FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO

SIMPONI®
Golimumab
50mg/0.5mL
SOLUCIÓN INYECTABLE
Vía Subcutánea

COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma prellenada x 0.5mL contiene:		**Cada jeringa prellenada x 0.5mL contiene:**	
Golimumab*	50mg	Golimumab*	50mg
Excipientes c.s.p.		Excipientes c.s.p.	

*****Anticuerpo monoclonal IgG1k humano producido en una línea celular de hibridoma murino mediante tecnología de DNA recombinante.

Excipiente con efecto conocido:
Cada pluma y jeringa prellenada contiene 20.5 mg de sorbitol por cada dosis de 50 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección *Lista de excipientes*.

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es de incoloro a amarillo claro.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide (AR)
SIMPONI®, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado en:

- el tratamiento de artritis reumatoide activa, de moderada a grave, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluido el MTX, no ha sido adecuada.
- el tratamiento de 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 idiopática juvenil
Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

SIMPONI® en combinación con MTX está indicado en el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular en niños a partir de 2 años, que no han respondido de forma adecuada al tratamiento previo con MTX.

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 sección *Propiedades farmacodinámicas*) y mejorar la función física.

Espondiloartritis axial
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.

Espondiloartritis axial no radiológica (EsA axial no-radiológica)
SIMPONI® está indicado para el tratamiento de espondiloartritis axial no radiológica activa y grave en adultos con signos objetivos de inflamación, determinados por una proteína C-reactiva (PCR) elevada y/o por su presencia en imágenes por resonancia magnética (IRM), que han tenido una respuesta inadecuada o que son intolerantes a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

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 corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias.

Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiológica o colitis ulcerosa. A los pacientes tratados con SIMPONI® se les debe entregar la Tarjeta de Información para el Paciente.

Posología

Artritis reumatoide
Se debe administrar SIMPONI® 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes.
SIMPONI® se debe administrar de forma conjunta con MTX.

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial no radiológica
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 de manera habitual dentro de las 12 a 14 semanas de tratamiento (después de 3-4 dosis). Se debe reconsiderar la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

Pacientes con peso corporal superior a 100kg
Para todas las indicaciones anteriores, en pacientes con AR, APs, EA o EsA axial no radiológica con un peso corporal de más de 100kg y que no alcancen una respuesta clínica adecuada después de 3 o 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 100mg comparado con la dosis de 50mg (ver sección *Reacciones adversas*). Se debe reconsiderar la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico después de recibir entre 3 y 4 dosis adicionales de 100mg.

Colitis ulcerosa
Pacientes con peso corporal inferior a 80 kg
SIMPONI® se administra como una dosis inicial de 200mg, seguido de 100mg en la semana 2. Los pacientes que tienen una respuesta adecuada deben recibir 50 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas. Los pacientes que tienen una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de continuar con 100 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*).

Pacientes con peso corporal superior o igual a 80 kg
SIMPONI® se administra como una dosis inicial de 200mg seguido de 100mg en la semana 2, y posteriormente 100mg cada 4 semanas (ver sección *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 de manera habitual dentro de las 12-14 semanas de tratamiento (después de 4 dosis). Se debe reconsiderar la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

<u>Dosis olvidadas</u>
Si un paciente se olvida inyectar SIMPONI® en la fecha programada, se debe inyectar la dosis olvidada tan pronto como el paciente lo recuerde. Se debe indicar 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 se debe inyectar la dosis olvidada y mantener el calendario original.
- Si la dosis se ha retrasado más de 2 semanas, el paciente se debe inyectar la dosis olvidada y se debe establecer un nuevo calendario a partir de la fecha de esta inyección.

<u>Poblaciones especiales</u>
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
En indicaciones distintas de la AIJp, no se ha establecido la seguridad y eficacia de SIMPONI® en pacientes menores de 18 años.

Artritis idiopática juvenil poliarticular
Administrar SIMPONI® 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes, en niños con un peso corporal de al menos 40 kg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza de manera habitual dentro de las 12-14 semanas de tratamiento (después de 3-4 dosis). Se debe reconsiderar la continuación del tratamiento en niños que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Forma de administración
SIMPONI® es para administrar por vía subcutánea. Tras un entrenamiento adecuado en la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes se pueden autoinyectar si su médico lo considera adecuado, 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 uso detalladas que figuran en el inserto. Si son necesarias varias inyecciones, las inyecciones se deben administrar en diferentes zonas del cuerpo.

Para consultar las instrucciones de administración, ver sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.*

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Lista de Excipientes.*

Tuberculosis (TB) activa u otras infecciones graves como sepsis, e infecciones oportunistas (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Insuficiencia cardiaca moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA) (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote el medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones
Se debe vigilar de cerca a los pacientes para detectar infecciones, incluida la tuberculosis, antes, durante y tras el tratamiento con golimumab. Dado que la eliminación de golimumab puede llevar hasta 5 meses, se debe 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 golimumab (ver sección *Contraindicaciones*).

No se debe administrar golimumab a pacientes con una infección activa, clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considere la utilización de golimumab en pacientes con infección crónica o antecedentes de infección recurrente. Se debe advertir a los pacientes de forma adecuada, de los factores de riesgo potenciales de infección y de que eviten la exposición a los mismos.

Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves.
En pacientes tratados con golimumab 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 tratamiento 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 golimumab se deben controlar estrechamente y someter a una completa evaluación diagnóstica. Si el paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, se debe suspender la administración de golimumab e iniciarse el tratamiento antimicrobiano o antifúngico adecuado hasta que la infección esté controlada.

Antes de iniciar el tratamiento con golimumab, para los pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento con golimumab. En pacientes de riesgo tratados con golimumab, se debe sospechar una infección fúngica invasiva si desarrollan una enfermedad sistémica grave. Si es factible, el diagnóstico y la administración del tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes, se debe consultar con un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas

Tuberculosis
Se han notificado casos de tuberculosis en pacientes que recibieron golimumab. Se ha observado que en la mayoría de estos casos la tuberculosis fue extrapulmonar, y se presentó como enfermedad local o diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con golimumab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva (‘latente’). Esta evaluación debe incluir una historia clínica detallada con antecedentes de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y tratamiento inmunosupresora previo y/o actual. Se deben 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 Información 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 se debe iniciar el tratamiento con golimumab (ver sección *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 de forma cuidadosa la relación beneficio/riesgo del tratamiento con golimumab.

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 golimumab, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar el tratamiento frente a la tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con golimumab 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 tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio del tratamiento con golimumab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento.

Se han producido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con golimumab durante y después del tratamiento de tuberculosis latente. Los pacientes que reciben golimumab se deben controlar de cerca para detectar signos y/o síntomas de tuberculosis activa, incluidos 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 debe indicar a todos los pacientes que consulten con su médico si aparecen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con golimumab.

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

Los pacientes se deben hacerla prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con golimumab. 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 golimumab se deben monitorizar estrechamente para detectar signos y/o síntomas 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 golimumab 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 cuando se considere 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 post-comercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años). Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir 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 golimumab, 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 golimumab fue superior a la esperada en la población general. Se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados son golimumab. 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 post-comercialización se han notificado en raras ocasiones casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes tratados con antagonistas del TNF (ver sección *Reacciones adversas*). 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 golimumab se debe considerar cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con antagonistas del TNF no se puede excluir.

Neoplasias distintas al linfoma
En las fases controladas de los ensayos clínicos fase IIb y fase III en AR, APs, EA y CU con SIMPONI®, la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos de golimumab 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 antecedentes de displasia o carcinoma de colon se deben someter 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 golimumab, se deben evaluar cuidadosamente los riesgos y los beneficios para los pacientes y se debe considerar la interrupción del tratamiento.
En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de golimumab en pacientes con asma persistente grave, se notificaron más neoplasias en pacientes tratados con golimumab

comparado con los pacientes control (ver sección *Reacciones adversas*). Se desconoce la relevancia de este dato.

En un ensayo clínico exploratorio en el cual se evaluaba el uso de otro agente anti-TNF, infliximab, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se notificaron más neoplasias, principalmente de pulmón o cabeza y cuello, en los pacientes tratados con infliximab comparado con los pacientes control. Todos los pacientes tenían antecedentes 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 y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido golimumab (ver sección *Reacciones adversas)*. Se recomiendan exámenes periódicos de la piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo para cáncer de piel.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)
Con los antagonistas del TNF, incluido golimumab, se han comunicado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y de nueva aparición de ICC. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva y aumento de la mortalidad por ICC. No se ha estudiado golimumab en pacientes con ICC. golimumab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes se deben vigilar de cerca y no se debe continuar el tratamiento con golimumab en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o en los que se observe un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca (ver sección *Contraindicaciones*).

Trastornos neurológicos
El uso de antagonistas del TNF, incluido golimumab, ha sido asociado con la nueva aparición de casos o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiológica 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 deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con anti-TNF antes del inicio del tratamiento con golimumab. Si aparecen estas enfermedades, se debe considerar la interrupción de golimumab (ver sección *Reacciones adversas*).

Cirugía
La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con golimumab en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, incluida la arterioplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se debe tener en cuenta la larga semivida de este medicamento. En un paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con golimumab se debe controlar estrechamente la aparición de infecciones, y adoptar las medidas adecuadas.

Inmunosupresión
Existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluido golimumab, 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_{α} que provoca el tratamiento anti-TNF, puede desencadenar el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con golimumab y es positivo para anticuerpos anti-DNA de doble cadena, se debe interrumpir el tratamiento con golimumab (ver sección *Reacciones adversas*).

Reacciones hematológicas
Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido golimumab. Se debe indicar a todos los pacientes que si desarrollan signos y síntomas indicativos de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, sangrado, cardenales, palidez) deben acudir inmediatamente en busca de asistencia médica. Se debe considerar interrumpir la administración de golimumab 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 otros antagonistas del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con el tratamiento de combinación, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF. No se recomienda la administración conjunta de golimumab 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 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 golimumab y abatacept.

Administración concomitante con otros tratamientos biológicos
No hay información suficiente relativa al uso concomitante de golimumab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que golimumab. No se recomienda el uso concomitante de golimumab 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 golimumab pueden recibir simultáneamente vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos (ver secciones *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Fertilidad, embarazo y lactancia*). En pacientes que están recibiendo tratamiento 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 golimumab.

Reacciones alérgicas
En la experiencia post-comercialización, se han observado reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (que incluye reacción anafiláctica) tras la administración de golimumab. Algunas de estas reacciones se produjeron tras la primera administración de golimumab. Si se produce una reacción anafiláctica u otras reacciones alérgicas graves, se debe interrumpir inmediatamente la administración de golimumab e iniciar el tratamiento adecuado.

Sensibilidad al látex
La tapa de la aguja en la pluma prellenada y la jeringa prellenada se fabrican a partir de goma seca natural que contiene látex, y puede provocar 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 golimumab 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. No hubo pacientes de edad igual o superior a 45 años en el ensayo de EsA axial no-radiológica.

Insuficiencia renal y hepática
No se han llevado a cabo ensayos específicos de golimumab en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Golimumab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección *Posología y forma de administración*).

Pediatría

Vacunas
Siempre que sea posible, antes de iniciar el tratamiento con golimumab se recomienda que los pacientes pediátricos tengan al día todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación en vigor (Ver arriba Vacunas/agentes infecciosos terapéuticos).

Excipientes
SIMPONI® contiene sorbitol. En pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta (ver sección *Composición cualitativa y cuantitativa*).

Potenciales errores de medicación
SIMPONI® está registrado en dosis de 50 mg para administración subcutánea. Es importante utilizar la dosis adecuada para administrar la dosis correcta según se indica en la posología (ver

sección *Posología y forma de administración*). Se debe tener cuidado al proporcionar la dosis adecuada para asegurar que los pacientes no están infra o sobre dosificados.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Uso concomitante con otros tratamientos biológicos
No se recomienda la administración conjunta de golimumab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que golimumab, incluidas anakinra y abatacept (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Vacunas de microorganismos vivos/agentes infecciosos terapéuticos
Las vacunas de microorganismos vivos no se deben administrar de manera simultánea con golimumab (ver secciones *Advertencias y precauciones especiales de empleo y Fertilidad, embarazo y lactancia*).

No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y golimumab (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Metotrexato
Aunque el uso concomitante de MTX provoca un aumento de las concentraciones en estado estacionario de golimumab en pacientes con AR, APs o EA, los datos no sugieren que sea necesario realizar un ajuste de dosis ni de golimumab ni de MTX (ver sección *Propiedades farmacocinéticos*).

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
.
Hay una cantidad moderada de embarazos que estuvieron expuestos a golimumab (aproximadamente 400), registrados de forma prospectiva, que finalizaron en recién nacido vivo con desenlace conocido, entre los que se incluyen 220 embarazos expuestos durante el primer trimestre. En un estudio poblacional del Norte de Europa con 131 embarazos (y 134 lactantes), hubo 6/134 (4.5%) acontecimientos de anomalías congénitas importantes tras la exposición a SIMPONI® en el útero frente a 599/10.823 (5.5%) de acontecimientos procedentes de tratamientos sistémicos no biológicos comparado con el 4.6% en la población general del estudio. Las razones de probabilidades (OR, por sus siglas en inglés) ajustadas por las variables de confusión fueron OR de 0,79 (IC del 95% 0.35-1.81) para SIMPONI® frente a tratamientos sistémicos no biológicos, y OR de 0.95 (IC del 95% 0.42- 2.16) para SIMPONI® frente a la población general, respectivamente.

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 sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección *Datos preclínicos sobre seguridad*). La experiencia clínica disponible es limitada. Golimumab sólo se debe usar durante el embarazo 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 lactantes 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 lactantes expuestos a golimumab en el útero durante los 6 meses después de la última inyección de golimumab de la madre durante el embarazo (ver las secciones *Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Lactancia
Se desconoce si golimumab es excretado en la leche materna o si se absorbe de forma sistémica 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 TNFα del ratón, no mostró efectos relevantes sobre la fertilidad (ver sección *Datos preclínicos sobre seguridad*).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de SIMPONI® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Sin embargo, se puede producir mareo tras la administración de SIMPONI® (ver sección *Reacciones adversas*).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad
La reacción adversa (RA) al medicamento (RAM) más frecuente notificada en el periodo controlado de los ensayos pivotales en AR, APs, EA, EsA axial no-radiológica y CU, fue la infección del tracto respiratorio superior, produciéndose en el 12.6% de los pacientes tratados con golimumab, comparado con el 11.0% de los pacientes control. Las reacciones adversas (RAs) más graves que se han notificado con golimumab son infecciones graves (como sepsis, neumonía, TB, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas), trastornos desmielinizantes, la reactivación del VHB, ICC, procesos autoinmunes (síndrome tipo lupus), reacciones hematológicas, hipersensibilidad sistémica grave (que incluye reacción anafiláctica), vasculitis, linfoma y leucemia (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las RAs al medicamento (RAM) observadas en los ensayos clínicos y las notificadas de la experiencia post-comercialización a nivel mundial con el uso de golimumab. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las RAs se enumeran según su frecuencia de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000); muy raras (< 1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1
Tabla de las RAs

Infecciones e infestaciones		
	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 (como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, absceso
	Poco frecuentes	Sepsis que incluye shock séptico, pielonefritis
	Raras	Tuberculosis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasivas [histoplasmosis, coccidioidomicosis y neumocistiasis], bacterias, infección micobacteriana atípica y protozoaria), reactivación de hepatitis B, artritis bacteriana, bursitis infecciosa.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas		
	Poco frecuentes	Neoplasias (tales como cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, nevo melanocítico)
	Raras	Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel
	Frecuencia no conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T*, sarcoma de Kaposi.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
	Frecuentes	Leucopenia (que incluye neutropenia), anemia
	Poco frecuentes	Trombocitopenia, pancitopenia
	Raras	Anemia aplásica, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico		
	Frecuentes	Reacciones alérgicas (broncoespamo, hipersensibilidad, urticaria), autoanticuerpo positivo
	Raras	Reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (que incluye reacción anafiláctica), vasculitis (sistémica), sarcoidosis
Trastornos endocrinos		
	Poco frecuentes	Trastorno de tiroides (como hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
	Poco frecuentes	Glucosa en sangre elevada, lípidos elevados
Trastornos psiquiátricos		
	Frecuentes	Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso		

	Frecuentes	Mareo, cefalea, parestesia
	Poco frecuentes	Trastornos del equilibrio
	Raras	Trastornos desmielinizantes (central y periférico), disgeusia
Trastornos oculares		
	Poco frecuentes	Trastornos visuales (como visión borrosa y disminución de la agudeza visual), conjuntivitis, alergia ocular (como prurito e irritación)
Trastornos cardíacos		
	Poco frecuentes	Arritmia, trastorno isquémico de la arteria coronaria
	Raras	Insuficiencia cardiaca congestiva (nueva aparición o empeoramiento)
Trastornos vasculares		
	Frecuentes	Hipertensión
	Poco frecuentes	Trombosis (como venosa profunda y aórtica), rubefacción
	Raras	Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
	Frecuentes	Asma y síntomas relacionados (como sibilancias e hiperactividad bronquial)
	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales		
	Frecuentes	Dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, alteraciones gastrointestinales inflamatorias (como gastritis y colitis), estomatitis
	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, erupción, alopecia, dermatitis
	Poco frecuentes	Reacción cutánea ampollosa, psoriasis (por nueva aparición o empeoramiento de psoriasis pre-existente, palmar/plantar y pustular), urticaria
	Raras	Reacciones liquenoides, exfoliación de la piel, vasculitis (cutánea)
	Frecuencia no conocida	Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
	Raras	Síndrome tipo lupus
Trastornos renales y urinarios		
	Raras	Trastorno vesicales, trastornos renales
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		
	Poco frecuentes	Trastornos de la mama, trastornos del ciclo menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
	Frecuentes	Pirexia, astenia, reacción en la zona de inyección (como eritema, urticaria, induración, dolor, cardenales, prurito, irritación y parestesia 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

A lo largo de esta sección, la mediana de duración del seguimiento (aproximadamente 4 años) se presenta, en general, para todos los tratamientos de golimumab. Donde el tratamiento de golimumab se describe por dosis, la mediana de duración del seguimiento varía (aproximadamente, 2 años para dosis de 50 mg y aproximadamente, 3 años para dosis de 100 mg), ya que los pacientes pueden haber cambiado entre las dosis.

Descripción de algunas reacciones adversas al medicamento

Infecciones
La reacción adversa más frecuente notificada, en el período controlado de los ensayos pivotales, fue la infección del tracto respiratorio superior, presente en el 12.6% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por cada 100 pacientes-año: 60.8; intervalo de confianza [IC] del 95%: 55.0, 67.1) comparado con el 11.0% de los pacientes control (incidencia por cada 100 pacientes-año: 54.5; IC del 95%: 46.1, 64.0). En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por cada 100 pacientes-año de infecciones del tracto respiratorio superior fue de 34.9 episodios, IC del 95%: 33.8, 36-0 en los pacientes tratados con golimumab.

En el periodo controlado de los ensayos pivotales, se observaron infecciones en el 23.0% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por cada 100 pacientes-año: 132.0; IC del 95%: 123.3, 141.1) en comparado con el 20.2% de los pacientes control (incidencia por cada 100 pacientes-año: 122.3; IC del 95%: 109.5, 136.2). En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por cada 100 pacientes-año de infecciones fue de 81.1 episodios, IC del 95%: 79.5, 82.8 en los pacientes tratados con golimumab.

En el periodo controlado de los ensayos en AR, APs, EA y EsA axial no-radiológica, se observaron infecciones graves en el 1.2% de los pacientes tratados con golimumab y en el 1.2% de los pacientes control. Durante el seguimiento la incidencia de infecciones graves por cada 100 pacientes-año en el periodo controlado de los ensayos en AR, AP, EA y EsA axial no-radiológica, fue de 7.3 eventos; IC del 95%: 4.6, 11.1 en el grupo de tratamiento con golimumab 100mg, 2.9; IC del 95%: 1.2, 6.0 en el grupo de tratamiento con golimumab 50mg y 3.6; IC del 95%: 1.5, 7.0 en el grupo placebo. En el periodo controlado de los ensayos de CU de inducción con golimumab, se observaron infecciones graves en el 0.8% de los pacientes tratados con golimumab comparado 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 pivotales con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de infecciones graves, incluyendo infecciones oportunistas y TB en pacientes tratados con golimumab 100 mg comparado con los pacientes tratados con golimumab 50mg. La incidencia por cada 100 pacientes-año de todas las

infecciones graves fue de 4.1 episodios, IC del 95%: 3.6, 4.5 en los pacientes tratados con golimumab 100 mg y de 2.5 episodios, IC del 95%: 2.0, 3.1 en los pacientes tratados con golimumab 50mg.

Neoplasias

Linfoma
En los ensayos pivotales, 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 hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de linfoma en pacientes tratados con golimumab 100mg comparada con los pacientes tratados con golimumab 50mg. Se diagnosticó linfoma en 11 pacientes (1 en el grupo de tratados con golimumab 50mg y 10 en los grupos de tratados con golimumab 100mg) con una incidencia (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año durante el seguimiento de 0.03 (0.00, 0.15) y de 0.13 (0.06, 0.24) episodios con golimumab 50 mg y 100 mg, respectivamente, y de 0.00 (0.00, 0.57) 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 sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Neoplasias distintas al linfoma
En los periodos controlados de los ensayos pivotales y durante aproximadamente 4 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 4 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 periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se diagnosticó cáncer de piel no melanoma en 5 pacientes tratados con placebo, 10 con golimumab 50 mg y 31 con golimumab 100 mg, siendo la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de 0.36 (0.26, 0.49) con golimumab combinado y de 0.87 (0.28, 2.04) con placebo.

En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se diagnosticaron neoplasias, sin incluir melanoma, linfoma ni cáncer de piel no melanoma, en 5 pacientes tratados con placebo, 21 con golimumab 50mg y 34 con golimumab 100mg, siendo la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de 0.48 (0.36, 0.62) con golimumab combinado y de 0.87 (0.28, 2.04) con placebo (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Casos notificados en los ensayos clínicos en asma
En un ensayo clínico exploratorio, 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 200mg, golimumab 100mg o golimumab 50mg por vía subcutánea cada 4 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 1 paciente, cáncer de piel no melanoma en 2 pacientes y otras neoplasias en 5 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 periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de enfermedad desmielinizante en pacientes tratados con golimumab 100mg comparado con pacientes tratados con golimumab 50mg (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Elevaciones de las enzimas hepáticas
En el periodo controlado de los ensayos pivotales en AR y APs, la proporción de pacientes tratados con golimumab y de pacientes control 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 y en EsA axial no-radiológica, se observó una elevación leve de la ALT en un mayor número de pacientes tratados con golimumab (26.9%) que de pacientes control (10.6%). En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales 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 el periodo controlado de los ensayos pivotales en CU de inducción con golimumab, se observaron elevaciones leves de la ALT (> 1 y < 3x LSN) en proporciones similares entre pacientes tratados con golimumab y pacientes control (de 8.0% a 6.9%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales en CU, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con elevación leve de la ALT fue 24,7% en pacientes que reciben golimumab durante el periodo de mantenimiento del estudio en CU.

En el periodo controlado de los ensayos pivotales en AR y EA, la elevación de la ALT ≥ 5 x LSN fue poco frecuente y se observó en más pacientes tratados con golimumab (del 0,4% al 0,9%) que en pacientes control (0.0%). No se observó esta tendencia en la población con APs. En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales 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 pacientes tratados con golimumab y los pacientes 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. No se notificaron casos en los periodos controlados y no controlados del ensayo de la EsA axial no-radiológica (hasta 1 año). En los periodos controlados de los ensayos pivotales 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 periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales en CU, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con elevación de la ALT ≥ 5 x LSN fue del 0.8% en pacientes que reciben golimumab durante el periodo de mantenimiento del estudio en CU.

Dentro de los ensayos pivotales en AR, APs, EA y EsA axial no-radiológica, un paciente en un ensayo en AR con alteraciones hepáticas previas y medicamentos como factor de confusión que había recibido golimumab sufrió una hepatitis ictérica no infecciosa que resultó mortal. No se puede excluir el papel de golimumab como un factor contribuyente o agravante.

Reacciones en la zona de inyección
En los periodos controlados de los ensayos pivotales, el 5.4% de los pacientes tratados con golimumab presentaron reacciones en la zona de inyección, frente al 2.0% en los pacientes control. La presencia de anticuerpos anti-golimumab puede incrementar el 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/o III en AR, APs, EA, EsA axial no-radiológica, asma persistente grave y en los ensayos de fase II/III en CU, ningún paciente tratado con golimumab sufrió reacciones anafilácticas.

Autoanticuerpos
Durante el año de seguimiento de los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales, el 3.5% de los pacientes tratados con golimumab y el 2.3% de los pacientes control tuvieron por primera vez un resultado positivo para ANA (título de 1:160 o mayor). La frecuencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA) al año de seguimiento fue del 1.1% en los pacientes que al inicio del tratamiento habían sido negativos para dichos anticuerpos.

Población pediátrica
Artritis idiopática juvenil poliarticular
La seguridad de golimumab ha sido estudiada en un ensayo de fase III en 173 pacientes de 2 a 17 años con AIJp. El periodo medio de seguimiento fue de dos años, aproximadamente. En este ensayo, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas notificadas fueron en general similares a aquellas observadas en los ensayos en AR en adultos.

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 directamente la línea de atención al usuario 0800 00873 o a través del correo electrónico Infojanssen@janpe.jnj.com.

Sobredosis

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

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
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 el 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) comparado con los grupos placebo, y el tratamiento con SIMPONI® dio lugar a reducciones significativas de la concentración en suero de IL-6, ICAM-1, matriz metaloproteinasa 3 (MMP-3) y factor de crecimiento endotelial (VEGF) con respecto a los valores basales comparado con el tratamiento de control.
También se redujeron los niveles 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 en 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 3 meses antes de la selección. Los pacientes presentaban dolor en al menos 4 articulaciones y tumefacción en al menos 4 articulaciones. Se administró SIMPONI® o placebo por vía subcutánea cada 4 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) y/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/u otras causas distintas de seguridad y eficacia (29%, en su mayoría motivos económicos).

En el ensayo GO-BEFORE se evaluaron 637 pacientes con AR activa que no habían recibido con anterioridad MTX ni 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. 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 ensayo GO-FORWARD, las co-variables primarias 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 primaria de eficacia fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ACR 20 en la semana 14. En el ensayo GO-BEFORE, las co-variables primarias 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 primarias de eficacia, se llevaron a cabo otras evaluaciones del efecto del tratamiento con SIMPONI® sobre los signos y síntomas de la artritis, respuesta radiológica, 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 2 se recogen los principales resultados ACR con la dosis de SIMPONI® 50 mg a las semanas 14, 24 y 52 en los ensayos GO-FORWARD, GO-AFTER y GO-BEFORE, que se describen a continuación. Las respuestas se observaron 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 más MTX, 48 siguieron con el tratamiento hasta la semana 104. Entre ellos, 40, 33 y 24 pacientes tuvieron 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.

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.

Tabla 2
Principales resultados de eficacia de la fase control 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
nª	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%

nª 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 de moderada a grave (grupos combinados de SIMPONI® 50 y 100 mg más MTX frente a MTX solo para la ACR50) 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 SIMPONI® 50 mg más MTX que alcanzaron una respuesta ACR fue generalmente más alto, pero no significativamente diferente comparado con MTX solo (ver Tabla 2). Se realizaron análisis adicionales en subgrupos representativos de la población indicada de pacientes con AR grave, activa y progresiva. Se demostró en general un mayor efecto de SIMPONI® 50 mg más MTX frente a MTX solo en la población indicada comparado 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 especificadas en las semanas 14 y 24 (p ≤ 0.001). Entre los pacientes que permanecieron en el tratamiento de SIMPONI® al que fueron asignados al azar al inicio del estudio, las respuestas DAS 28 se mantuvieron hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en 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 continuo de 6 meses. En la semana 52, el 15% de los pacientes tratados con SIMPONI® 50 mg más MTX consiguieron una respuesta clínica significativa comparado 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 más 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 radiológica
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 radiológicamente 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 3 se presentan los principales 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 radiológicos 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 radiológicos fueron similares desde la semana 104 hasta la semana 256.

Tabla 3
Media (DS) radiológica 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**
nª	**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 la 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 del 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)**

nª 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 período basal que era clínica y estadísticamente significativa comparado con el control en la semana 24. Entre los pacientes que permanecieron en el tratamiento de 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 la semana 104 hasta la semana 256.

En el ensayo GO-FORWARD se detectó una mejoría 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® comparado con 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 del 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 del 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 fatiga para la evaluación funcional en el tratamiento de enfermedades crónicas (FACIT-F), fue estadísticamente significativa.

Artritis psoriásica
La seguridad y la eficacia de SIMPONI® se evaluaron mediante un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (GO-REVEAL) en 405 adultos con APs activa (dolor en 3 o más articulaciones y tumefacción en 3 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 6 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 4 semanas. Los pacientes se asignaron al azar al tratamiento 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 a formar parte de un estudio de extensión abierto a largo plazo en la semana 52. Alrededor del cuarenta y ocho por ciento de los pacientes continuaron con una dosis estable de metotrexato (≤ 25 mg a la semana). Las co-variables primarias 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® 50 mg y 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® 50 mg y SIMPONI® 100 mg según el criterio del médico del estudio.

Signos y síntomas
En la Tabla 4 se recogen los principales resultados con la dosis de 50 mg en las semanas 14 y 24, que se describen a continuación.

Tabla 4
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%
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 ≥ 3% del BSA (Superficie Corporal Afectada) en el período basal, 79 pacientes (69,9%) del grupo placebo y 109 (74.3%) del grupo de tratamiento con SIMPONI® 50 mg.

Se observaron respuestas en la primera evaluación (semana 4) tras la administración inicial 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 diferencias en la respuesta observada en los grupos de tratamiento con SIMPONI® entre los pacientes que recibieron MTX concomitante 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 en DAS 28 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 al comienzo del estudio, las respuestas DAS 28

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

El tratamiento con SIMPONI® 50 mg redujo la tasa de progresión del daño articular periférico comparado con el tratamiento con placebo en la semana 24 medido por el cambio desde el valor basal en el índice modificado total vdH-S (media ± desviación estándar fue 0,27 ± 1,3 en el grupo placebo comparado con -0,16 ± 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 radiológicos para 126 pacientes, de los cuales el 77% no mostró progresión comparado con el valor basal. En la semana 104, estaban disponibles los datos radiológicos 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®, porcentajes similares de pacientes no mostraron progresión desde el valor basal desde la semana 104 hasta la semana 256.

Espondiloartritis axial
Espondilitis anquilosante
La seguridad y la eficacia de SIMPONI® se evaluaron en un ensayo 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 primaria 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 comparado con placebo hasta la semana 24.

En la Tabla 5 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® 50 mg 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 5
Principales resultados de 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		
Semana 14	8%	50%
Semana 24	13%	49%

*p ≤ 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 estadísticamente significativas en BASDAI 50, 70 y 90 (p ≤ 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 porcentajes 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 período 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 además 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 calidad de vida relacionada con la salud fueron similares desde la semana 24 hasta la semana 256.

Espondiloartritis axial no radiológica

GO-AHEAD

La seguridad y la eficacia de SIMPONI® se evaluaron en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (GO-AHEAD) en 197 adultos con EsA axial no-radiológica activa y grave (definida como aquellos pacientes que cumpliendo los criterios de clasificación

ASAS para la espondiloartritis axial no cumplían con los criterios de Nueva York modificados para la EA). Los pacientes incluidos en este estudio tenían enfermedad activa (definida por un índice BASDAI ≥ 4 y una puntuación en la Escala Analógica Visual (VAS) para el dolor de espalda total de ≥ 4 en una escala de 0 a 10 cm) a pesar del tratamiento actual o del tratamiento previo con AINEs y que previamente no habían sido tratados con ningún agente biológico incluyendo tratamiento con antagonistas del TNF. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo o SIMPONI® 50 mg administrado por vía subcutánea cada 4 semanas. En la semana 16, los pacientes entraron en una fase de extensión abierta en la cual todos los pacientes recibieron SIMPONI® 50 mg administrado por vía subcutánea cada 4 semanas hasta la semana 48 con evaluaciones de eficacia realizadas hasta la semana 52 y seguimiento de la seguridad hasta la semana 60. Aproximadamente el 93% de los pacientes que estaban recibiendo SIMPONI® al inicio de la fase de extensión abierta (semana 16) continuaron con el tratamiento hasta el final del ensayo (semana 52). Los análisis se realizaron tanto en toda la población incluida (Todos los Tratados (TT, N = 197)) como en la población con Signos Objetivos de Inflamación (SOI, N = 158, definidos por una elevada PCR y/o por la evidencia de sacroileítis en IRM en el estado basal). Se recogieron y analizaron los datos de eficacia comparado con placebo hasta la semana 16. La variable primaria fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ASAS 20 en la semana 16. En la Tabla 6 se recogen los principales resultados obtenidos, que se describen a continuación.

Tabla 6
Principales resultados de eficacia en el ensayo GO-AHEAD a la semana 16

Mejoras en signos y síntomas				
	Todos los pacientes Tratados (TT)		Pacientes con Signos Objetivos de Inflamación (SOI)	
	Placebo	SIMPONI® 50 mg	Placebo	SIMPONI® 50 mg
n[a]	100	97	80	78
% de pacientes respondedores				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Remisión parcial	18%	33%*	19%	35%
ASDAS-C[b] < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Inhibición de la inflamación en articulaciones sacroilíacas (SI) medidas en IRM				
	Placebo	SIMPONI® 50mg	Placebo	SIMPONI® 50mg
n[c]	87	74	69	61
Cambio medio en articulación sacroilíaca puntuación SPARCC[d] en IRM	-0.9	-5.3**	-1.2	-6.4**

[a] n indica los pacientes aleatorizados y los pacientes tratados
[b] Índice de Actividad en la Enfermedad de Espondilitis Anquilosante en Proteína C-Reactiva (TT-Placebo, N = 90; TT-SIMPONI® 50 mg, N = 88; SOI-Placebo, N = 71; SOI-SIMPONI® 50 mg, N = 71)
[c] n refleja el número de pacientes en el estado basal y los datos IRM en la semana 16
[d] SPARCC (Consorcio de Investigación de la Espondiloartritis de Canadá)
** p < 0.0001 en comparaciones SIMPONI® *vs* placebo
* p < 0.05 en comparaciones SIMPONI® *vs* placebo

Se demostraron mejoras estadísticamente significativas en signos y síntomas de EsA axial no-radiológica activa y grave en pacientes tratados con SIMPONI® 50 mg comparado con los pacientes tratados con placebo en la semana 16 (Tabla 6). Se detectaron mejoras en la primera evaluación (semana 4) tras la administración inicial de SIMPONI®. La puntuación SPARCC determinada mediante IRM mostró reducciones estadísticamente significativas en inflamación de la articulación sacroilíaca (SI) en la semana 16 en pacientes tratados con SIMPONI® 50 mg comparado con los pacientes tratados con placebo (Tabla 6). El dolor, evaluado mediante la Escala Analógica Visual (VAS) para el Dolor de Espalda Total y para el Dolor de Espalda Nocturno, y la actividad de la enfermedad medida mediante la puntuación ASDAS-C, mostraron también una mejora estadísticamente significativa desde el estado basal hasta la semana 16 en pacientes tratados con SIMPONI® 50 mg comparado con los pacientes tratados con placebo ($p < 0.0001$).

Se demostraron mejoras estadísticamente significativas en la movilidad espinal evaluada mediante el BASMI (Índice de Metrología de Bath de la Espondilitis Anquilosante) y en la función física evaluada mediante el BASFI en pacientes tratados con SIMPONI® 50 mg comparado con los pacientes tratados con placebo ($p < 0.0001$). Los pacientes tratados con SIMPONI® experimentaron mejoras significativamente mayores en la calidad de vida relacionada con la salud evaluada mediante el cuestionario ASQoL, el cuestionario EQ-5D, y los componentes físicos y mentales del cuestionario SF-36; y experimentaron mejoras significativamente mayores en la productividad, evaluada por una mayor reducción del deterioro general del trabajo y deterioro de la actividad, ésta evaluada mediante el cuestionario WPAI, comparado con los pacientes tratados con placebo.

Para todas las variables descritas anteriormente, se demostraron resultados estadísticamente significativos también en la población con signos objetivos de inflamación (SOI) en la semana 16.

Tanto en las poblaciones de TT como en las de SOI, las mejoras en signos y síntomas, en la movilidad espinal, en la función física, en la calidad de vida y en la productividad observadas entre los pacientes en tratamiento con SIMPONI® 50 mg en la semana 16 continuaron en los que permanecieron en el ensayo en la semana 52.

GO-BACK

La eficacia y seguridad del tratamiento continuado con golimumab (frecuencia de tratamiento completo o reducido) comparado con la retirada del tratamiento, se evaluó en pacientes adultos (18-45 años de edad) con EsA axial no-radiológica activa que mostraron remisión mantenida durante los 10 meses de tratamiento mensual con el estudio abierto de SIMPONI® (GO-BACK). Los pacientes idóneos (aquellos que consiguieron una respuesta clínica en el mes 4 y un estado de inactividad de la enfermedad (ASDAS < 1.3) en los meses 7 y 10) entraron en la fase doble ciego de retirada y se aleatorizaron para continuar con el tratamiento mensual con SIMPONI® (tratamiento completo, N = 63), con el tratamiento cada 2 meses con SIMPONI® (tratamiento reducido, N = 63) o con el tratamiento mensual con placebo (retirada del tratamiento, N = 62) hasta aproximadamente 12 meses.

La variable primaria de eficacia fue el porcentaje de pacientes sin un brote de actividad de la enfermedad. Los pacientes que experimentaron un brote, esto es, con una puntuación ASDAS en 2 evaluaciones consecutivas que mostraron tanto una puntuación absoluta de ≥ 2.1 como un

aumento tras la retirada de > 1.1 en relación con el mes 10 (fin de la fase doble ciego), entraron de nuevo en una fase abierta de reinstauración del tratamiento mensual con Simponi para caracterizar la respuesta clínica.

Respuesta clínica tras la fase doble ciego de retirada del tratamiento
Entre los 188 pacientes con inactividad de la enfermedad que recibieron al menos una dosis de tratamiento en la fase doble ciego, un porcentaje de pacientes significativamente mayor ($p < 0.001$) no experimentaron un brote de la enfermedad al continuar con SIMPONI® a las pautas posológicas de tratamiento completo (84.1 %) o de tratamiento reducido (68.3 %), comparado con la retirada del tratamiento (33.9 %) (Tabla 7).

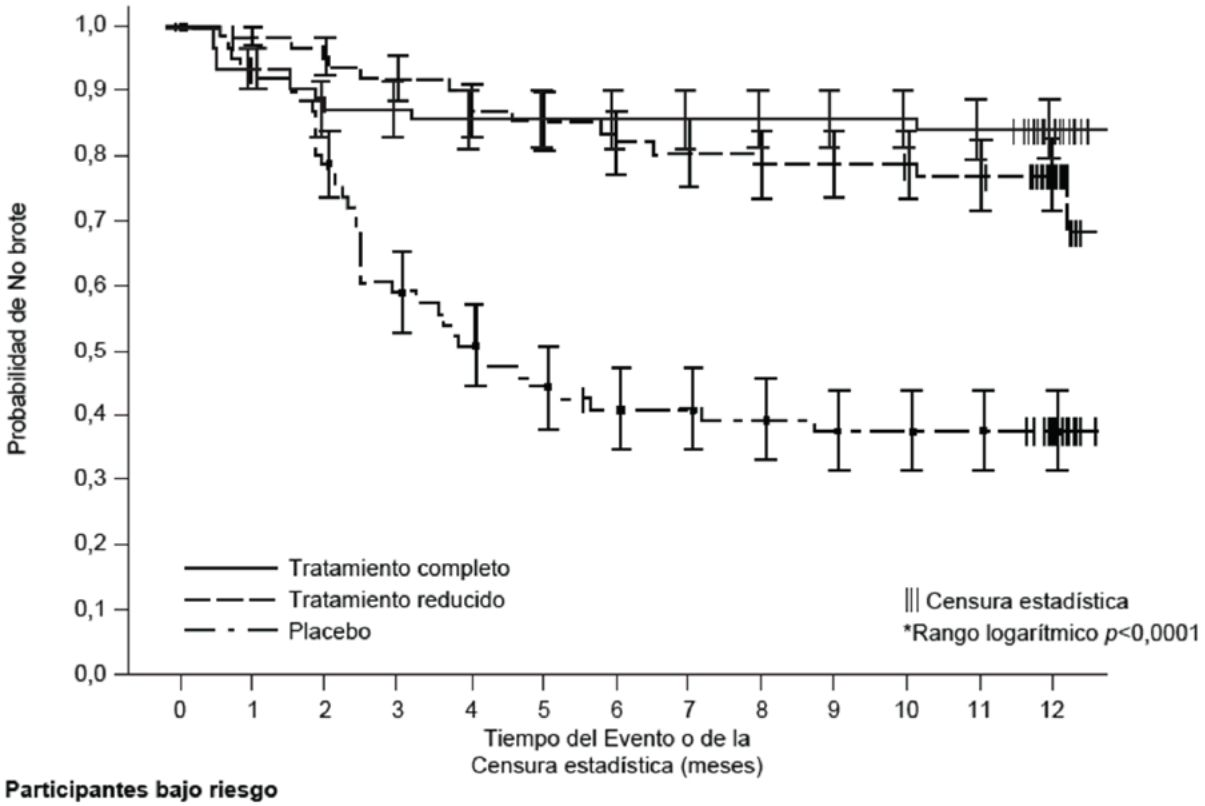
Tabla 7
Análisis del porcentaje de pacientes sin un brote[a]
Población del grupo completo de análisis (Periodo 2 – Doble-ciego)

Tratamiento	n/N	%	Diferencia en % frente a Placebo	
			Estimado (95% IC)[b]	Valor p[b]
GLM SC QMT	**53/63**	**84.1**	**50,2 (34.1; 63.6)**	**<0.001**
GLM SC Q2MT	**43/63**	**68.3**	**34,4 (17.0; 49.7)**	**<0.001**
Placebo	**21/62**	**33.9**		

El grupo completo de análisis incluye todos los participantes aleatorizados que alcanzaron un estado de inactividad de la enfermedad en el periodo 1 y que recibieron al menos una dosis de tratamiento en el estudio ciego.
[a] Definido como ASDAS tras 2 visitas consecutivas en las que mostraron tanto una puntuación absoluta de ≥ 2.1 como un aumento tras la retirada de ≥ 1.1 en relación con el mes 10 (visita 23).
[b] La tasa de error de Tipo I en las comparaciones de tratamiento múltiple (GLM SC QMT frente a placebo y GLM SC Q2MT frente a placebo) se controló mediante un procedimiento de prueba secuencial (descendente). Derivado en base al método de estratificación de Miettinen y Nurminen con una concentración de PCR (> 6 mg/l o ≤ 6 mg/l) como factor de estratificación.
Los participantes que interrumpieron el periodo 2 de forma prematura y antes de un "brote" se contabilizarán como si tuvieran un "brote".
N = Número total de participantes; n = número de participantes sin un brote; GLM = golimumab; SC = subcutáneo, QMT = tratamiento mensual; Q2MT = tratamiento cada dos meses.

En la Figura 1 se muestra la diferencia en el tiempo hasta el primer brote entre el grupo de retirada del tratamiento y cualquiera de los otros grupos de tratamiento con SIMPONI® (rango logarítmico $p < 0.0001$ para cada comparación). En el grupo placebo, los brotes empezaron aproximadamente 2 meses tras la retirada de SIMPONI®, y la mayoría de los brotes ocurrieron dentro de los 4 meses de la retirada del tratamiento (Figura 1).

Figura 1: Análisis de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer brote



Participantes bajo riesgo

GLM QMT	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM Q2MT	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	10

*Punto final no ajustado por multiplicidad. Estratificado por concentración de PCR (> 6mg/l o ≤ 6mg/l). El brote se definió como un índice ASDAS tras 2 visitas consecutivas, en las que mostraron tanto una puntuación absoluta de ≥ 2.1 como un aumento tras la retirada de ≥ 1.1. en relación con el mes 10 (visita 23). Los participantes que no experimentaron brotes fueron censurados en e momento de la retirada o en el mes 13 del periodo 2 de tratamiento en la fase doble ciego. El inicio del periodo 2 representa el día 1 del análisis de Kaplan_Meier para el grupo completo de análisis.

Respuesta clínica a la reinstauración del tratamiento de un brote de la enfermedad
La respuesta clínica se definió como una mejora en el índice BASDAI de ≥ 2 o ≥ 50 % en relación con la media de 2 puntuaciones BASDAI consecutivas atribuidas al brote de la enfermedad. De los 53 participantes con el tratamiento reducido o con la retirada del tratamiento que tenían confirmado un brote de la enfermedad, 51 (96.2 %) lograron una respuesta clínica a SIMPONI® dentro de los primeros 3 meses tras la reinstauración del tratamiento, si bien menos pacientes (71.7 %) pudieron mantenerla durante los 3 meses.

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, de 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.

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. Los pacientes que completaron el estudio de mantenimiento hasta la semana 54, continuaron el tratamiento en un estudio de extensión, evaluando la eficacia hasta la semana 216. La evaluación de la eficacia en el estudio de extensión se basaba en cambios en el tratamiento de corticosteroides, en la Evaluación Global por parte del Médico (PGA) de la actividad de la enfermedad, y en la mejora en la calidad de vida, medidas mediante el cuestionario de la enfermedad intestinal inflamatoria (IBDQ).

Tabla 8
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 ≤ 0.001
* p ≤ 0.01
[a] Definido como una reducción desde el valor basal en la puntuación Mayo en ≥ 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).
[g] 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 comparado 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). Entre los pacientes que entraron en el estudio de extensión, la proporción de pacientes que continuaron sin corticosteroides se mantuvo, en general, hasta la semana 216.

A los pacientes que no alcanzaron la respuesta clínica en la semana 6 en los estudios PURSUIT-Inducción, se les administró SIMPONI®100 mg cada 4 semanas en el estudio PURSUIT-Mantenimiento. En la semana 14, el 28% de estos pacientes alcanzaron la respuesta, definida mediante la puntuación parcial de Mayo (reducción ≥ 3 puntos comparado con el inicio de la inducción). En la semana 54, los resultados clínicos observados en estos pacientes fueron similares a los resultados clínicos notificados para los pacientes que alcanzaron la respuesta clínica en la semana 6.

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.

Aproximadamente el 63% de los pacientes que estaban recibiendo SIMPONI® al inicio del estudio de extensión (semana 56), continuaron en tratamiento hasta el final del estudio (última administración de golimumab en la semana 212).

<u>Inmunogenicidad</u>
En los ensayos de fase III en AR, APs y EA hasta la semana 52, se detectaron anticuerpos frente a golimumab mediante el método de enzimoinmunoanálisis (EIA) en el 5% (105 de 2.062) 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 comparado con los que recibieron golimumab sin MTX (alrededor del 3% [41 de 1.235] frente al 8% [64 de 827], respectivamente).

En EsA axial no-radiológica, se detectaron anticuerpos frente a golimumab mediante el método EIA en el 7% (14 de 193) de los pacientes tratados con golimumab hasta la semana 52.

En los ensayos de fase II y III en CU hasta la semana 54, se detectaron anticuerpos frente a golimumab mediante el método EIA 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 comparado con los que recibieron golimumab sin inmunomoduladores (el 1% (4 de 308) frente al 3% (22 de 638), respectivamente). De los pacientes que continuaron en el estudio de extensión y de los que había muestras evaluables hasta la semana 228, se detectaron anticuerpos frente a golimumab en el 4% (23 de 604) de los pacientes tratados con golimumab. El ochenta y dos por ciento (18 de 22) de los pacientes con anticuerpos positivos tenían anticuerpos neutralizantes *in vitro*.

En el ensayo de AIJp se utilizó un método de EIA de tolerancia farmacológica para la detección de anticuerpos frente a golimumab. Debido a la mayor sensibilidad y a la mejor tolerancia farmacológica, se esperaba detectar una incidencia superior de anticuerpos frente a golimumab con el método de EIA de tolerancia farmacológica comparado con el método de EIA. En el ensayo de AIJp de fase III hasta la semana 48, se detectaron anticuerpos frente a golimumab mediante el método de EIA de tolerancia farmacológica en el 40% (69/172) de los niños tratados con golimumab, de los cuales la mayoría presentaba un título inferior a 1:1.000. Se observó un efecto sobre las concentraciones en suero de golimumab a títulos > 1:100, aunque no se observó un efecto sobre la eficacia hasta títulos > 1:1.000, aunque el número de niños con títulos > 1:1000 era bajo (N = 8). Entre los niños con prueba positiva de anticuerpos frente a golimumab, el 39% (25/65) mostraba anticuerpos neutralizantes. La mayor incidencia de anticuerpos con el método de EIA de tolerancia farmacológica, porque fundamentalmente eran anticuerpos con título bajo, no tuvo una repercusión aparente en los niveles, en la eficacia y en la seguridad del fármaco y, por tanto, no representa una señal de seguridad nueva.

La presencia de anticuerpos frente a golimumab puede incrementar el riesgo de aparición de reacciones en la zona de inyección (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). El bajo número de pacientes que dio positivo para anticuerpos frente a golimumab limita la capacidad de extraer conclusiones definitivas sobre la relación entre estos anticuerpos y la eficacia clínica o los datos de seguridad.

Debido a que las pruebas de inmunogenicidad son específicas por producto y tipo de ensayo, no es adecuado comparar la tasa de anticuerpos con las de otros productos.

<u>Población pediátrica</u>

Artritis idiopática juvenil poliarticular
La seguridad y eficacia de SIMPONI® se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de retirada del tratamiento (GO-KIDS) en 173 niños (de 2 a 17 años)

con AIJp activa con al menos 5 articulaciones activas y una respuesta inadecuada a MTX. En el ensayo se incluyeron niños con AIJ con presentación poliarticular (poliartritis positiva o negativa para el factor reumatoide, oligoartritis extendida, artritis psoriásica juvenil o AIJ sistémica sin síntomas sistémicos presentes). La mediana del número de articulaciones activas en el momento basal fue de 12 y la mediana de PCR fue de 0.17 mg/dl.

La Parte 1 del ensayo consistió de una fase abierta de 16 semanas en la que se incluyó a 173 niños que recibieron SIMPONI® 30 mg/m^2 (un máximo de 50 mg) por vía subcutánea cada 4 semanas y MTX. Los 154 niños que alcanzaron una respuesta ACR-pediátrico 30 en la semana 16 se incorporaron a la Parte 2 del estudio, la fase aleatorizada de retirada del tratamiento, y recibieron SIMPONI® 30 mg/m^2 (un máximo de 50 mg) + MTX o placebo + MTX cada 4 semanas. Después de un brote de la enfermedad, los niños recibieron SIMPONI® 30 mg/m^2 (un máximo de 50 mg) + MTX. En la semana 48, los niños pasaron a una extensión a largo plazo.

Los niños en este estudio demostraron respuestas ACR-pediátrico 30, 50, 70 y 90 desde la semana 4.

En la semana 16, el 87% de los niños alcanzaron una respuesta ACR-pediátrico 30, y el 79%, 66% y 36% de los niños alcanzaron respuestas ACR-pediátrico 50, ACR-pediátrico 70 y ACR-pediátrico 90, respectivamente. En la semana 16, el 34% de los niños presentaban enfermedad inactiva, definida como la presencia de todo lo siguiente: ausencia de articulaciones con artritis activa; ausencia de fiebre, erupción, serositis, esplenomegalia, hepatomegalia o linfadenopatía generalizada atribuibles a la AIJ; ausencia de uveítis activa; valores normales de tasa de ESR (< 20 mm/hora) o PCR (< 1,0 mg/dl); evaluación global por el médico de la actividad de la enfermedad (≤ 5 mm en la VAS); duración de la rigidez matinal < 15 minutos.

En la semana 16, todos los componentes de la respuesta ACR-pediátrico demostraron una mejoría clínicamente importante con respecto al momento basal (ver Tabla 9).

Tabla 9
Mejoría entre el momento basal y la semana 16 de los componentes de la respuesta ACR-pediátrico[a]

	Mediana de la mejoría porcentual
	SIMPONI® 30 mg/m^2 n[b] = 173
Evaluación global por el médico de la enfermedad (VAS[c] 0-10 cm)	88%
Evaluación global por el sujeto/progenitor del bienestar general (VAS 0-10 cm)	67%
Número de articulaciones activas	92%
Número de articulaciones con un rango de movimiento limitado	80%
Función física mediante el CHAQ[d]	50%
Tasa de ESR (mm/h)[e]	33%

[a] momento basal = semana 0
[b] "n" refleja el número de pacientes reclutados
[c] VAS: Escala analógica visual
[d] CHAQ: Cuestionario para la evaluación del estado de salud en la infancia
[e] ESR (mm/h): tasa de sedimentación de eritrocitos (milímetros por hora)

No se alcanzó la variable primaria, el porcentaje de niños con una respuesta ACR-pediátrico 30 en la semana 16 y que no experimentaron un brote entre la semana 16 y la semana 48. La mayoría de los niños no sufrieron un brote entre la semana 16 y la semana 48 (59% en el grupo de SIMPONI® + MTX y 53% en el grupo de placebo + MTX, respectivamente; p = 0.41).

En los subgrupos específicos los análisis de la variable primaria por concentración basal de PCR (≥ 1 mg/dl frente a < 1 mg/dl) demostraron tasas de brotes mayores en los pacientes que recibieron placebo + MTX frente a los pacientes que recibieron SIMPONI® + MTX con concentración basal de PCR ≥1 mg/dl (87% frente a 40%; p = 0.0068).
En la semana 48, el 53% y el 55% de los niños del grupo de SIMPONI® + MTX y del grupo de placebo + MTX, respectivamente, lograron una respuesta ACR-pediátrico 30, y el 40% y el 28% de los niños del grupo de SIMPONI® + MTX y del grupo de placebo + MTX, respectivamente, alcanzaron enfermedad inactiva.

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 colitis ulcerosa (ver sección *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 máxima en suero ($T_{máx}$) tras la administración subcutánea de una dosis única de golimumab a sujetos sanos o pacientes con AR varió entre 2 y 6 días. En sujetos sanos, una inyección subcutánea de 50mg de golimumab dio lugar a una concentración máxima en suero ($C_{máx}$) media ± desviación estándar de 3.1 ± 1.4 µg/ml.

La absorción de golimumab tras una sola inyección subcutánea de 100 mg fue similar cuando se inyectó en la parte superior del brazo, en el abdomen o en 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 la dosis de 50mg o 200mg sea similar.

Distribución
El volumen de distribución medio tras una única administración IV fue 115 ± 19 ml/kg.

Eliminación
El aclaramiento sistémico de golimumab se calculó en 6.9 ± 2.0 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 4 semanas a pacientes con AR, APs o EA, las concentraciones en suero en el estado estacionario se alcanzaron en la semana 12. Con la administración concomitante de MTX, el tratamiento con 50mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas dio lugar a una concentración media en suero (± desviación estándar) en el estado estacionario de aproximadamente 0.6 ± 0,4 µg/ml en los pacientes con

AR activa a pesar del tratamiento con MTX, de aproximadamente 0.5 ± 0.4 µg/ml en los pacientes con APs activa y de aproximadamente 0.8 ± 0.4 µg/ml en los pacientes con EA. Las concentraciones medias en suero en el estado estacionario de golimumab en los pacientes con EsA axial no-radiológica fueron similares a las observadas en pacientes con EA tras la administración por vía subcutánea de 50 mg de golimumab cada 4 semanas.

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 200mg y 100mg de golimumab en la semana 0 y 2, respectivamente y las dosis de mantenimiento de 50mg o 100mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas en adelante a pacientes con CU, las concentraciones en suero de golimumab alcanzaron el estado estacionario 14 semanas después de iniciar el tratamiento, aproximadamente. El tratamiento con 50 mg o 100 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas durante el mantenimiento tuvo como resultado una concentración valle media en suero en el estado estacionario de aproximadamente 0.9 ± 0.5 µg/ml y 1.8 ± 1.1 µg/ml, respectivamente.

En pacientes con CU tratados con 50 mg o 100 mg de golimumab por vía subcutánea 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 a golimumab tenían concentraciones valle en suero de golimumab en el estado estacionario más baja (ver sección *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 10.0mg/kg. Tras la administración de una dosis por vía SC única en sujetos sanos, también se observó una farmacocinética casi proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 50mg a 400mg.

Efecto del peso sobre la farmacocinética
Se puso de manifiesto que el aclaramiento aparente de golimumab tiende a aumentar con el peso corporal (ver sección *Posología y forma de administración*).

Población pediátrica
Se han determinado los parámetros farmacocinéticos de golimumab en 173 niños con AIJp con edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. En el ensayo de AIJp, los niños que recibieron golimumab 30 mg/m^2 (un máximo de 50 mg) por vía subcutánea cada 4 semanas, mostraron medianas de las concentraciones valle en el estado estacionario de golimumab similares entre los diferentes grupos de edad, valores que también fueron parecidos o ligeramente mayores que los observados en pacientes adultos con AR que recibieron 50 mg de golimumab cada 4 semanas.

La modelización y la simulación farmacocinéticas/farmacodinámicas poblacionales en niños con AIJp confirmaron la relación entre las exposiciones en suero a golimumab y la eficacia clínica; y respaldan que la pauta posológica de golimumab 50 mg cada 4 semanas en niños con AIJp de al menos 40 kg logra exposiciones semejantes a las que se han visto que son eficaces en adultos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres 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 en animales ni estudios carcinogénicos a largo plazo.

En un estudio para la fertilidad y la función reproductora general en el ratón, utilizando un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNFα 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 para 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 indicios de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Sorbitol, L-histidina, Polisorbato (PS) 80 y agua para inyección.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Periodo de validez

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase exterior. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Precauciones especiales de conservación.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar. No agitar.
Conservar la pluma prellenada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Mantener fuera del alcance de los niños.

Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón conteniendo 1 jeringa prellenada de vidrio tipo I incoloro de 0.5 mL con aguja fija de acero inoxidable 27G x ½".

Caja de cartón conteniendo 3 jeringas prellenadas de vidrio tipo I incoloro de 0.5 mL con aguja fija de acero inoxidable 27G x ½".

Caja de cartón conteniendo 1 pluma prellenada de polipropileno color gris claro conformada por 1 jeringa prellenada de vidrio I incoloro de 0.5 mL con aguja fija de acero inoxidable 27G x ½"
Puede que solamente estén comercializados algunas formas de presentación.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

SIMPONI® se presenta como una pluma prellenada de un solo uso denominada SmartJect o como una jeringa prellenada de un solo uso. Cada envase incluye instrucciones de uso que describen de forma detallada el uso de la pluma o de la jeringa. Tras sacar la pluma prellenada o la jeringa prellenada de la nevera se deben esperar 30 minutos para que ésta alcance temperatura ambiente, antes de inyectar SIMPONI®. La pluma o la jeringa no se debe agitar.

La solución es de incoloro 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 se debe utilizar si la solución cambia de color, está turbia o contiene partículas extrañas visibles.

El inserto contiene instrucciones detalladas para la preparación y administración de SIMPONI® en una pluma prellenada o en la jeringa prellenada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

FABRICADO POR

BAXTER PHARMACEUTICALS SOLUTIONS LLC – ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

ACONDICIONADO Y LIBERADO POR

CILAG AG - SUIZA

TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO

J&J PRODUCTOS MÉDICOS & FARMACÉUTICOS DEL PERÚ S.A.
Av. Enrique Canaval y Moreyra N°. 480. Of. 1. Piso 13.
Urb. Limatambo. San Isidro. Lima – Perú

LÍNEA DE ATENCIÓN AL USUARIO
Teléfono: 0800 00873
infojanssen@janpe.jnj.com

VERSION DEL TEXTO DE REFERENCIA

EUPI 9 noviembre 2023