  
Autoinyector SmartJect  
Solución inyectable  
(Para administración por vía subcutánea)**

Industria Estadounidense

Venta Bajo Receta

**FORMULA:**

Cada Autoinyector SmartJect con una dosis de 100 mg contiene:  
GOLIMUMAB.....100,00 mg  
Sorbitol.....41,00 mg  
L-Histidina.....0,87 mg  
Polisorbato 80.....0,15 mg  
Agua para inyección csp.....1,00 ml

Estéril

Un solo uso

Conservar a una temperatura entre 2°C y 8 °C (En heladera)  
Protegido de la luz  
No agitar- No congelar

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

Contenido: 1 Autoinyector SmartJect

Lote N°:.....

Vencimiento:.....

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

Director Técnico: Alfredo Boccardo, Farmacéutico.  
Schering-Plough S.A.

Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires.  
Representante de SCHERING-PLOUGH CORPORATION, EE.UU.

Elaborado por Baxter Pharmaceutical Solutions  
927 S Curry Pike  
Bloomington, IN 47403 EE.UU.

NOTA: Este mismo rótulo será utilizado para la presentación conteniendo 3 autoinyectores.

7449



**PROYECTO DE RÓTULO**

**SIMPONI®  
Golimumab  
50 mg/0,5 ml  
Jeringa prellenada  
Solución inyectable  
(Para administración por vía subcutánea)**

Industria Estadounidense

Venta Bajo Receta

**FORMULA:**

Cada Jeringa prellenada con una dosis de 50 mg contiene:

GOLIMUMAB.....50,00 mg  
Sorbitol.....20,50 mg  
L-Histidina.....0,44 mg  
Polisorbato 80.....0,075 mg  
Agua para inyección csp.....0,50 ml

Estéril

Un solo uso

Conservar a una temperatura entre 2°C y 8 °C (En heladera)  
Protegido de la luz  
No agitar- No congelar

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

Contenido: 1 Jeringa prellenada

Lote N°:.....

Vencimiento:.....

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

Director Técnico: Alfredo Boccardo, Farmacéutico.

Schering-Plough S.A.

Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires.

Representante de SCHERING-PLOUGH CORPORATION, EE.UU.

Elaborado por Baxter Pharmaceutical Solutions  
927 S Curry Pike

Bloomington, IN 47403 EE.UU.

NOTA: Este mismo rótulo será utilizado para la presentación conteniendo 3 Jeringa prellenadas.



**PROYECTO DE RÓTULO**

**SIMPONI®  
Golimumab  
100 mg/1,0 ml  
Jeringa prellenada  
Solución inyectable  
(Para administración por vía subcutánea)**

Industria Estadounidense

Venta Bajo Receta

**FORMULA:**

Cada Jeringa prellenada con una dosis de 100 mg contiene:

GOLIMUMAB.....	100,00 mg
Sorbitol.....	41,00 mg
L-Histidina.....	0,87 mg
Polisorbato 80.....	0,15 mg
Agua para inyección csp.....	1,00 ml

Estéril

Un solo uso

Conservar a una temperatura entre 2°C y 8 °C (En heladera)  
Protegido de la luz  
No agitar- No congelar

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

Contenido: 1 Jeringa prellenada

Lote N°:.....

Vencimiento:.....

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

Director Técnico: Alfredo Boccardo, Farmacéutico.  
Schering-Plough S.A.

Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires.  
Representante de SCHERING-PLOUGH CORPORATION, EE.UU.

Elaborado por Baxter Pharmaceutical Solutions  
927 S Curry Pike  
Bloomington, IN 47403 EE.UU.

NOTA: Este mismo rótulo será utilizado para la presentación conteniendo 3 Jeringa prellenadas.