



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

DISPOSICIÓN N° 7207

BUENOS AIRES, 08 SEP 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-010339-14-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. solicita la autorización de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SIMPONI/ GOLIMUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 50 y 100 mg, autorizado por el Certificado N° 55.910.

Que lo presentado se encuentra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

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

Que a foja 367 y 368 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

PCR



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

DISPOSICIÓN N° 7207

Que actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. los nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SIMPONI/ GOLIMUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 50 y 100 mg, autorizada por el Certificado N° 55.910, cuyos textos obran a fojas: 212 a 245, 246 a 279 y 280 a 313; desglosándose las fojas 212 a 245.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante N° 7449/10 los prospectos autorizados por las fojas aprobadas en el artículo 1º.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.910 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTICULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición

ner




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

DISPOSICIÓN N° 7207

conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-010339-14-4

DISPOSICIÓN N° 7207
rel



Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 7207, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 55.910 y de acuerdo a lo solicitado por la JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran al pie del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: SIMPONI/ GOLIMUMAB.

Forma farmacéutica: JERINGA PRELENADA.

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

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

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|----------------------------------|---|
| PROSPECTOS | Anexo de Disposición N° 6721/13. | De fojas 212 a 245, 246 a 279 y 280 a 313; desglosándose las fojas 212 a 245. |

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., Titular del Certificado de



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


Autorización N° 55.910 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes
0 8 SEP 2015
de.....

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-010339-14-4

DISPOSICION N°

7207

Cl. Red


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

7207

08 SEP 2015



Proyecto de 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 | 50,000 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 |

DESCRIPCIÓN

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

ACCION TERAPEUTICA

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de alta afinidad con las formas solubles 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.

MS

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



7207

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

INDICACIONES

Artritis reumatoide (AR):

SIMPONI[®], en combinación con metotrexato (MTX), está indicado en:

- el tratamiento de la artritis reumatoide activa, de moderada a grave, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluido MTX, no ha sido adecuada.
- el tratamiento de la artritis reumatoide activa, grave y progresiva, en pacientes adultos no tratados con anterioridad con MTX.

SIMPONI[®], en combinación con MTX, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido por Rayos-X y mejorar la función física.

Artritis Psoriásica (APs):

SIMPONI[®], solo o en combinación con MTX, está indicado en el tratamiento de artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con FAMEs no ha sido adecuada.

SIMPONI[®] ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por Rayos X en pacientes con subtipos de enfermedad poliarticular simétrica (ver propiedades farmacodinámicas) y mejorar la función física.

Espondilitis anquilosante (EA):

SIMPONI[®] está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Colitis Ulcerosa (CU)

SIMPONI[®] está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticoides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF- α a sus receptores.

Efectos farmacodinámicos

M

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

Se ha demostrado que la unión de golimumab al TNF humano neutraliza la expresión inducida por el TNF- α de la molécula de adhesión selectina E, la molécula de adhesión endotelial 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM)-1 de las células endoteliales humanas. *In vitro*, golimumab también inhibe la secreción inducida por TNF de las interleucinas 6 y 8 (IL-6, IL-8) y del factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) por parte de las células endoteliales humanas.

Se ha observado una mejoría de la concentración de la proteína C reactiva (PCR) en comparación con los grupos placebo, y el tratamiento con SIMPONI[®] dio lugar a una reducción importante de la concentración sérica de IL-6, ICAM-1, matriz metaloproteinasa 3 (MMP) -3 y factor de crecimiento endotelial (VEGF) con respecto a los valores basales en comparación con el tratamiento de control. También se produjo una disminución del TNF- α en los pacientes con AR y EA y de la IL-8 en los pacientes con APs. Estos cambios se observaron en la primera evaluación (semana 4), tras la dosis inicial de SIMPONI[®] y por lo general se mantuvieron hasta la semana 24.

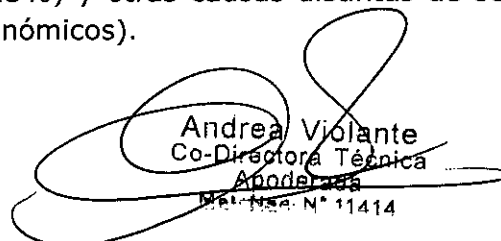
Eficacia clínica

Artritis reumatoide

Se demostró la eficacia de SIMPONI[®] en tres ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, con más de 1500 pacientes de edad igual o superior a 18 años que presentaban AR activa de moderada a grave, diagnosticada según los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) como mínimo tres meses antes de la selección. Los pacientes presentaban dolor en al menos cuatro articulaciones y tumefacción en al menos cuatro articulaciones. Se administró SIMPONI[®] o placebo, por vía subcutánea cada cuatro semanas.

En el ensayo GO-FORWARD se evaluaron 444 pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX en dosis estables de al menos 15 mg por semana, que no habían recibido con anterioridad antagonistas del TNF. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo más MTX, SIMPONI[®] 50 mg más MTX, SIMPONI[®] 100 mg más MTX o SIMPONI[®] 100 mg más placebo. Los pacientes tratados con placebo más MTX fueron cambiados a SIMPONI[®] 50 mg más MTX después de la semana 24. En la semana 52, todos los pacientes entraron a formar parte de un estudio abierto de extensión a largo plazo.

En el ensayo GO-AFTER se evaluaron 445 pacientes previamente tratados con uno o más de los antagonistas del TNF adalimumab, etanercept o infliximab. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo, SIMPONI[®] 50 mg o SIMPONI[®] 100 mg. Durante el ensayo se permitió a los pacientes mantener el tratamiento concomitante con FAMEs como MTX, sulfasalazina (SSZ) o hidroxicloroquina (HCQ). Las razones aducidas para la suspensión del tratamiento previo con antagonistas del TNF fueron la falta de eficacia (58%), la intolerancia (13%) y otras causas distintas de seguridad y eficacia (29%; en su mayoría motivos económicos).



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apodeltas
M.A. N.º 11414

1207



En el ensayo GO-BEFORE se evaluaron 637 pacientes con AR activa que no habían recibido con anteriormente MTX ni antagonistas del TNF. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo mas MTX, SIMPONI® 50 mg mas MTX, SIMPONI® 100 mg más MTX o SIMPONI® 100 mg más placebo. En la semana 52, los pacientes entraron a formar parte de un estudio abierto de extensión a largo plazo en el que los pacientes que recibieron placebo más MTX que tenían al menos una articulación inflamada o dolorida fueron cambiados a SIMPONI® 50 mg más MTX.

En el GO-FORWARD, las variables (co-)principales de eficacia fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ACR 20 en la semana 14 y la mejoría en el cuestionario de evaluación de la salud (HAQ) en la semana 24 respecto al estado basal. En el ensayo GO-AFTER, la variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ACR 20 en la semana 14. En el ensayo GO-BEFORE, las variables co-principales de eficacia fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ACR 50 en la semana 24 y el cambio respecto al estado basal en la escala van der Heijde Sharp (VDH-S) modificada en la semana 52. Además de las variables principales de eficacia, se llevaron a cabo otras evaluaciones del efecto del tratamiento con SIMPONI® sobre los signos y síntomas de la artritis, la función física y la calidad de vida relacionada con la salud.

En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en términos de eficacia entre las pautas posológicas de SIMPONI® 50 mg y SIMPONI® 100 mg administrados de forma concomitante con MTX, hasta la semana 104 en el ensayo GO-FORWARD y en el GO-BEFORE y hasta la semana 24 en el ensayo GO-AFTER. En cada uno de los estudios de AR, por diseño del estudio, los pacientes en la extensión a largo plazo pudieron cambiar entre las dosis de SIMPONI® 50 mg y SIMPONI® 100 mg según el criterio del médico del estudio.

Signos y síntomas

En la tabla 1 se recogen los principales resultados ACR con la dosis de SIMPONI® 50 mg a las semanas 14, 24 y 52 en los ensayos GO-BEFORE, GO-AFTER y GO-FORWARD que se describen a continuación. La respuesta se observó en la primera evaluación (semana 4) tras la dosis inicial de SIMPONI®.

En el ensayo GO-FORWARD, entre los 89 pacientes tratados al azar con la dosis de SIMPONI® 50 mg mas MTX, 48 siguieron con el tratamiento hasta la semana 104. Entre ellos, 40, 33 y 24 pacientes tuvieron una respuesta ACR de 20/50/70, respectivamente, en la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con SIMPONI®, se observaron tasas similares de respuesta ACR de 20/50/70 desde la semana 104 hasta la semana 256.

En el ensayo GO-AFTER, el porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta ACR 20 fue mayor en el grupo tratado con SIMPONI® que en el que recibió placebo, con independencia del motivo aducido para la suspensión de uno o más tratamientos previos con antagonistas del TNF.

MB

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aptorada
Médica: N° 11414



7207

Tabla 1
Principales resultados de eficacia de la fase controlada de los ensayos
GO-FORWARD, GO-AFTER y GO-BEFORE

| | GO-FORWARD AR activa a pesar del MTX | | GO-AFTER AR activa, tratamiento previo con uno o más antagonistas del TNF | | GO-BEFORE AR activa, no tratados previamente con MTX | |
|--|---|---------------------|--|---------------|---|---------------------|
| | Placebo + MTX | SIMPONI 50 mg + MTX | Placebo | SIMPONI 50 mg | Placebo + MTX | SIMPONI 50 mg + MTX |
| n ^a | 133 | 89 | 150 | 147 | 160 | 159 |
| % de pacientes respondedores | | | | | | |
| ACR 20 | | | | | | |
| Semana 14 | 33% | 55%* | 18% | 35%* | NA | NA |
| Semana 24 | 28% | 60%* | 16% | 31% p = 0,002 | 49% | 62% |
| Semana 52 | NA | NA | NA | NA | 52% | 60% |
| ACR 50 | | | | | | |
| Semana 14 | 10% | 35%* | 7% | 15% p = 0,021 | NA | NA |
| Semana 24 | 14% | 37%* | 4% | 16%* | 29% | 40% |
| Semana 52 | NA | NA | NA | NA | 36% | 42% |
| ACR 70 | | | | | | |
| Semana 14 | 4% | 14% p = 0,008 | 2% | 10% p = 0,005 | NA | NA |
| Semana 24 | 5% | 20%* | 2% | 9% p = 0,009 | 16% | 24% |
| Semana 52 | NA | NA | NA | NA | 22% | 28% |
| ^a n indica los pacientes aleatorizados, el número real de pacientes evaluables para cada variable de valoración varía en cada punto cronológico. * p ≤ 0,001 NA: no aplicable | | | | | | |

En el ensayo GO-BEFORE, el análisis primario en pacientes con artritis reumatoide grave a moderada (grupos combinados de SIMPONI® 50 mg y 100 mg más MTX frente a MTX solo para la ACR 50) no fue estadísticamente significativo en la semana 24 (p = 0,053). En la población total en la semana 52, el porcentaje de pacientes del grupo de

MB

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. No. 12114

7207



SIMPONI® 50 mg más MTX que alcanzaron una respuesta ACR fue generalmente más alto, pero no significativamente diferente en comparación con MTX solo (ver tabla 1). Se realizaron análisis adicionales en subgrupos representativos de la población indicada de pacientes con AR severa, activa y progresiva. Se demostró en general un mayor efecto de SIMPONI® 50 mg más MTX frente a MTX solo en la población indicada en comparación con la población total.

En los ensayos GO-FORWARD y GO-AFTER se observaron respuestas clínica y estadísticamente significativas en la Escala de Actividad de la Enfermedad (DAS 28) en todas las evaluaciones programadas especificados en semanas 14 y 24 ($p \leq 0,001$). Entre los pacientes que permanecieron en el tratamiento de SIMPONI® al que fueron asignados al azar el inicio del estudio, las respuestas DAS 28 se mantuvieron hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en el tratamiento con SIMPONI®, las respuestas DAS 28 fueron similares desde la semana 104 hasta la semana 256.

En el ensayo GO-BEFORE, se midió la respuesta clínica significativa, definida como el mantenimiento de una respuesta ACR 70 durante un periodo de 6 meses. En la semana 52, el 15% de los pacientes tratados con SIMPONI® 50 mg más MTX consiguieron una respuesta clínica significativa en comparación con el 7% de los pacientes del grupo de placebo más MTX ($p = 0,018$). Entre los 159 pacientes tratados al azar con SIMPONI® 50 mg mas MTX, 96 de ellos continuaron el tratamiento hasta la semana 104. Entre ellos, 85, 66 y 53 pacientes presentaron una respuesta ACR 20/50/70, respectivamente, en la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con SIMPONI®, se observaron tasas similares de respuesta ACR 20/50/70 desde la semana 104 hasta la semana 256.

Respuesta radiográfica

En el ensayo GO-BEFORE se utilizó el cambio respecto al estado basal en la escala vdH-S, una escala compuesta de los daños estructurales, que radiográficamente mide el número y tamaño de las erosiones articulares y el grado de estrechamiento del espacio articular en manos, muñecas y pies, para evaluar el grado de daño estructural. En la tabla 2 se presentan los resultados para la dosis de SIMPONI® 50 mg en la semana 52.

El número de pacientes sin nuevas erosiones o con un cambio en la puntuación total vdH-S ≤ 0 respecto al estado basal fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con SIMPONI® que en el grupo control ($p = 0,003$). Los efectos radiográficos observados en la semana 52 se mantuvieron hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con SIMPONI®, los efectos radiográficos fueron similares desde la semana 104 hasta la semana 256.

MB

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
ApoDERADA
Méd. N.º. N.º. 1414

7207

Tabla 2

Media (DS) radiográfica de cambios en la puntuación total de vdH-S respecto al estado basal en la semana 52 en la población total del ensayo GO-BEFORE

| | Placebo + MTX | SIMPONI® 50 mg + MTX |
|--|---------------|----------------------|
| n ^a | 160 | 159 |
| Puntuación total | | |
| Estado basal | 19,7 (35,4) | 18,7 (32,4) |
| Cambio respecto al estado basal | 1,4 (4,6) | 0,7 (5,2)* |
| Puntuación de erosión | | |
| Estado basal | 11,3 (18,6) | 10,8 (17,4) |
| Cambio respecto al estado basal | 0,7 (2,8) | 0,5 (2,1) |
| Puntuación de estrechamiento del espacio articular | | |
| Estado basal | 8,4 (17,8) | 7,9 (16,1) |
| Cambio respecto al estado basal | 0,6 (2,3) | 0,2 (2,0)** |
| ^a n indica los pacientes aleatorizados [*] p = 0,015 ^{**} p = 0,044 | | |

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

La función física y la discapacidad se evaluaron en los ensayos GO-FORWARD y GO-AFTER mediante el índice de discapacidad del HAQ DI como variable de eficacia independiente. En estos ensayos se observó con SIMPONI® una mejoría del HAQ DI con respecto al periodo basal que era clínica y estadísticamente significativa en comparación con los controles en la semana 24. Entre los pacientes que permanecieron en el tratamiento con SIMPONI® al que fueron asignados al azar al inicio del estudio, la mejora del HAQ DI se mantuvo hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con SIMPONI®, la mejora del HAQ DI fue similar desde las semana 104 hasta la semana 256.

En el ensayo GO-FORWARD se detectó clínica y estadísticamente significativa en la calidad de vida relacionada con la salud, determinada mediante la puntuación del componente físico del SF-36, en los pacientes tratados con SIMPONI® en comparación con el placebo en la semana 24. Entre los pacientes que permanecieron en el tratamiento con SIMPONI®, al que fueron asignados al azar al inicio del estudio, la mejora en el componente físico SF-36 se mantuvo hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con SIMPONI®, la mejora en el componente físico SF-36 fue similar desde la semana 104 hasta la semana 256. En los ensayos GO-FORWARD y GO-AFTER, la mejoría de la fatiga, determinada mediante la escala de evaluación funcional en el tratamiento de enfermedades crónicas (FACIT-F), fue estadísticamente significativa.

MB

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

7207



Artritis psoriásica

La seguridad y eficacia de SIMPONI® se evaluaron mediante un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo (GO-REVEAL), en 405 adultos con APs activa (dolor en tres o más articulaciones y tumefacción en tres o más articulaciones) a pesar del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o con FAMEs. Los pacientes de este ensayo tenían una APs diagnosticada como mínimo seis meses antes y una psoriasis como mínimo leve. Se incluyeron pacientes con todos los subtipos de artritis psoriásica, como artritis poliarticular sin nódulos reumatoides (43%), artritis periférica asimétrica (30%), artritis de las articulaciones interfalángicas distales (IFD) (15%), espondilitis con artritis periférica (11%) y artritis mutilante (1%). No estaba permitido el tratamiento previo con un antagonista del TNF. Se administró SIMPONI® o placebo por vía subcutánea cada cuatro semanas. Los pacientes se asignaron al azar con placebo, SIMPONI® 50 mg o SIMPONI® 100 mg. Los pacientes que recibieron placebo pasaron al grupo de SIMPONI® 50 mg después de la semana 24. Los pacientes entraron en una ampliación del estudio de diseño abierto a largo plazo en la semana 52. Alrededor del 48% de los pacientes continuaron con una dosis estable de metotrexato (≤ 25 mg/semana). Las co-variables principales de eficacia fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ACR 20 en la semana 14 y el cambio desde el valor basal en el índice modificado total vdH-S para APs en la semana 24.

En general, las determinaciones de la eficacia no mostraron diferencias clínicamente significativas entre las pautas posológicas de SIMPONI® de 50 mg y de 100 mg hasta la semana 104. Por diseño del estudio, los pacientes en la extensión a largo plazo pudieron cambiar entre las dosis de SIMPONI® de 50 mg y de 100 mg según el criterio del médico del estudio.

Signos y síntomas

En la tabla 3 se recogen los principales resultados con la dosis de 50 mg en las semanas 14 y 24, que se describen a continuación.

Tabla 3.
Principales resultados de eficacia en el ensayo GO-REVEAL

| | Placebo | SIMPONI 50 mg* |
|-------------------------------------|---------|-------------------|
| n ^a | 113 | 146 |
| % de pacientes respondedores | | |
| ACR 20 | | |
| Semana 14 | 9 % | 51 % |
| Semana 24 | 12 % | 52 % |
| ACR 50 | | |
| Semana 14 | 2 % | 30 % |
| Semana 24 | 4 % | 32 % |
| ACR 70 | | |
| Semana 14 | 1 % | 12 % |
| Semana 24 | 1 % | 19 % |

MB

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Acreditada
Mag. Neg. N.º 1414

| PASI^b 75^c | | |
|--|-----|------|
| Semana 14 | 3 % | 40 % |
| Semana 24 | 1 % | 56 % |

* $p < 0,05$ en todas las comparaciones
^a n indica los pacientes aleatorizados; El número real de pacientes evaluables para cada variable de valoración varía en cada punto cronológico.
^b Índice de superficie afectada y gravedad de la psoriasis.
^c En el subgrupo de pacientes con afectación $\geq 3\%$ del BSA (Superficie Corporal Afectada) en el periodo basal: 79 pacientes (69,9%) del grupo placebo y 109 pacientes (74,3%) del grupo de tratamiento con SIMPONI[®] 50 mg.

Se observaron respuestas en la primera evaluación (semana 4) tras la administración de SIMPONI[®]. La respuesta ACR 20 en la semana 14 fue similar en los subtipos de artritis poliarticular sin nódulos reumatoides y artritis periférica asimétrica. El número de pacientes con otros subtipos de APs era demasiado bajo como para hacer una evaluación adecuada. No hubo diferencia en la respuesta observada en los grupos de tratamiento con SIMPONI[®] entre los pacientes que recibieron MTX concomitantemente y los que no lo recibieron. Entre los 146 pacientes distribuidos al azar para recibir SIMPONI[®] 50 mg, 70 mantuvieron el tratamiento hasta la semana 104. De estos 70 pacientes, 64, 46 y 31 pacientes tuvieron una respuesta ACR 20/50/70, respectivamente. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con SIMPONI[®], se observaron tasas similares de respuesta ACR 20/50/70 desde la semana 104 hasta la semana 256.

También se observaron respuestas estadísticamente significativas DAS28 en las semanas 14 y 24 ($p < 0,05$).

En la semana 24, en los pacientes tratados con SIMPONI[®] se apreció una mejoría de los parámetros de actividad periférica de la artritis psoriásica (por ejemplo, número de articulaciones con tumefacción, número de articulaciones con dolor, dactilitis y entesitis). El tratamiento con SIMPONI[®] produjo una mejoría importante de la función física, evaluada mediante el HAQ DI, así como de la calidad de vida relacionada con la salud, determinada mediante la puntuación de los componentes físico y mental del SF-36. Entre los pacientes que permanecieron en tratamiento con SIMPONI[®], al que fueron distribuidos al azar en el comienzo del estudio, las respuestas DAS28 y HAQ DI se mantuvieron hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con SIMPONI[®], las respuestas DAS 28 y HAQ DI fueron similares desde la semana 104 hasta la semana 256.

Respuesta radiográfica

El daño estructural en ambas manos y pies se evaluó radiográficamente por el cambio en el índice vdH-S desde el valor basal, modificado para APs añadiendo la articulación interfalángica distal (DIP).

El tratamiento con SIMPONI[®] 50 mg redujo la tasa de progresión del daño articular periférico en comparación con el tratamiento placebo en la semana 24 medido por el

MB

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. No. N° 11411

7207

cambio desde el valor basal en el índice modificado total vdH-S modificada (media y desviación estándar fue de $0,27 \pm 1,3$ en el grupo placebo comparado con $-0,16 \pm 1,3$ en el grupo con SIMPONI®; $p = 0,011$). De los 146 pacientes distribuidos al azar para recibir SIMPONI® 50 mg en la semana 52, se dispuso de datos radiográficos para 126 pacientes, de los cuales un 77% no mostró progresión en comparación con el nivel basal. En la semana 104, estaban disponibles los datos radiográficos para 114 pacientes, y el 77% no mostró progresión desde el valor basal. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con SIMPONI®, índices similares de pacientes no mostraron progresión desde el valor basal desde la semana 104 hasta la semana 256.

Espondilitis anquilosante

La seguridad y eficacia de SIMPONI® se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (GO-RAISE) en 356 adultos con espondilitis anquilosante activa (definida por un índice de Bath para la actividad de la espondilitis anquilosante [BASDAI] ≥ 4 y una puntuación VAS (escala analógica visual) para el dolor de espalda total ≥ 4 en una escala de 0 a 10 cm). En el ensayo se incluyeron pacientes con enfermedad activa a pesar del tratamiento actual o previo con AINEs o FAMEs y que no habían recibido con anterioridad antagonistas del TNF. Se administró SIMPONI® o placebo por vía subcutánea cada cuatro semanas. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo, SIMPONI® 50 mg y SIMPONI® 100 mg, y se les permitió mantener el tratamiento concomitante con FAMEs (MTX, SSZ y/o HCQ). La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ASAS (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group*) 20 en la semana 14. Se recogieron y analizaron los datos de eficacia en comparación con placebo hasta la semana 24.

En la tabla 4 se recogen los principales resultados obtenidos con la dosis de 50 mg, que se describen a continuación. En general, las determinaciones de la eficacia no mostraron diferencias clínicamente significativas entre las pautas posológicas de SIMPONI® de 50 y 100 mg hasta la semana 24. Por diseño del estudio, los pacientes en la extensión a largo plazo pudieron cambiar entre las dosis de SIMPONI® 50 mg y SIMPONI® 100 mg según el criterio del médico del estudio.

Tabla 4
Principales resultados de la eficacia en el ensayo GO-RAISE

| | Placebo | SIMPONI 50 mg* |
|-------------------------------------|---------|-------------------|
| n ^a | 78 | 138 |
| % de pacientes respondedores | | |
| ASAS 20 | | |
| Semana 14 | 22% | 59% |
| Semana 24 | 23% | 56% |
| ASAS 40 | | |
| Semana 14 | 15% | 45% |
| Semana 24 | 15% | 44% |
| ASAS 5/6 | | |

MB

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Noa. N. 1141



7207

| | | |
|---|-----|-----|
| Semana 14 | 8% | 50% |
| Semana 24 | 13% | 49% |
| * $p \leq 0,001$ en todas las comparaciones | | |
| ^a n indica los pacientes aleatorizados; El número real de pacientes evaluables para cada variable de valoración varía en cada punto cronológico. | | |

Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con SIMPONI[®], el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ASAS 20 y ASAS 40 fue similar desde la semana 24 hasta la semana 256.

También se observaron diferencias significativas en BASDAI 50, 70 y 90 ($p \leq 0,017$) en las semanas 14 y 24. En la primera evaluación (semana 4) tras la administración inicial de SIMPONI[®] se detectó una mejoría en los principales indicadores de actividad de la enfermedad que se mantuvo hasta la semana 24. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con SIMPONI[®], se observaron índices similares de cambios desde la visita basal en BASDAI desde la semana 24 hasta la semana 256. La eficacia en los pacientes según la respuesta ASAS 20 en la semana 14 fue uniforme con independencia del tratamiento con FAMES (MTX, SSZ y/o HCQ), la presencia o ausencia del antígeno HLA-B27 y la concentración de PCR en el periodo basal.

El tratamiento con SIMPONI[®] indicó mejoras significativas en la función física evaluada por los cambios desde la visita basal en BASFI (Índice funcional de Bath para la espondilitis anquilosante) a las semanas 14 y 24. En las semanas 14 y 24 se observó una mejoría significativa de la calidad de vida relacionada con la salud determinada mediante el componente físico del SF-36. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con SIMPONI[®], las mejoras en la función física y la relación entre la calidad de vida y la salud fueron similares desde la semana 24 hasta la semana 256.

Colitis ulcerosa

La eficacia de SIMPONI[®] se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes adultos.

El estudio de inducción (PURSUIT-Inducción) evaluó a los pacientes con colitis ulcerosa activa moderada a grave (puntuación Mayo 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2) que habían tenido una respuesta inadecuada o que no habían tolerado los tratamientos convencionales o que eran dependientes de corticosteroides. En la parte del estudio de confirmación de la dosis, 761 pacientes se aleatorizaron para recibir 400 mg de SIMPONI[®] SC en la semana 0 y 200 mg en la semana 2, 200 mg de SIMPONI[®] SC en la semana 0 y 100 mg en la semana 2, o placebo SC en las semanas 0 y 2. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos orales, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores. En este estudio se evaluó la eficacia de Simponi hasta la semana 6.

MB

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Méj. Neg. N° 41714

7207



Los resultados del estudio de mantenimiento (PURSUIT-Mantenimiento) se basaron en la evaluación de 456 pacientes que alcanzaron la respuesta clínica respecto a la inducción previa con SIMPONI®. Los pacientes se aleatorizaron para recibir SIMPONI® 50 mg, SIMPONI® 100 mg o placebo administrado por vía subcutánea cada 4 semanas. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos orales y/o agentes inmunomoduladores. La dosis de corticosteroides se redujo al inicio del estudio de mantenimiento. En este estudio se evaluó la eficacia de SIMPONI® hasta la semana 54.

Tabla 5

Resultados de eficacia clave de PURSUIT-Inducción y PURSUIT-Mantenimiento

| PURSUIT-Inducción | | | |
|--|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| | Placebo N = 251 | Simponi 200/100 mg N = 253 | |
| Porcentaje de pacientes | | | |
| Pacientes en respuesta clínica en la semana 6 ^a | 30% | 51%** | |
| Pacientes en remisión clínica en la semana 6 ^b | 6% | 18%** | |
| Pacientes con curación de la mucosa en la semana 6 ^c | 29% | 42%** | |
| PURSUIT-Mantenimiento | | | |
| | Placebo ^d N = 154 | Simponi 50 mg N = 151 | Simponi 100 mg N = 151 |
| Porcentaje de pacientes | | | |
| Mantenimiento de la respuesta (pacientes en respuesta clínica hasta la semana 54) ^e | 31% | 47%* | 50%** |
| Remisión mantenida (pacientes en remisión clínica en las semanas 30 y 54) ^f | 16% | 23% ^g | 28%* |

N = número de pacientes

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

^a Definido como una reducción desde el valor basal en la puntuación Mayo en $\geq 30\%$ y ≥ 3 puntos, acompañado por una reducción de la subpuntuación de hemorragia rectal de ≥ 1 o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 o 1.

^b Definido como una puntuación Mayo ≤ 2 puntos, sin subpuntuación individual > 1

^c Definido como 0 o 1 en la subpuntuación endoscópica de la puntuación Mayo.

^d SIMPONI® sólo durante la inducción.

^e Los pacientes se evaluaron para determinar la actividad de la CU mediante la puntuación parcial de Mayo cada 4 semanas (la pérdida de respuesta se confirmó por endoscopia). Por consiguiente, un paciente que mantuvo la respuesta estuvo en un estado de respuesta clínica continua en cada evaluación hasta la semana 54.

^f Para considerar remisión sostenida, el paciente tuvo que estar en remisión en las semanas 30 y 54 (sin mostrar pérdida de respuesta en cualquier evaluación hasta la semana 54).

MB

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

7207



⁹ En pacientes con un peso inferior a 80 kg, una mayor proporción de pacientes que recibieron 50 mg de tratamiento de mantenimiento mostraron remisión clínica mantenida en comparación con los que recibieron placebo.

Más pacientes tratados con SIMPONI[®] demostraron curación de la mucosa mantenida (pacientes con curación de la mucosa en las semanas 30 y 54) en el grupo de 50 mg (42%, nominal $p < 0,05$) y en el grupo de 100 mg (42%, $p < 0,005$) comparado con los pacientes del grupo placebo (27%).

Entre el 54% de los pacientes (247/456) que recibieron corticosteroides concomitante al inicio de PURSUIT-Mantenimiento, el porcentaje de pacientes que mantenían la respuesta clínica hasta la semana 54 y que no recibían corticosteroides concomitante en la semana 54 era mayor en el grupo de 50 mg (38%, 30/78) y en el grupo de 100 mg (30%, 25/82) comparado con el grupo del placebo (21%, 18/87). El porcentaje de pacientes a los que se eliminó los corticosteroides en la semana 54 era mayor en el grupo de 50 mg (41%, 32/78) y en el grupo de 100 mg (33%, 27/82) comparado con el grupo placebo (22%, 19/87).

En la semana 6, SIMPONI[®] mejoró significativamente la calidad de vida medida por el cambio desde el momento basal en una medida específica de la enfermedad, IBDQ (cuestionario de la enfermedad intestinal inflamatoria). Entre los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento con SIMPONI[®], la mejoría en la calidad de vida medida por el IBDQ se mantuvo hasta la semana 54.

Inmunogenicidad

En los ensayos de fase III en AR, APs y EA hasta la semana 52, se detectaron anticuerpos frente a golimumab en el 5% (105 de 2.115) de los pacientes tratados con golimumab y cuando se analizaron, casi todos los anticuerpos fueron neutralizantes *in vitro*. La tasa fue similar en todas las indicaciones reumatológicas. El tratamiento concomitante con MTX dio lugar a una menor proporción de pacientes con anticuerpos frente a golimumab en comparación con los que recibieron golimumab sin MTX (alrededor del 3% [41 de 1.262] frente al 8% [64 de 853], respectivamente).

En los ensayos de fase II y III en CU hasta la semana 54, se detectaron anticuerpos frente a golimumab en el 3% (26 de 946) de los pacientes tratados con golimumab. El sesenta y ocho por ciento (21 de 31) de los pacientes que dieron positivo a los anticuerpos tenían anticuerpos neutralizantes *in vitro*. El tratamiento concomitante con inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina y MTX) dio lugar a una menor proporción de pacientes con anticuerpos frente a golimumab en comparación con los que recibieron golimumab sin inmunomoduladores (el 1% (4 de 308) frente al 3% (22 de 638), respectivamente).

La presencia de anticuerpos frente a golimumab puede incrementar el riesgo de aparición de reacciones en la zona de inyección (Ver Precauciones y advertencias). El bajo número de pacientes que dio positivo para anticuerpos frente a golimumab limita

MB

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

7207



la capacidad de extraer conclusiones definitivas sobre la relación entre anticuerpos y la eficacia clínica o los datos de seguridad.

Las pruebas de inmunogenicidad son específicas para cada producto y tipo de ensayo analítico, por lo que no es adecuado comparar la tasa de anticuerpos con las de otros productos.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con SIMPONI® en los diferentes grupos de la población pediátrica en espondilitis anquilosante y en artritis reumatoide (ver Posología y Forma de administración para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con SIMPONI® en uno o más grupos de la población pediátrica en artritis idiopática juvenil, en artritis psoriásica y colitis ulcerosa (ver Posología y Forma de administración para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La mediana del tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima ($T_{m\acute{a}x}$) tras la administración subcutánea de una dosis única de golimumab a sujetos sanos o pacientes con AR varió entre dos y seis días. En sujetos sanos, una inyección subcutánea de 50 mg de golimumab produjo una concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) media \pm desviación estándar de $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

La absorción de golimumab tras una sola inyección subcutánea de 100 mg fue similar cuando se inyectó en el brazo, el abdomen o el muslo, con una biodisponibilidad absoluta media del 51%. Dado que la farmacocinética de golimumab tras la administración subcutánea de una dosis era casi proporcional a la dosis, es previsible que la biodisponibilidad absoluta de una dosis de 50 mg o 200 mg sea similar.

Distribución

El volumen de distribución medio tras una única administración IV fue $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Eliminación

El aclaramiento sistémico de golimumab se calculó en $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/día/kg}$. La vida media de eliminación estimada fue de aproximadamente 12 ± 3 días en los sujetos sanos, y en los pacientes con AR, APs, EA o CU presentó valores parecidos.

Cuando se administraron 50 mg de golimumab por vía subcutánea cada cuatro semanas a pacientes con AR, APs o EA, la concentración sérica en el estado estacionario se alcanzó en la semana 12. Con la administración concomitante de MTX,

MS

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º. 11474

el tratamiento con 50 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas dio lugar a una concentración sérica media (\pm desviación estándar) en el estado estacionario de aproximadamente $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ en los pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX, de aproximadamente $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ en los pacientes con APs activa y de aproximadamente $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ en los pacientes con EA.

En los pacientes con AR, APs o EA que no recibieron MTX concomitante, la concentración en el estado estacionario de golimumab fue aproximadamente un 30% menor que en los que recibieron golimumab más MTX. En un número limitado de pacientes con AR tratados con golimumab por vía subcutánea durante un periodo de 6 meses, el tratamiento concomitante con MTX redujo el aclaramiento aparente de golimumab aproximadamente en un 36%. Sin embargo, el análisis farmacocinético poblacional indicó que la administración concomitante de AINEs, corticoesteroides orales o sulfasalazina no afectó al aclaramiento aparente de golimumab.

Tras las dosis de inducción de 200 mg y 100 mg de golimumab en la semana 0 y 2, respectivamente y las dosis de mantenimiento de 50 mg o 100 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas en adelante a pacientes con CU, las concentraciones séricas de golimumab alcanzaron el estado estacionario aproximadamente 14 semanas después de iniciar la terapia. El tratamiento con 50 mg o 100 mg de golimumab subcutáneo cada 4 semanas durante el mantenimiento tuvo como resultado una concentración sérica media en el estado estacionario de aproximadamente $0,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ y $1,8 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

En pacientes con CU tratados con 50 mg o 100 mg de golimumab subcutáneo cada 4 semanas, el uso concomitante de inmunomoduladores no tuvo ningún efecto sustancial sobre las concentraciones valle en el estado estacionario de golimumab.

En general, los pacientes que desarrollaron anticuerpos antigolimumab tenían una concentración sérica de golimumab en el estado estacionario más baja (ver propiedades farmacodinámicas).

Linealidad

En los pacientes con AR, la farmacocinética de golimumab tras la administración de una dosis intravenosa única fue casi proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 0,1 a 10,0 mg/kg.

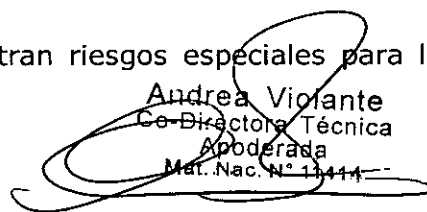
Tras la administración de una dosis SC única en sujetos sanos, también se observó una farmacocinética casi proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 50 mg a 400 mg.

Efecto del peso sobre la farmacocinética

Se puso de manifiesto que el aclaramiento aparente de golimumab tiende a aumentar con el peso corporal (ver Posología y forma de administración).

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11444

humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se han llevado a cabo con golimumab estudios de mutagenicidad, estudios de fertilidad animal ni estudios carcinogénicos a largo plazo.

En un estudio sobre la fertilidad y la función reproductora general en el ratón, utilizando un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF α del ratón, el número de ratones preñados se redujo. Se desconoce si este dato fue debido a los efectos sobre los machos y/o las hembras. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en el ratón tras la administración del mismo anticuerpo análogo, y en el mono cynomolgus tras la administración de golimumab, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con SIMPONI[®] se debe iniciar y supervisar por médicos calificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o colitis ulcerosa. A los pacientes tratados con SIMPONI[®] se les deberá entregar la Tarjeta de Alerta para el Paciente.

Posología

Artritis reumatoide

Se debe administrar SIMPONI[®] 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes. SIMPONI[®] debe administrarse de forma conjunta con MTX.

Artritis psoriásica

Se debe administrar SIMPONI[®] 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Espondilitis anquilosante

Se debe administrar SIMPONI[®] 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Para todas las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 a 14 semanas de tratamiento (después de 3-4 dosis). Se debe reconsiderar continuar con el tratamiento en pacientes en los que no se observe beneficio terapéutico tras ese periodo de tiempo.

Pacientes con peso corporal superior a 100 kg

Para todas las indicaciones anteriores, en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante con un peso corporal de más de 100 kg y que no alcancen una respuesta clínica adecuada después de 3 ó 4 dosis, se puede considerar el aumentar la dosis de golimumab a 100 mg administrados una vez al mes, teniendo en cuenta el aumento del riesgo de ciertas reacciones adversas graves con la dosis de 100 mg en comparación con la dosis de 50 mg (ver Reacciones Adversas). Se debe

NB

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
ApoDERADA
Mat. Méd. N. 11444

7207



reconsiderar continuar el tratamiento en pacientes en los que no se observe beneficio terapéutico después de recibir entre 3 y 4 dosis adicionales de 100 mg.

Colitis ulcerosa

Pacientes con peso corporal inferior a 80 kg

SIMPONI[®], se administra como una dosis inicial de 200 mg, seguido de 100 mg en la semana 2, y posteriormente 50 mg cada 4 semanas (ver Propiedades Farmacodinámicas).

Pacientes con peso corporal superior o igual a 80 kg

SIMPONI[®] se administra como una dosis inicial de 200 mg seguido de 100 mg en la semana 2, y posteriormente 100 mg cada 4 semanas (ver Propiedades Farmacodinámicas).

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides se pueden reducir de acuerdo con las directrices de la práctica clínica.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza habitualmente dentro de las 12-14 semanas de tratamiento (después de 4 dosis). Se deberá considerar la continuación del tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Dosis olvidadas

Si un paciente olvida inyectarse SIMPONI[®] en la fecha programada, se debe inyectar la dosis olvidada tan pronto como el paciente lo recuerde. Se debe avisar a los pacientes que no se inyecten una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

La siguiente dosis se debe administrar conforme a las siguientes recomendaciones:

- Si la dosis se ha retrasado menos de 2 semanas, el paciente debe inyectarse la dosis olvidada y mantener su calendario original.
- Si la dosis se ha retrasado más de 2 semanas, el paciente debe inyectarse la dosis olvidada y se debe establecer un nuevo calendario a partir de la fecha de esta inyección.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado SIMPONI[®] en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de SIMPONI[®] en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

M

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

Forma de administración

SIMPONI® se debe administrar por vía subcutánea. Tras un entrenamiento adecuado en la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes se pueden autoinyectar SIMPONI® si su médico lo considera apropiado, con seguimiento médico según sea necesario. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse el volumen total de SIMPONI® de acuerdo con las instrucciones de administración que figuran en el prospecto. Si son necesarias varias inyecciones a la vez, las inyecciones deben administrarse en diferentes zonas del cuerpo.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Después de sacar la Jeringa Prellenada/Autoinyector SmartJect de la heladera se deben esperar 30 minutos para que ésta alcance temperatura ambiente antes de inyectar SIMPONI®.

No debe agitarse la Jeringa Prellenada/Autoinyector SmartJect.

La solución es entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a amarillo claro y puede contener algunas partículas de proteína pequeñas translúcidas o blancas. Este aspecto es habitual en soluciones que contienen proteína. SIMPONI® no debe utilizarse si la solución cambia de color, está turbia o contiene partículas extrañas visibles.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la Composición Cualitativa y Cuantitativa

Tuberculosis (TB) activa u otras infecciones graves como sepsis, e infecciones oportunistas (ver Precauciones y Advertencias).

Insuficiencia cardíaca de moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA) (ver Precauciones y Advertencias).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Infecciones

Antes, durante y tras el tratamiento con SIMPONI®, debe vigilarse cuidadosamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones incluida la tuberculosis. Dado que la eliminación de golimumab puede llevar hasta 5 meses, se deberá continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis no se debe continuar el tratamiento con SIMPONI® (ver Contraindicaciones).

No se debe administrar SIMPONI® a pacientes con una infección activa, clínicamente importante. Se debe tener precaución al considerar la utilización de SIMPONI® en pacientes con infección crónica o historia de infección recurrente. Según sea necesario, se deberá recomendar a los pacientes, que eviten la exposición a factores de riesgo, potenciales para la infección.

Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves.

M

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

7207



En pacientes tratados con SIMPONI® se han notificado infecciones bacterianas (incluida sepsis y neumonía), por micobacterias (incluida la tuberculosis), fúngicas invasivas y oportunistas, algunas de las cuales condujeron a la muerte. Algunas de estas infecciones graves se han producido en pacientes con terapia inmunosupresora concomitante que, junto con la enfermedad subyacente, puede predisponer a la aparición de infecciones. Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con SIMPONI® deben ser cuidadosamente monitorizados y someterse a una completa evaluación diagnóstica. Si el paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, se debe suspender la administración de SIMPONI® e iniciarse el tratamiento antimicrobiano o antifúngico adecuada hasta que la infección esté controlada. En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, deben evaluarse cuidadosamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con SIMPONI® antes de iniciar dicho tratamiento.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis en pacientes que recibieron SIMPONI®. Se ha observado que en la mayoría de estos casos la tuberculosis fue extra pulmonar, y se presentó como enfermedad local o diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva ('latente'). Esta evaluación deberá incluir una detallada historia clínica con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deberán realizar en todos los pacientes pruebas de detección adecuadas, esto es prueba cutánea de la tuberculina o análisis de sangre y radiografía de tórax (conforme a las recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de alerta para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con SIMPONI® (ver Contraindicaciones).

Si se sospecha de tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar muy cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con SIMPONI®. Si se diagnostica tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar el tratamiento para la misma con medicamentos para la tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®, y de acuerdo con las recomendaciones locales. Se debe considerar la terapia frente a la tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® en pacientes que presenten varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis y una prueba negativa para tuberculosis latente. Se debe considerar también la utilización de terapia frente a la tuberculosis antes del inicio del tratamiento con SIMPONI® en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento.

MB

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mesa de Entradas

7207



Se han producido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con SIMPONI® durante y después del tratamiento de tuberculosis latente. Los pacientes que reciben SIMPONI® deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar cualquier signo y/o síntoma de tuberculosis activa, incluyendo pacientes con prueba negativa para tuberculosis latente, pacientes que están en tratamiento de tuberculosis latente, o pacientes que fueron tratados previamente de infección tuberculosa.

Se deben dar instrucciones a todos los pacientes para que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con SIMPONI®.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista TNF incluyendo SIMPONI®, y que son portadores crónicos de este virus (esto es, positivos para el antígeno de superficie). Algunos casos tuvieron un desenlace mortal.

Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Los portadores del VHB que precisen tratamiento con SIMPONI® deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar cualquier signo y/o síntoma de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante los meses siguientes a la finalización del tratamiento. No se dispone de suficientes datos sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB que reciben de forma conjunta tratamiento con antivirales y antagonistas TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con SIMPONI® y se iniciará un tratamiento antiviral eficaz junto con un tratamiento de soporte adecuado.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se desconoce el posible papel del tratamiento con antagonistas del TNF en el desarrollo de neoplasias.

En base a los conocimientos actuales, no se puede excluir el riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente antagonista TNF. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con antagonistas del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia o cuando se valore si continuar con el tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia.

Neoplasias pediátricas

Durante la fase postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia \leq 18 años de edad). Aproximadamente la mitad de los casos

M

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

fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Linfoma y leucemia

En las fases controladas de los ensayos clínicos de todos los antagonistas del TNF, entre ellos SIMPONI[®], se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron tratamiento anti-TNF que en los pacientes control. Durante los ensayos clínicos fase IIB y fase III en AR, APs y EA con SIMPONI[®], la incidencia de linfoma en pacientes tratados con SIMPONI[®] fue superior a la esperada en la población general. Durante la fase postcomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide (con enfermedad inflamatoria de larga duración y de alta actividad), lo que complica la estimación del riesgo.

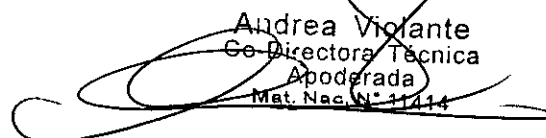
Durante la fase postcomercialización se han notificado en raras ocasiones casos de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL) en pacientes tratados con antagonistas del TNF (ver sección 4.8). Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente provoca la muerte. La mayoría de los casos han ocurrido en varones adolescentes y adultos jóvenes, mientras casi todos ellos recibían tratamiento concomitante con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) para la enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con SIMPONI[®] debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con antagonistas del TNF no puede excluirse.

Neoplasias distintas al linfoma

En las fases controladas de los ensayos clínicos fase IIB y fase III con SIMPONI[®] en AR, APs, EA y CU, la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos de SIMPONI[®] y control.

Displasia/carcinoma de colon

Se desconoce si el tratamiento con golimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo elevado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado historia previa de displasia o carcinoma de colon deberán someterse a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes de recibir el tratamiento y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debería incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. En pacientes con displasia de nuevo diagnóstico, tratados con SIMPONI[®], se debe revisar cuidadosamente el riesgo y los beneficios para los pacientes y se debe considerar la interrupción del tratamiento.



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nec. N° 31414

En un ensayo clínico preliminar que evaluaba el uso de SIMPONI® en pacientes con asma persistente grave, se notificaron más neoplasias en pacientes tratados con SIMPONI® en comparación con los pacientes control (ver Reacciones Adversas). Se desconoce la relevancia de este dato.

En un ensayo clínico preliminar en el cual se evaluaba el uso de otro agente anti-TNF, infliximab, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, se notificaron más neoplasias, principalmente de pulmón o cabeza y cuello, en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo importante. Por lo tanto, se debe tener precaución al usar cualquier antagonista TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con riesgo elevado de neoplasia por tabaquismo importante.

Cánceres de piel

Se ha notificado melanoma en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido SIMPONI®. Se ha notificado carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con otros antagonistas del TNF (ver Reacciones Adversas). Se recomiendan exámenes periódicos de la piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo para cáncer de piel.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

Con los antagonistas del TNF, incluyendo SIMPONI®, se han comunicado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y de nueva aparición de ICC. En un ensayo clínico con otro antagonista TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y aumento de la mortalidad por ICC. No se ha estudiado SIMPONI® en pacientes con ICC. SIMPONI® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes deberán ser cuidadosamente vigilados y no se deberá continuar el tratamiento con SIMPONI® en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o en los que se observe un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ver Contraindicaciones).

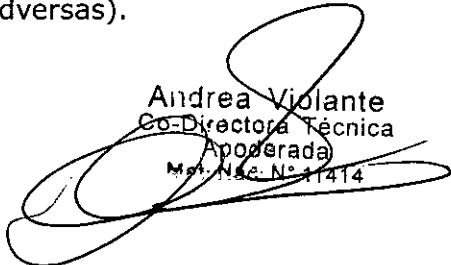
Trastornos neurológicos

El uso de antagonistas del TNF, incluyendo SIMPONI®, ha sido asociado con la nueva aparición de casos o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes periféricas. En pacientes con enfermedades desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deberán considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con anti-TNF antes del inicio del tratamiento con SIMPONI®. Si aparecen estas enfermedades, se debe considerar la interrupción de SIMPONI® (ver Reacciones Adversas).

Cirugía



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º. N.º 41414



7207



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

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluyendo SIMPONI®, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el TNF es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa de TNF que provoca el tratamiento anti-TNF puede desencadenar un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con SIMPONI® y es positivo para anticuerpos anti-DNA de doble cadena, se debe interrumpir el tratamiento con SIMPONI® (ver Reacciones Adversas).

Reacciones hematológicas

Se han notificado durante la fase postcomercialización casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia aplásica y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Durante los ensayos clínicos con SIMPONI® se han notificado de manera poco frecuente citopenias como pancitopenia. Todos los pacientes deben ser informados de que deben acudir en busca de asistencia médica inmediatamente si desarrollan signos y presentan síntomas indicativos de discrasias sanguíneas (por ejemplo fiebre persistente, sangrado, cardenales, palidez). Se debe considerar interrumpir la administración de SIMPONI® en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Administración concomitante de antagonistas del TNF y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con la terapia de combinación, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF. No se recomienda la administración conjunta de SIMPONI® y anakinra.

Administración concomitante del antagonista del TNF y abatacept

En los ensayos clínicos la administración conjunta de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un incremento en el riesgo de infecciones, incluidas infecciones

M

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

7207



graves en comparación con la administración de antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la administración conjunta de SIMPONI® y abatacept.

Administración concomitante con otras terapias biológicas

No hay información suficiente relativa al uso concomitante de SIMPONI® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que SIMPONI®. No se recomienda el uso concomitante de SIMPONI® con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un aumento del riesgo de infección y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Cambio entre FAMES biológicos

Se debe tener cuidado y los pacientes deben ser monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de acontecimientos adversos, incluida la infección.

Vacunas/agentes infecciosos terapéuticos

Los pacientes tratados con SIMPONI® pueden recibir simultáneamente vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos (ver secciones 4.5 y 4.6). En pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos son limitados.

El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ej., la instilación de BCG en la vejiga para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con SIMPONI®.

Reacciones alérgicas

En la experiencia postcomercialización, se han observado reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluyendo reacción anafiláctica) tras la administración de SIMPONI®. Algunas de estas reacciones se produjeron tras la primera administración de SIMPONI®. Si se produce una reacción anafiláctica u otras reacciones alérgicas graves, se debe interrumpir inmediatamente la administración de SIMPONI® e iniciar el tratamiento adecuado.

Sensibilidad al látex

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

La tapa de la aguja en la pluma precargada se fabrica a partir de goma seca natural que contiene látex, y puede producir reacciones alérgicas en personas con sensibilidad al látex.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En los ensayos de fase III en AR, APs, EA y CU, no se observaron diferencias globales en reacciones adversas (RAs), reacciones adversas graves (RAGs) e infecciones graves en pacientes de edad igual o superior a 65 años que recibieron SIMPONI® en comparación con pacientes más jóvenes. No obstante, se deben tomar precauciones cuando se trate pacientes de edad avanzada y prestar especial atención en relación con la aparición de infecciones.

Insuficiencia renal y hepática

No se han llevado a cabo ensayos específicos de SIMPONI® en pacientes con insuficiencia renal o hepática. SIMPONI® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver Posología y Forma de Administración).

Excipientes

SIMPONI® contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar SIMPONI®.

Potenciales errores de medicación

SIMPONI® está registrado en dosis de 50 mg y 100 mg para administración subcutánea. Es importante utilizar la dosis adecuada para administrar la dosis correcta según se indica en la posología (ver Posología y Forma de Administración). Se debe tener cuidado al proporcionar

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han efectuado estudios de interacciones.

Uso concomitante con otras terapias biológicas

No se recomienda la administración conjunta de SIMPONI® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que SIMPONI®, incluidas anakinra y abatacept (ver Precauciones y Advertencias).

Vacunas de microorganismos vivos/Agentes infecciosos Terapéuticos

Las vacunas de microorganismos vivos no se deben administrar simultáneamente con SIMPONI® (ver Precauciones y Advertencias y Fertilidad, embarazo y lactancia).



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Rec. N° 1441

7207



No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos SIMPONI® (ver Precauciones y Advertencias)

Metotrexato

Aunque el uso concomitante de MTX provoca un aumento de las concentraciones en estado estacionario de SIMPONI® en pacientes con AR, APs o EA, los datos no sugieren que sea necesario realizar un ajuste la dosis de SIMPONI® ni de MTX (ver Propiedades Farmacocinéticas)

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de golimumab en mujeres embarazadas. Debido a su inhibición del TNF, la administración de golimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmunitaria normal en el recién nacido. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver Datos Preclínicos sobre seguridad). No se recomienda el uso de golimumab en mujeres embarazadas; solamente se debe administrar golimumab a una mujer embarazada si fuese estrictamente necesario.

Golimumab atraviesa la placenta. Tras el tratamiento con anticuerpos monoclonales antagonistas del TNF durante el embarazo, se han detectado anticuerpos hasta 6 meses en el suero de los bebés nacidos de mujeres tratadas. Por lo tanto, estos niños pueden tener un mayor riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas de virus vivos a los bebés expuestos a golimumab en el útero durante los 6 meses después de la última inyección de golimumab de la madre durante el embarazo (ver Precauciones y Advertencias e Interacciones Medicamentosas).

Lactancia

Se desconoce si golimumab es excretado en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Se ha observado que golimumab pasa a la leche materna en el mono, y como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante y al menos 6 meses después del tratamiento con golimumab.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con golimumab. Un estudio de fertilidad en ratones, utilizando un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF α del ratón, no mostró efectos relevantes sobre la fertilidad (ver Datos Preclínicos sobre seguridad).

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

7207



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de SIMPONI® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir mareo tras la administración de SIMPONI® (ver Reacciones Adversas).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

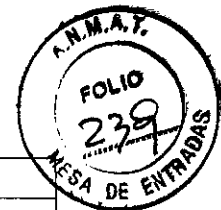
La reacción adversa (RA) más frecuente notificada en el período controlado de los ensayos pivotaes en AR, APs, EA y CU fue la infección del tracto respiratorio superior, produciéndose en el 12,6% de los pacientes tratados con golimumab, en comparación con el 10,7% de los pacientes control. Las reacciones adversas más graves que se han notificado con golimumab son infecciones graves (como sepsis, neumonía, TB, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas), trastornos desmielinizantes, linfoma, la reactivación del VHB, ICC, procesos autoinmunes (síndrome de tipo lupus) y reacciones hematológicas (ver Precauciones y Advertencias).

Tabla 6
Lista de las RAM

| <i>Infecciones e infestaciones</i> | |
|--|--|
| Muy frecuentes: | Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis) |
| Frecuentes: | Infecciones bacterianas (como celulitis), infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía), infecciones víricas (tales como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, abscesos |
| Poco frecuentes: | Sepsis incluyendo shock séptico, infecciones oportunistas (tales como infecciones fúngicas invasivas [histoplasmosis, coccidioidomicosis y neumocistiasis], bacterianas, infección por micobacterianas atípicas y protozoos), artritis bacteriana, pielonefritis |
| Raras: | Reactivación de la hepatitis B, tuberculosis, bursitis infecciosa |
| <i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</i> | |
| Poco frecuentes: | Neoplasias (tales como cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, nevo melanocítico) |
| Raras: | Linfoma, leucemia, melanoma. |
| Frecuencia no conocida: | Carcinoma de células de Merkel*, linfoma de células T hepatoesplénico* |
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | |
| Frecuentes: | Anemia |

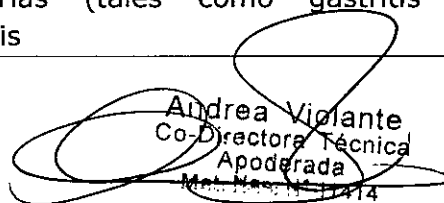
Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

7207



| | |
|--|---|
| Poco frecuentes: | Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia |
| Raras: | Anemia aplásica |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Frecuentes: | Reacciones alérgicas (broncoespasmos, hipersensibilidad, urticaria), autoanticuerpos positivos |
| Raras: | Reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluyendo reacción anafiláctica), vasculitis (sistémica), sarcoidosis |
| Trastornos endocrinos | |
| Poco frecuentes: | Trastorno de tiroides (tales como hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Poco frecuentes: | Glucosa elevada en sangre, lípidos elevados |
| Trastornos psiquiátricos | |
| Frecuentes: | Depresión, insomnio |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Frecuentes: | Mareos, cefalea, parestesias |
| Poco frecuentes: | Alteraciones del equilibrio |
| Raras: | Trastornos desmielinizantes (centrales y periféricos), disgeusia. |
| Trastornos oculares | |
| Poco frecuentes: | Trastornos visuales (tales como visión borrosa y disminución de la agudeza visual), conjuntivitis, alergia ocular (tales como prurito e irritación) |
| Trastornos cardíacos | |
| Poco frecuentes: | Arritmia, trastorno isquémico de las arterias coronarias |
| Raras: | Insuficiencia cardíaca congestiva (nueva aparición o empeoramiento) |
| Trastornos vasculares | |
| Frecuentes: | Hipertensión |
| Poco frecuentes: | Trombosis (tales como venosa profunda y aórtica), rubefacción |
| Raras: | Fenómeno de Raynaud |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Frecuentes: | Asma y síntomas relacionados (tales como sibilancias e hiperactividad bronquial) |
| Poco frecuentes: | Enfermedad Pulmonar Intersticial |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuentes: | Dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, alteraciones gastrointestinales inflamatorias (tales como gastritis y colitis), estomatitis |

MB


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Matr. N.º 111414

| | |
|---|---|
| Poco frecuentes | Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico |
| Trastornos hepatobiliares | |
| Frecuentes: | Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada |
| Poco frecuentes: | Colelitiasis, trastornos hepáticos |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Frecuentes: | Prurito, rash, alopecia, dermatitis |
| Poco frecuentes: | Reacción cutánea ampollosa, psoriasis (por nueva aparición o empeoramiento de psoriasis pre-existente, palmar/plantar y pustular), urticaria |
| Raras: | Exfoliación de la piel, vasculitis (cutánea) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | |
| Raras: | Síndrome tipo lupus |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Raras: | Trastorno vesical, trastornos renales |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | |
| Poco frecuentes: | Trastornos de la mama, trastornos menstruales |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Frecuentes: | Pirexia, astenia, reacción en la zona de inyección (tales como eritema, urticaria, induración, dolor, cardenales, prurito, irritación y parestesias en la zona de inyección), malestar torácico |
| Raras: | Alteración de la cicatrización |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: | |
| Frecuentes: | Fracturas óseas |
| * Observado con otros antagonistas del TNF, pero no observados en los ensayos clínicos con golimumab. | |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La reacción adversa más frecuente notificada en el período controlado de los ensayos pivotaes fue la infección del tracto respiratorio superior, presente en el 12,6% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por cada 100 pacientes-año: 60,9; intervalo de confianza [IC] del 95%: 54,9, 67,3) en comparación con el 10,7% de los pacientes control (incidencia por cada 100 pacientes-año: 53,2; IC del 95%: 44,4, 63,2). En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la incidencia por cada 100 pacientes-año de infecciones del tracto respiratorio superior fue de 35,9 episodios, IC del 95%: 34,8, 37,1 en los pacientes tratados con golimumab.

En el período controlado de los ensayos pivotaes, se observaron infecciones en el 22,8% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por cada 100 pacientes-año: 130,4; IC del 95%: 121,6, 139,7) en comparación con el 19,9% de los pacientes

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

7207

control (incidencia por cada 100 pacientes-año: 123,0; IC del 95%: 109,4, 137,8). En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la incidencia por cada 100 pacientes-año de infecciones fue de 83,5 episodios, IC del 95%: 81,8, 85,3 en los pacientes tratados con golimumab.

En el período controlado de los ensayos en AR, APs y EA, se observaron infecciones graves en el 1,4% de los pacientes tratados con golimumab y en el 1,3% de los pacientes control. Durante el seguimiento la incidencia de infecciones graves por cada 100 pacientes-año en el período controlado de los ensayos en AR, APs y EA fue de 7,4 eventos; IC del 95%: 4,6, 11,1 en el grupo de tratamiento con golimumab 100 mg, 3,3; IC del 95%: 1,3, 6,9 en el grupo de tratamiento con golimumab 50 mg y 4,2; IC del 95%: 1,8, 8,2 en el grupo placebo. En el período controlado de los ensayos de CU de inducción con golimumab, se observaron infecciones graves en el 0,8% de los pacientes tratados con golimumab en comparación con el 1,5% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones graves detectadas en los pacientes tratados con golimumab fueron tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida sepsis y neumonía, infecciones fúngicas invasivas y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido un desenlace mortal. En las fases controladas y no controladas de los ensayos pivotaes con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, se observó una mayor incidencia de infecciones graves, incluyendo infecciones oportunistas y TB en pacientes tratados con golimumab 100 mg en comparación con los pacientes tratados con golimumab 50 mg. La incidencia por cada 100 pacientes-año de todas las infecciones graves fue de 4,3 episodios, IC del 95%: 3,8, 4,8 en los pacientes tratados con golimumab 100 mg y de 2,7 episodios, IC del 95%: 2,2, 3,3 en los pacientes tratados con golimumab 50 mg.

Neoplasias

Linfoma

En los ensayos pivotaes, la incidencia de linfoma en los pacientes tratados con golimumab fue mayor que la esperada en la población general. En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, se observó una mayor incidencia de linfoma en pacientes tratados con golimumab 100 mg comparada con los pacientes tratados con golimumab 50 mg. Se diagnosticó linfoma en 9 pacientes (uno en el grupo de tratados con golimumab 50 mg y 8 en los grupos de tratados con golimumab 100 mg) con una incidencia (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año durante el seguimiento de 0,03 (0,00, 0,16) y de 0,12 (0,05, 0,24) episodios con golimumab 50 mg y 100 mg, respectivamente, y de 0,00 (0,00, 0,63) episodios con placebo. La mayoría de los linfomas se produjeron en el estudio GO-AFTER, que reclutó pacientes previamente expuestos a agentes anti-TNF, siendo su enfermedad de mayor duración y más refractaria (ver Precauciones y Advertencias).

Neoplasias distintas al linfoma

M

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
A. Boderada
Mat. N.º. N.º 11414

7207



En los períodos controlados de los ensayos pivotaes y durante aproximadamente años de seguimiento, la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluido el cáncer de piel no melanoma) fue similar en el grupo tratado con golimumab y en los grupos control. Durante aproximadamente 2 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar a la de la población general.

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, se diagnosticó cáncer de piel no melanoma en cinco pacientes tratados con placebo, 10 con golimumab 50 mg y 29 con golimumab 100 mg, siendo la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de 0,39 (0,28, 0,53) con golimumab combinado y de 0,95 (0,31, 2,22) con placebo.

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, se diagnosticaron neoplasias, sin incluir linfoma ni cáncer de piel no melanoma, en cinco pacientes tratados con placebo, 20 con golimumab 50 mg y 32 con golimumab 100 mg, siendo la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de 0,51 (0,38, 0,67) con golimumab combinado y de 0,95 (0,31, 2,22) con placebo (ver Precauciones y Advertencias).

Casos notificados en los ensayos clínicos en asma

En un ensayo clínico preliminar, los pacientes con asma grave persistente recibieron una dosis de carga de golimumab (150% de la dosis asignada) por vía subcutánea en la semana 0, seguida de golimumab 200 mg, golimumab 100 mg o golimumab 50 mg por vía subcutánea cada cuatro semanas hasta la semana 52. Se diagnosticaron ocho neoplasias en el grupo combinado de tratamiento con golimumab (n = 230) y ninguno en el grupo placebo (n = 79). Se notificó linfoma en un paciente, cáncer de piel no melanoma en dos pacientes y otras neoplasias en cinco pacientes. No se observó un agrupamiento específico de ningún tipo de neoplasia.

Durante la fase controlada con placebo del ensayo, la incidencia (IC del 95%) de todas las neoplasias por 100 pacientes y año de seguimiento en el grupo de tratamiento con golimumab fue de 3,19 (1,38, 6,28). En este ensayo, la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento en los tratados con golimumab fue de 0,40 (0,01, 2,20) para el linfoma, de 0,79 (0,10, 2,86) para el cáncer de piel no melanoma y de 1,99 (0,64, 4,63) para otras neoplasias. En los pacientes que recibieron placebo, la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de estas neoplasias fue de 0,00 (0,00, 2,94). Se desconoce la relevancia de este dato.

Trastornos neurológicos

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, se observó una mayor incidencia de enfermedad desmielinizante en pacientes tratados con golimumab 100 mg en

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Méd. No. N. 11414

7207



comparación con pacientes tratados con golimumab 50 mg (ver Precauciones Advertencias).

Elevación de las enzimas hepáticas

En el período controlado de los ensayos pivotaes en AR y APs, la proporción de pacientes tratados con golimumab y de controles que presentaron elevación leve de la ALT (> 1 y < 3 x límite superior de la normalidad [LSN]) fue similar (del 22,1% al 27,4%); en el ensayo en EA, se observó una elevación leve de la ALT en un mayor número de pacientes tratados con golimumab (25,6%) que de controles (3,9%). En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en AR y APs, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 años la incidencia de la elevación leve de la ALT también fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control. En la población con EA, la elevación leve de la ALT tuvo una incidencia más alta en los tratados con golimumab que en el grupo control. En el período controlado de los ensayos pivotaes en CU de inducción con golimumab, se observaron elevaciones leves de la ALT (> 1 y < 3 x LSN) en proporciones similares entre pacientes tratados con golimumab y pacientes control (de 8,0% a 6,9%, respectivamente). En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en CU, con una mediana de seguimiento de 1 año, la incidencia de la elevación leve de ALT fue 17,4% en pacientes que reciben golimumab durante el período de mantenimiento del estudio en CU.

En el período controlado de los ensayos pivotaes en AR y EA, la elevación de la ALT ≥ 5 x LSN fue poco frecuente y se detectó en más pacientes tratados con golimumab (del 0,4% al 0,9%) que pacientes control (0,0%). No se observó esta tendencia en la población con APs. En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en AR, APs y EA, con una mediana de seguimiento de 5 años, la elevación de la ALT ≥ 5 x LSN tuvo una incidencia similar en los grupos tratados con golimumab y de control. Por lo general, estas elevaciones fueron asintomáticas y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron al continuar o suspender el tratamiento con golimumab o al modificar los medicamentos concomitantes. En los períodos controlados de los ensayos pivotaes en CU de inducción con golimumab, se observaron elevaciones de la ALT ≥ 5 x LSN en proporciones similares entre pacientes tratados con golimumab y tratados con placebo (de 0,3% a 1,0%, respectivamente). En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en CU, con una mediana de seguimiento de 1 año, la incidencia de la elevación de ALT ≥ 5 x LSN fue 0,7% en pacientes que reciben golimumab durante el período de mantenimiento del estudio en CU.

Dentro de los ensayos pivotaes en AR, APs y EA, un paciente con alteraciones hepáticas previas y medicamentos como factor de confusión que había recibido golimumab sufrió una hepatitis icterica no infecciosa que resultó mortal. No puede excluirse el papel de golimumab como un factor contribuyente o agravante.

Reacción en la zona de inyección

En los períodos controlados de los ensayos pivotaes, el 5,1% de los pacientes tratados con golimumab presentaron reacciones en la zona de inyección, frente al 2,0% en los

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º 4444

7207

pacientes control. La presencia de anticuerpos anti-golimumab puede incrementar riesgo de reacciones en la zona de inyección. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección fueron leves o moderadas, siendo la manifestación más frecuente el eritema en la zona de inyección. Las reacciones en la zona de inyección no suelen requerir que se interrumpa el tratamiento.

En los ensayos controlados de fase IIb y III en AR, APs, EA, asma persistente grave y en los ensayos de fase II/III en CU, ningún paciente tratado con golimumab sufrió ninguna reacción anafiláctica.

Autoanticuerpos

Durante el año de seguimiento de los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes, el 3,5% de los pacientes tratados con golimumab y el 2,3% de los pacientes control tuvieron un resultado positivo para ANA (título de 1:160 o mayor). La presencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA) al año de seguimiento fue poco frecuente en los pacientes que en al inicio del tratamiento habían sido negativos para dichos anticuerpos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han administrado dosis únicas de hasta 10 mg/kg por vía intravenosa en un ensayo clínico sin que se haya establecido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda la monitorización del paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y se instaurará inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

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

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

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

PRESENTACIÓN

SIMPONI® 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

M

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

7207



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.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar 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: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

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

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

Fecha de última revisión: __/__/__


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mes. Neg. N° 11414

M