



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **5544**

BUENOS AIRES, 18 SEP 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011457-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SIMPONI / GOLIMUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 50 mg - 100 mg, aprobada por Certificado Nº 55.910.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

KA
CB
D



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5544

Que a fojas 211 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SIMPONI / GOLIMUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 50 mg - 100 mg, aprobada por Certificado N° 55.910 y Disposición N° 7449/10, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 24 a 80.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7449/10 los prospectos autorizados por las fojas 24 a 42, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

5544

DISPOSICIÓN Nº

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.910 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

RA

CZ

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-011457-12-4

DISPOSICIÓN Nº

js

js

5544


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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**5544**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.910 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto Inscrito en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SIMPONI / GOLIMUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 50 mg – 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7449/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-022455-09-5.-

CS

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6681/11.-	Prospectos de fs. 24 a 80, corresponde desglosar de fs. 24 a 42.-

RA
CS
M

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de
Autorización N° 55.910 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días **18 SEP 2012**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-011457-12-4

DISPOSICIÓN N°

5544

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

AA

js

5574

ORIGINAL



PROSPECTO

SIMPONI®

GOLIMUMAB

Solución inyectable

(Para administración por vía subcutánea)

Industria Estadounidense

Venta Bajo Receta

Jeringa Prellenada/Autoinyector SmartJect

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

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:

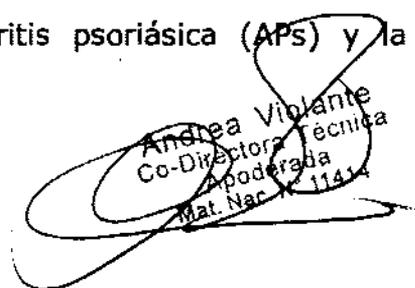
GOLIMUMAB	100,00 mg
Sorbitol	41,00 mg
L-Histidina	0,87 mg
Polisorbato 80	0,15 mg
Agua para inyección csp	1,00 mL

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

RVA

9


 Andrea Viplante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

anquilosante (EA), y es un importante mediador de la inflamación articular y del daño estructural que caracterizan a estas enfermedades.

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

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.
- Inhibir la progresión del daño estructural

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; y para inhibición de la progresión del daño estructural. También se ha demostrado que SIMPONI[®] mejora el funcionamiento físico y la calidad de vida relacionada con la salud.

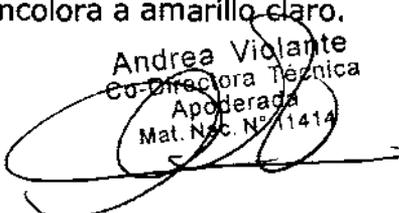
Espondilitis anquilosante (EA):

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.

DESCRIPCIÓN

RA
Ch
Golimumab es un anticuerpo humano monoclonal IgG1k producido por una línea celular de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante. Cada jeringa prellena-da/autoinyector SmartJect descartable de 0,5 ml contiene 50 mg de golimumab. La solución es transparente a levemente opalescente, incolora a amarillo claro.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º. N° 11414



ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Propiedades farmacodinámicas:

Clasificación ATC: Inhibidor de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α): L04AB06

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 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, metaloproteínasa 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 α 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 péptido 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

Andrea Volante
Co-Directora Técnica
Acreditada
Mat. Nac. N. 11414



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. Los valores de la mediana de la vida media terminal se estimaron en 12 ± 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 $0,6 \mu\text{g/ml}$ en pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX, de aproximadamente $0,5 \mu\text{g/ml}$ en pacientes con APs, y de aproximadamente $0,6 \mu\text{g/ml}$ 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.

Andrea Viojante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



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

POSOLOGÍA Y MODO DE 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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



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. 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

Andrés Violante
Co-Director Técnico
Apoderado
Mat. N.º. N° 11414

5574

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.

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, incluyendo SIMPONI®, 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 pacientes deben realizarse un análisis para infección por el virus de la Hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con inmunosupresores, incluido SIMPONI®. Para pacientes que den positivo al antígeno de superficie de la hepatitis B, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores crónicos de hepatitis B deben ser adecuadamente evaluados y controlados antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®:

DR 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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apostada
Mat. N.º 12474



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.

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 post-comercialización, 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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

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, incluyendo SIMPONI®. 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.

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 y trastornos desmielinizantes periféricos, incluyendo síndrome de Guillain-Barré.

Se deberá tener precaución al prescribir el uso de bloqueantes del TNF, incluyendo SIMPONI®, en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central y periférico. Se debe considerar la discontinuación de SIMPONI® si se desarrollan estos trastornos.

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

Andrea Kiolante

Co-Directora Técnica

Apostada

Mat. Nac. N° 11414

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.

Administración concomitante con otras terapias biológicas

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

No se recomienda la combinación de SIMPONI® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas condiciones que REMICADE®, incluyendo anakinra 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, ya que la superposición de actividad biológica puede aumentar aún más el riesgo 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 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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Naz. N° 11411

ORIGINAL



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.

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia post-comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad serias (incluida reacción anafiláctica) tras la administración de SIMPONI®. Algunas de estas reacciones se observaron luego de la primera administración de SIMPONI®. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, la administración de SIMPONI® debe ser discontinuada inmediatamente y se debe instituir la terapia apropiada.

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.

Uso concurrente de SIMPONI® con anakinra y abatacept

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

Vacunas atenuadas

ROR
CS

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



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

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.

REACCIONES ADVERSAS:

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 ($\geq 1/100, < 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10.000$).

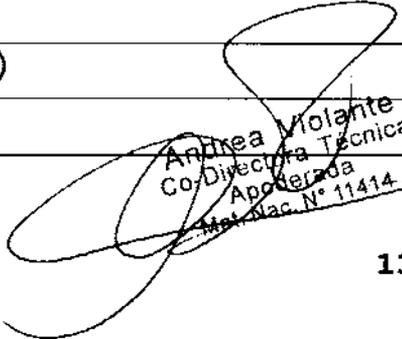
Tabla 1

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, , infección de las vías respira-

Andrea Viojante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. No. 11414

	torias inferiores (neumonía), infecciones oportunistas (infecciones fúngicas invasivas, infecciones bacterianas, micobacterianas atípicas y protozoicas), absceso, artritis bacteriana
Raras:	Reactivación de la hepatitis B, histoplasmosis, coccidioidomicosis, neumocitosis, tuberculosis, pielonefritis, bursitis infecciosa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Raras:	Linfoma, leucemia.
No conocidas:	Tumores malignos pediátricos*
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
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy Frecuentes	Anticuerpos autoinmunes positivos
Frecuentes:	Reacciones alérgicas no graves,
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareos, parestesia
Poco frecuentes:	Trastornos desmielinizantes (centrales y periféricos)
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardíaca congestiva (aparición o agravamiento)
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipertensión
Rara:	Vasculitis (sistémica)
Trastornos gastrointestinales	


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. N.º 11414



Frecuentes:	Estreñimiento
Trastornos dérmicos y subcutáneos	
Frecuentes:	Alopecia
Poco frecuentes:	Psoriasis: aparición, palmar/plantar y pustular, vasculitis (cutánea)
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	

Experiencia post-marketing

Las frecuencias a continuación reflejan las tasas de reportes de reacciones adversas a los medicamentos en todo el mundo a partir de la experiencia post-comercialización con SIMPONI® y no se pueden hacer estimaciones precisas de la incidencia debido a la notificación voluntaria de una población de tamaño incierto.

Estas reacciones adversas se clasifican por frecuencia utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Clase de sistema de órgano	Reacción adversa a la droga	Frecuencia
Desordenes del sistema inmune	Reacciones de Hipersensibilidad Sistémica Serias (incluyendo reacción anafiláctica)	Rara
Desordenes de la Piel y Tejidos Subcutáneos	Exfoliación de la piel	Rara

RA
CV

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11474



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 espondilitis 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). En las partes controladas y no controladas de estudios clínicos con un seguimiento de 2.5 años, la incidencia por paciente-año de infecciones de las vías respiratorias superiores fue de 0,17 eventos; 95% IC: 0.16, 0.19, para los pacientes tratados con SIMPONI®.

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). En las partes controladas y no controladas de estudios clínicos con un seguimiento de 2.5 años, la incidencia por paciente-año de infecciones fue de 1,00 eventos; 95% CI: 0.93, 1.02 para los pacientes tratados con SIMPONI®.

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® y del 1,3% de los pacientes del grupo de control. La incidencia de infecciones graves por paciente-año de seguimiento fue de 0,07 eventos; 95% CI: 0.05, 0.11 para el grupo tratado con 100 mg de SIMPONI®, 0,03 eventos; 95% CI: 0.01, 0.07 para el grupo tratado con 50 mg de SIMPONI® y de 0.04; 95% CI: 0.02, 0.08 para el grupo placebo. Las infecciones graves observadas en pacientes tratados con SIMPONI® incluyeron sepsis, neumonía, celulitis, absceso, infecciones oportunistas y tuberculosis.

En las partes controladas y no controladas de los estudios de Fase II y Fase III para AR, APs y EA con seguimiento medio de 2.4 años, se observó una mayor incidencia de infecciones serias, incluyendo infecciones oportunistas y TB en el grupo de tratamiento con 100 mg de SIMPONI® comparado con el grupo recibiendo 50 mg de SIMPONI®. La incidencia por paciente-año de todas las infecciones serias fue de 0.05; 95% CI: 0.04, 0.06, en pacientes recibiendo 100 mg de SIMPONI® y 0.03; 95% CI: 0.02, 0.04, en

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
ApoDERADA
Mat. Nac. N° 11414

pacientes recibiendo 50 mg de SIMPONI®. Estos resultados pueden ser confundidos por el diseño de los estudios de Fase III y la diferente duración del seguimiento en todos los grupos.

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 y con aproximadamente 3 años de seguimiento fue más elevada que la esperada en la población general. En las partes controladas y no controladas de estos estudios a través de un seguimiento medio de 3.1 años, se observó una mayor incidencia de linfoma en el grupo de tratamiento con 100 mg de SIMPONI® comparado con el grupo recibiendo 50 mg de SIMPONI®. Estos resultados pueden ser confundidos por el número pequeños de eventos, el diseño del estudio de Fase III, y la duración diferente de seguimiento de todos los grupos. La mayoría de los linfomas ocurridos en el Estudio 2 en AR, que enroló a pacientes previamente expuestos a agentes anti-TNF, siendo su enfermedad de mayor duración y más refractaria.

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 y con aproximadamente 3 años de seguimiento 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.

Trastornos desmielinizantes (ver PRECAUCIONES)

En las partes controladas y no controladas de los estudios de Fase II para AR y Fase III para AR, APs y EA con un seguimiento medio de 2.6 años, una mayor incidencia de desmielinización fue observada en pacientes recibiendo 100 mg de SIMPONI® comparado con pacientes recibiendo 50 mg de SIMPONI®. Estos resultados pueden ser confundidos

Andrea Violante

Co-Directora Técnica

Aprobada

Mat. Nac. N° 11414

por el pequeño número de eventos, diseño del estudio de Fase III, y la diferente duración del seguimiento de todos los grupos de tratamiento.

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 aproximadamente 3 años 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 ≥ 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 de 3 años de seguimiento, la incidencia de elevaciones de la ALT ≥ 5 x VSN fue similar en los pacientes tratados con SIMPONI® y 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.

Andrea Violante

Co-Directora Técnica

Aptoderade

Mat. Nac. N° 13414

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.

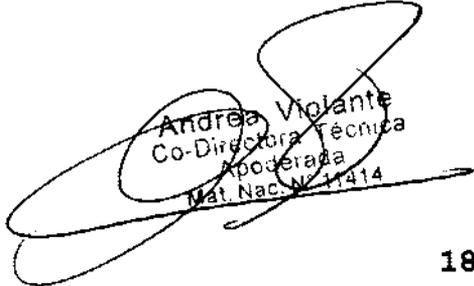
USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

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. No se recomienda el uso de SIMPONI® en mujeres embarazadas; sólo debe administrarse SIMPONI® a mujeres embarazadas si es claramente necesario. Se debe recomendar a las mujeres en edad de procrear que no queden embarazadas durante el tratamiento con SIMPONI®.

Se conoce que los anticuerpos IgG atraviesan la placenta durante el embarazo y han sido detectados en el suero de los recién nacidos de pacientes tratadas con esos anticuerpos. SIMPONI® atraviesa la placenta. Después del tratamiento con otro anticuerpo monoclonal anti-TNF durante el embarazo, se han detectado anticuerpos sericos en el infante hasta por 6 meses luego del nacimiento. Consecuentemente, estos infantes pueden tener un riesgo incrementado de infecciones. Debido a que SIMPONI® es un anticuerpo IgG, los recién nacidos de pacientes tratados con SIMPONI® pueden tener un riesgo incrementado de infecciones, y no se recomienda la administración de vacunas vivas en estos niños durante los 6 meses contados a partir de la última inyección de SIMPONI® de la madre durante el embarazo (ver PRECAUCIONES, Vacunas) **Lactancia**

Se desconoce si golimumab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistemáticamente 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.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 1414

**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 o 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, envase de 1 o 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 o 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, envase de 1 o 3 autoinyector(es). Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

ALMACENAMIENTO

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° 55.910

Director Técnico: Miguel A. Larroca

Elaborado en Baxter Pharmaceutical Solutions, 927 S Curry Pike, Bloomington, IN 47403, EEUU

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

® Marca Registrada

Fecha última revisión:.....

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aptorada
Mat. Mec. N° 11.14