



FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO

SIMPONI® 12.5 mg/1 mL
Golimumab
Solución Inyectable
Vía Intravenosa

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada vial de 4mL contiene:

Golimumab 50.00mg

Excipientes c.s.p.

Excipientes: Sorbitol, Monohidrocloreto de L-histidina monohidrato, L-histidina, Polisorbato 80 y Agua para Inyección.

INDICACIONES Y USO

Artritis reumatoide (AR)

SIMPONI®, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa.

Artritis psoriásica (APs)

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

Espondilitis anquilosante (EA)

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

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

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

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Dosificación en adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

El régimen de dosificación de SIMPONI® es 2 mg por kg administrados como perfusión intravenosa por 30 minutos en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 8 semanas. Siga las

Specialist: YBD

MAF revision: CD
QC: DBA

HA approval date

PE_GOLI_solINJ_PI_USPI Feb-21_V3.2+D_es

instrucciones de dilución y administración para SIMPONI® [(ver sección Dosificación y Administración (Instrucciones importantes para la administración))].

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

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

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

El régimen de dosificación de SIMPONI®, basado en el área de superficie corporal, es 80 mg/m² administrado como perfusión intravenosa por 30 minutos en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 8 semanas. Siga las instrucciones de dilución y administración para SIMPONI® [(ver sección Dosificación y Administración (Instrucciones importantes para la administración))].

Evaluación previa a la dosificación para tuberculosis y hepatitis B

Antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® y periódicamente durante el tratamiento, evaluar a los pacientes para determinar tuberculosis activa y realizar pruebas para determinar infección latente [ver sección Advertencias y Precauciones (Infecciones graves)]. Antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®, evaluar a los pacientes para determinar infección por virus de la hepatitis B [ver sección Advertencias y Precauciones (Infecciones graves)].

Instrucciones importantes para la administración

La solución de SIMPONI® para perfusión intravenosa debe diluirse por un profesional de salud utilizando técnicas asépticas, tal como se describe a continuación:

1. Calcular la dosificación y el número de viales de SIMPONI® necesarios con base en la dosificación recomendada para adultos de 2 mg/kg y el peso del paciente para AR, APs y EA. Cada vial de 4 mL de SIMPONI® contiene 50 mg de golimumab. Calcular la dosificación y el número de viales de SIMPONI® necesarios con base en la dosificación recomendada para pacientes pediátricos de 80 mg/m² y el área de superficie corporal para AIJp y pacientes pediátricos con APs . Cada vial de 4 mL de SIMPONI® contiene 50 mg de golimumab.
2. Verificar que el color de la solución en cada vial es incoloro a amarillo claro. La solución puede desarrollar algunas partículas finas translúcidas, ya que golimumab es una proteína. No utilizar si se observa partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas.
3. Diluir el volumen total de la solución de SIMPONI® con cloruro de sodio para inyección USP al 0.9% hasta un volumen final de 100 mL. Por ejemplo, esto se puede lograr mediante la extracción de un volumen de inyección de cloruro de sodio USP al 0.9% del frasco o bolsa de perfusión de 100 mL equivalente al volumen total de SIMPONI®. Lentamente, adicionar el volumen total de la solución de SIMPONI® al frasco o bolsa de perfusión de 100 mL. Mezclar suavemente. Desechar cualquier solución no utilizada remanente en los viales. Alternativamente, SIMPONI® puede ser diluido usando el mismo método descrito anteriormente con inyección de cloruro de sodio USP al 0.45%.

4. Antes de la perfusión, inspeccionar de manera visual la solución de SIMPONI® diluida con la finalidad de detectar partículas o decoloración. No utilizar la solución si se observan partículas o decoloración.
5. Utilizar solo un set de perfusión con un filtro en línea, estéril, no-pirógeno, con baja unión de proteínas (tamaño del poro 0.22 micrómetros o menos).
6. No realizar la perfusión de SIMPONI® concomitantemente en la misma línea intravenosa con otros agentes. No se han realizado estudios de compatibilidad físico-bioquímica para evaluar el uso de SIMPONI® con otros agentes intravenosos en la misma línea intravenosa.
7. Llevar a cabo la perfusión de la solución diluida durante 30 minutos.
8. Una vez diluida, la solución para perfusión puede ser almacenada hasta por 4 horas a temperatura ambiente.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Infecciones graves

Los pacientes tratados con SIMPONI® tienen riesgo incrementado de desarrollar infecciones graves que involucran varios sitios y sistemas de órganos que pueden conllevar a la hospitalización o la muerte.

Infecciones oportunistas causadas por bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus o parásitos, incluyendo aspergilosis, blastomycosis, candidiasis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis se reportaron con bloqueadores del TNF. Los pacientes han presentado frecuentemente enfermedad diseminada en lugar de localizada. El uso concomitante de un bloqueador del TNF y abatacept o anakinra se asoció con un riesgo mayor de infecciones graves; por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de SIMPONI® y estos productos biológicos [ver sección Advertencias y Precauciones (Uso con abatacept, Uso con anakinra) e Interacciones Farmacológicas (Productos biológicos para AR, APs y/o EA)].

El tratamiento con SIMPONI® no debe iniciarse en pacientes con infección activa, incluyendo infecciones localizadas de importancia clínica. Los pacientes mayores a 65 años de edad, pacientes con condiciones co-mórbidas y/o pacientes que estén tomando inmunosupresores concomitantemente, tales como corticoesteroides o metotrexato pueden tener un mayor riesgo de infección. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente;
- quien han estado expuesto a tuberculosis;
- con un antecedente de infección oportunista;
- quien ha residido o viajado en áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica, tales como histoplasmosis, coccidioidomycosis o blastomycosis; o
- con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

Monitoreo

Specialist: YBD

MAF revision: CD
QC: DBA

HA approval date

PE_GOLI_solINJ_PI_USPI Feb-21_V3.2+D_es

Monitorear estrechamente a los pacientes para detectar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con SIMPONI®. Discontinuar SIMPONI® si el paciente desarrolla infección grave, infección oportunista o sepsis. Para aquellos pacientes que desarrollan una nueva infección durante el tratamiento con SIMPONI®, realizar de inmediato un diagnóstico apropiado completo para un paciente inmunocomprometido e iniciar la terapia antimicrobiana apropiada y monitorearlos estrechamente.

Tuberculosis

Se observaron casos de reactivación de tuberculosis o nuevas infecciones de tuberculosis en pacientes que recibieron bloqueadores del TNF, incluyendo pacientes que recibieron previamente tratamiento para tuberculosis latente o activa. Evaluar a los pacientes para determinar los factores de riesgo para tuberculosis y realizar pruebas para determinar infección latente antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® y periódicamente durante el tratamiento.

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

Considerar la terapia anti-tuberculosis antes del iniciar el tratamiento con SIMPONI® en pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes un curso adecuado del tratamiento no puede ser confirmado, y en pacientes con resultado negativo para la prueba de tuberculosis latente pero que presentan factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis para ayudar a determinar si el inicio de la terapia anti-tuberculosis es apropiada para un paciente individual.

Ocurrieron casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con formulación de golimumab administrado por vía cutánea durante y después del tratamiento para tuberculosis latente. Monitorear a los pacientes para detectar el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluyendo a pacientes con resultado negativo para la prueba de infección de tuberculosis latente antes del inicio de la terapia, pacientes con tratamiento para tuberculosis latente, o pacientes que fueron tratados previamente por infección de tuberculosis.

Considerar tuberculosis en el diagnóstico diferencial en pacientes que desarrollaron una nueva infección durante el tratamiento con SIMPONI®, especialmente en pacientes que viajaron previamente o recientemente a países con alta prevalencia de tuberculosis, o quienes estuvieron en contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Infecciones fúngicas invasivas

Considerar infección fúngica invasiva en el diagnóstico diferencial si los pacientes desarrollan una enfermedad sistémica grave y si ellos residen o viajan a regiones donde la micosis es endémica. Considerar la terapia antifúngica empírica apropiada y considerar el riesgo de infección fúngica severa y los riesgos de la terapia antifúngica mientras se realiza un diagnóstico. Los resultados de la prueba antígeno y anticuerpo para histoplasmosis pueden ser negativos en algunos pacientes con infección activa. Para ayudar en el manejo de dichos

pacientes, consultar con un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas.

Reactivación del virus de la Hepatitis B

El uso de bloqueadores del TNF, de los cuales SIMPONI® es un miembro, fue asociado con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes portadores de la hepatitis B crónica (es decir, positivo para el antígeno de superficie). En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre conjuntamente con la terapia de bloqueadores del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes ocurrió en pacientes que recibieron concomitantemente medicamentos inmunosupresores.

Todos los pacientes deben ser sometidos a prueba para determinar la infección del VHB antes de iniciar la terapia con bloqueadores del TNF. Para los pacientes que dieron resultado positivo para la prueba de antígeno de superficie de la hepatitis B, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar la terapia con bloqueadores del TNF. Se debe considerar el riesgo y beneficio del tratamiento antes de prescribir bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, a pacientes portadores del VHB. Datos adecuados no se encuentran disponibles con respecto a que si la terapia antiviral puede reducir el riesgo de la reactivación del VHB en portadores del VHB tratados con bloqueadores del TNF. Los pacientes que son portadores del VHB y requieran de tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser estrechamente monitoreados con la finalidad de detectar signos clínicos y de laboratorio de infección del VHB activo a lo largo de la terapia y por varios meses después de la finalización de la terapia.

En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe detenerse la administración de bloqueadores del TNF y debe iniciarse la terapia antiviral con tratamiento de soporte apropiado. Se desconoce la seguridad de la reanudación de la administración de bloqueadores del TNF luego que la reactivación del VHB ha sido controlada. Por lo tanto, los prescriptores deben considerar con precaución la reanudación de la administración de bloqueadores del TNF en esta condición y monitorear estrechamente a los pacientes.

Neoplasias malignas

Neoplasias malignas en pacientes pediátricos

Se han reportado neoplasias malignas, algunas fatales, en niños, adolescentes, y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con agentes bloqueadores del TNF (inicio de la terapia $\leq$ 18 años de edad) incluyendo golimumab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. Los otros casos representaron una variedad de neoplasias malignas, incluyendo neoplasias malignas raras que son usualmente asociadas con inmunosupresión, y neoplasias malignas que usualmente no son observadas en niños y adolescentes. Las neoplasias malignas ocurrieron después de una mediana de 30 meses (rango de 1 a 84 meses) después de la primera dosis de terapia con bloqueadores del TNF. La mayoría de los pacientes estuvieron recibiendo concomitantemente medicamentos inmunosupresores. La mayoría de los casos fueron reportados posterior a la comercialización y se derivan de una diversidad de fuentes, incluyendo registros y reportes espontáneos posteriores a la comercialización.

Neoplasias malignas en pacientes adultos

Se debe considerar el riesgo y beneficio del tratamiento de bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI® antes de iniciar la terapia en pacientes con una neoplasia maligna conocida diferente a cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) satisfactoriamente tratada o cuando se considera continuar con los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

En los periodos controlados de los estudios clínicos con bloqueadores del TNF, incluyendo formulaciones de golimumab administrado por vía subcutánea, se observaron más casos de linfoma en pacientes que recibieron tratamiento anti-TNF comparado con pacientes en los grupos control. Los pacientes con AR y otras enfermedades inflamatorias crónicas, particularmente pacientes con enfermedad altamente activa y/o exposición crónica a terapias con inmunosupresores podrían presentar un mayor riesgo (hasta varias veces) que la población en general para desarrollar linfoma, incluso en ausencia de la terapia de bloqueadores del TNF. Se reportaron casos de leucemia aguda y crónica con el uso de bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, en artritis reumatoide y otras indicaciones.

Incluso en ausencia de la terapia con bloqueadores del TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un mayor riesgo (aproximadamente 2 veces) que la población en general para el desarrollo de leucemia.

Se han reportado casos raros posterior a la comercialización de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con agentes bloqueadores del TNF. Este tipo raro de linfoma de células T tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y usualmente es mortal. Casi todos los casos asociados a los bloqueadores del TNF reportados han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa. La mayoría fueron adolescentes y adultos jóvenes masculinos. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) concomitantemente con bloqueadores del TNF en o antes del diagnóstico. No se puede excluir un riesgo para el desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con bloqueadores del TNF.

Se ha reportado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. Se recomienda examen periódico de la piel para todos los pacientes, en especial aquellos con factores de riesgo para cáncer de piel.

En estudios controlados con otros bloqueadores del TNF en pacientes con un mayor riesgo de neoplasias malignas (por ejemplo, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], pacientes con granulomatosis de Wegener tratados concomitantemente con ciclofosfamida) ocurrió una mayor porción de neoplasias malignas en el grupo de bloqueadores del TNF comparado con el grupo controlado. En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de la formulación de golimumab administrado por vía subcutánea en pacientes con asma persistente severa, más pacientes tratados con golimumab reportaron neoplasia maligna comparada con los pacientes control. Se desconoce la significancia de este hallazgo.

Durante el periodo controlado del estudio en fase 3 de AR para SIMPONI®, la incidencia de neoplasias malignas, diferente a linfoma y NMSC por 100 paciente-años de seguimiento fue de 0.56 (IC del 95%: 0.01, 3.11) en el grupo de SIMPONI® comparado con una incidencia de 0 (IC del 95%: 0.00, 3.79) en el grupo placebo.

Specialist: YBD

MAF revision: CD
QC: DBA

HA approval date

PE_GOLI_solINJ_PI_USPI Feb-21_V3.2+D_es

Insuficiencia cardíaca congestiva

Se han reportado casos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y nuevo comienzo de ICC con bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. Algunos casos tuvieron un resultado fatal. En varios estudios exploratorios de otros bloqueadores del TNF en el tratamiento de ICC, hubo mayor proporción de pacientes tratados con bloqueadores del TNF que presentaron exacerbaciones de ICC que requirieron hospitalización o mortalidad incrementada. No se estudió SIMPONI® en pacientes con antecedente de ICC y SIMPONI® debe ser utilizado con precaución en pacientes con ICC. Si se decide administrar SIMPONI® a pacientes con ICC, se debe monitorear estrechamente a estos pacientes durante la terapia, y debe discontinuarse SIMPONI® si aparecen nuevos síntomas o empeoramiento de los síntomas de ICC.

Trastornos desmielinizantes

El uso de bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, se asoció con raros casos de nuevo comienzo o exacerbación de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC), incluyendo esclerosis múltiple (EM) y trastornos periféricos desmielinizantes, incluyendo síndrome de Guillain-Barré. Rara vez se han reportado casos de desmielinización central, EM, neuritis óptica y polineuropatía desmielinizante periférica en pacientes tratados con golimumab. Los prescriptores deben considerar con precaución el uso de bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso periférico o central. Se debe considerar discontinuar SIMPONI® si estos trastornos se desarrollan.

Autoinmunidad

El tratamiento con bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, puede producir la formación de anticuerpos antinucleares (ANA). Raramente, el tratamiento con bloqueadores del TNF, puede producir el desarrollo de un síndrome tipo lupus [ver sección Reacciones Adversas (Experiencia de los estudios clínicos)]. Si un paciente desarrolla síntomas que sugieren un síndrome tipo lupus después del tratamiento con SIMPONI®, se debe discontinuar el tratamiento.

Uso con abatacept

En los estudios controlados, la administración concomitante de otro bloqueador del TNF y abatacept fue asociado con una mayor proporción de infecciones graves que con el uso de un solo bloqueador del TNF; y la terapia combinada, comparado con el uso de un solo bloqueador del TNF no ha demostrado mejoría del beneficio clínico en el tratamiento de AR. Por lo tanto, la combinación de bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI® y abatacept no es recomendada [ver sección Interacciones Farmacológicas (Productos biológicos para AR, APs y/o EA)].

Uso con anakinra

La administración concomitante de anakinra (un antagonista de la interleuquina-1) y otro bloqueador del TNF, fueron asociados con una mayor porción de infecciones graves y neutropenia y no produjo ningún beneficio adicional comparado con un solo bloqueador del TNF. Por lo tanto, la combinación de anakinra con bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI® no es recomendada [ver sección Interacciones Farmacológicas (Productos biológicos para AR, APs y/o EA)].

Specialist: YBD

MAF revision: CD
QC: DBA

HA approval date

PE_GOLI_solINJ_PI_USPI Feb-21_V3.2+D_es

Reemplazo entre fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) biológicos

Se debe tener precaución al reemplazar un producto biológico con otro producto biológico ya que la actividad biológica traslapada puede incrementar aún más el riesgo de infección.

Citopenias hematológicas

Hubo reportes de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia en pacientes que recibieron golimumab. Se debe tener precaución cuando se utilizan bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, en pacientes que presentan o presentaron citopenias significativas.

Vacunas/Agentes infecciosos terapéuticos

Vacunas vivas

Evitar las vacunas vivas en pacientes tratados con SIMPONI®. Están disponibles datos limitados de pacientes que recibieron terapia anti-TNF con relación a la respuesta a las vacunas vivas o a la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas. El uso de vacunas vivas podría causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a bebés expuestos a SIMPONI® *in útero* durante los 6 meses posteriores a la última perfusión de SIMPONI® de la madre durante el embarazo [ver sección Interacciones farmacológicas (Vacunas/Agentes infecciosos terapéuticos) y Uso en poblaciones específicas (Embarazo)].

Siempre que sea posible, actualice la administración de vacunas antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® siguiendo las guías de vacunación actuales para los pacientes que reciben agentes inmunosupresores. Aconsejar a los pacientes que hablen con el médico antes de solicitar cualquier vacuna.

Agentes infecciosos terapéuticos

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos, tales como las bacterias vivas atenuadas (por ejemplo: instilación en la vejiga de Bacillus de Calmette y Guérin [BCG] para el tratamiento del cáncer) pueden causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas. Se recomienda que los agentes infecciosos terapéuticos no sean administrados concomitantemente con SIMPONI®.

Reacciones de hipersensibilidad

Se reportaron en la experiencia posterior a la comercialización, reacciones de hipersensibilidad sistémica grave (incluyendo anafilaxis) después de la administración subcutánea e intravenosa de las formulaciones de golimumab incluyendo SIMPONI®. Se reportaron reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, prurito, disnea y náuseas durante la perfusión y generalmente dentro de una hora después de la perfusión. Algunas de estas reacciones ocurrieron después de la primera administración de golimumab. Se debe discontinuar inmediatamente la administración de SIMPONI® y debe establecer una terapia apropiada si ocurre reacción anafiláctica u otras reacciones alérgicas graves.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Infecciones graves [ver sección Advertencias y Precauciones (Infecciones graves)]
- Neoplasias malignas [ver sección Advertencias y Precauciones (Neoplasias malignas)]

Experiencia de los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices en los estudios clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación están basados en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado, en fase 3 realizado con pacientes con AR que recibieron SIMPONI® por perfusión intravenosa (Estudio AR). El protocolo incluyó medidas para los pacientes que tomaron placebo para recibir el tratamiento con SIMPONI® en la semana 16 o 24, ya sea por respuesta del paciente (en base a la actividad de la enfermedad no controlada) o por el diseño, de tal manera que los eventos adversos no pudieran ser siempre atribuidos sin ambigüedades a un tratamiento administrado. Las comparaciones entre el placebo y SIMPONI® están basadas en las primeras 24 semanas de exposición.

El Estudio AR incluyó 197 pacientes tratados con el control y 463 pacientes tratados con SIMPONI® (lo cual incluye pacientes tratados con el control que reemplazaron con SIMPONI® en la semana 16). La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas en la fase controlada del Estudio AR hasta la semana 24 fue del 3.5% para los pacientes tratados con SIMPONI® y de 0.5% para los pacientes tratados con placebo. La reacción adversa más común reportada en el estudio hasta la semana 24 fue infección del tracto respiratorio superior con una ocurrencia del 6.5% de los pacientes tratados con SIMPONI® comparado con el 7.6% de los pacientes tratados con el control respectivamente.

Infecciones

Las infecciones graves observadas en los pacientes tratados con SIMPONI® incluyeron sepsis, neumonía, celulitis, absceso, infecciones oportunistas, tuberculosis (TB) e infecciones fúngicas invasivas.

Los casos de TB incluyeron TB pulmonar y extrapulmonar. La mayoría de los casos de TB ocurrieron en países con un alto índice de incidencia de TB [ver sección Advertencias y Precauciones (Infecciones graves)].

En la fase controlada del Estudio AR hasta la semana 24, se observaron infecciones en el 27% de los pacientes tratados con SIMPONI® comparado con el 24% de los pacientes tratados con el control, y se observaron infecciones graves en el 0.9% de los pacientes tratados con SIMPONI® y en el 0.0% de los pacientes tratados con el control. Hasta la semana 24, la incidencia de infecciones graves por 100 paciente-años de seguimiento fue 2.2 (IC del 95%:

Specialist: YBD

MAF revision: CD

QC: DBA

HA approval date

PE_GOLI_solINJ_PI_USPI Feb-21_V3.2+D_es

0.61, 5.71) para el grupo de SIMPONI®, y 0 (0.00, 3.79) para el grupo del placebo. En los periodos controlados y no controlados del Estudio AR, 958 paciente-años totales de seguimiento con un seguimiento mediano de aproximadamente 92 semanas, la incidencia por 100 paciente-años de todas las infecciones graves fue 4.07 (IC del 95%: 2.90, 5.57) en los pacientes que recibieron SIMPONI® [ver sección Advertencias y Precauciones (Infecciones graves)]. En los periodos controlados y no controlados del Estudio AR, en los pacientes tratados con SIMPONI®, la incidencia de TB activa por 100 paciente-años fue de 0.31 (IC del 95%: 0.06; 0.92) y la incidencia de otras infecciones oportunistas por 100 paciente-años fue de 0.42 (IC del 95%: 0.11, 1.07).

Neoplasias malignas

Se reportó un caso de neoplasia maligna, diferente a linfoma y NMSC con SIMPONI® hasta la semana 24 durante la fase controlada del Estudio AR. En los periodos controlados y no controlados hasta aproximadamente 92 semanas, la incidencia de neoplasias malignas por 100 paciente-años, diferente a linfoma y NMSC, en los pacientes tratados con SIMPONI® fue de 0.31 (IC del 95%: 0.06, 0.92) y la incidencia de NMSC fue de 0.1 (IC del 95%: 0.00, 0.58).

Elevaciones de las enzimas hepáticas

Hubo reportes de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática aguda en pacientes que recibieron bloqueadores del TNF.

En la fase controlada del Estudio AR, hasta la semana 24, las elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) $\geq 5 \times$ Límite Superior de la Normalidad (LSN) ocurrieron en el 0.8% de los pacientes tratados con SIMPONI® y en el 0% de los pacientes tratados con el control y las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ ULN ocurrieron en el 2.3% de los pacientes tratados con SIMPONI® y en el 2.5% de los pacientes tratados con el control.

En la fase controlada del Estudio APs hasta la semana 24, las elevaciones de ALT $\geq 5 \times$ LSN ocurrieron en el 1.7% de los pacientes tratados con SIMPONI® y en el $<1\%$ de los pacientes tratados con el placebo, y las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN a $< 5 \times$ LSN ocurrieron en el 2.9% de los pacientes tratados con SIMPONI® y en el $<1\%$ de los pacientes tratados con el placebo.

Debido a que la mayoría de los pacientes en la fase 3 del estudio también estaban tomando medicamentos que causan elevaciones de las enzimas hepáticas (por ejemplo: antiinflamatorios no esteroideos [AINEs], MTX o profilaxis con isoniazida), la relación entre SIMPONI® y la elevación de las enzimas hepáticas no es clara.

Trastornos autoinmunes y autoanticuerpos

En la semana 20 en el Estudio AR, el 17% de los pacientes tratados con SIMPONI® y el 13% de los pacientes control dieron nuevos resultados positivos al diagnóstico con anticuerpos antinucleares (ANA). De estos pacientes, un paciente tratado con SIMPONI® y ningún paciente tratado con el control dieron nuevos resultados positivos a la prueba de anticuerpos anti-DNA de doble hebra (anti-dsDNA) [ver sección Advertencias y Precauciones (Autoinmunidad)].

Reacciones de la administración

En la fase controlada del Estudio AR hasta la semana 24, el 1.1% de las perfusiones de SIMPONI® fueron asociadas con una reacción de la perfusión comparada con el 0.2% de las

Specialist: YBD

MAF revision: CD
QC: DBA

HA approval date

PE_GOLI_solINJ_PI_USPI Feb-21_V3.2+D_es

perfusiones en el grupo control. La reacción de la perfusión más común en los pacientes tratados con SIMPONI® fue la erupción. No se reportaron reacciones graves de la perfusión.

Otras reacciones adversas

En la Tabla 1 se resumen las reacciones adversas al medicamento que ocurrieron en un índice de por lo menos 1 % en el grupo de SIMPONI® + MTX con una mayor incidencia que el grupo que recibió placebo + MTX durante el periodo controlado del Estudio AR hasta la semana 24.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento reportadas por $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con SIMPONI® y con una incidencia mayor que los pacientes tratados con placebo en el Estudio AR hasta la semana 24

	Placebo + MTX	SIMPONI® + MTX
Pacientes tratados	197	463
Reacción adversa		
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior (como infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)	12%	13%
Infecciones virales (como influenza y herpes)	3%	4%
Infecciones bacterianas	0%	1%
Bronquitis	1%	3%
Trastornos vasculares		
Hipertensión	2%	3%
Trastornos subcutáneos y de la piel		
Erupción	1%	3%
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia	1%	2%
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Leucopenia	0%	1%

Otras y menos comunes reacciones adversas al medicamento observadas en estudio clínico

Las reacciones adversas al medicamento que no se describen en la Tabla 1 o que ocurrieron en $< 1\%$ de los pacientes tratados con SIMPONI® durante el Estudio AR hasta la semana 24 que no se describen en la sección Advertencias y Precauciones, incluyeron los siguientes eventos listados por clase de sistema de órganos:

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

Investigaciones: Alanina aminotransferasa (ALT) incrementada, aspartato aminotransferasa (AST) incrementada, recuento de neutrófilos disminuido.

Trastornos del sistema nervioso: Mareos, parestesia

Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento

Artritis psoriásica

El Estudio APs evaluó a 480 pacientes [ver sección Estudios clínicos (Artritis psoriásica)]. Las reacciones adversas fueron similares a las observadas en pacientes con AR, con excepción de psoriasis (nueva aparición o empeoramiento, palmar/plantar y pustulosa), las cuales

Specialist: YBD

MAF revision: CD

QC: DBA

ocurrieron en <1% de los pacientes tratados con SIMPONI®. La incidencia de las reacciones adversas reportadas en el Estudio APs fue similar al Estudio AR para SIMPONI®, con la excepción de mayor incidencia de ALT incrementada (7.9% frente a 2.1% con el placebo), AST incrementada (5.4% frente a 2.1% con el placebo) y disminución del recuento de neutrófilos (4.6% frente a 2.1% con el placebo).

Espondilitis anquilosante

El Estudio EA evaluó a 208 pacientes [ver sección Estudios clínicos (Espondilitis anquilosante)]. Las reacciones adversas fueron similares a las reportadas en pacientes con AR, con excepción de mayor incidencia de ALT incrementada, la cual ocurrió en el 2.9% de los pacientes tratados con SIMPONI® en comparación con ninguno de los pacientes tratados con el placebo.

Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica

El Estudio AIJp evaluó 127 pacientes con AIJ con poliartritis activa [ver sección Uso en Poblaciones Específicas (Uso pediátrico) y Estudios clínicos (Artritis idiopática juvenil poliarticular)]. Las reacciones adversas observadas fueron consistentes con el perfil de seguridad establecido de SIMPONI® en pacientes adultos con AR y APs.

Inmunogenicidad

Al igual que todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por varios factores incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Debido a estas razones, puede ser confuso comparar la incidencia de anticuerpos contra golimumab en los ensayos descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros ensayos o a otros medicamentos.

Se detectaron anticuerpos contra golimumab utilizando un método de inmunoensayo enzimático (EIA, por sus siglas en inglés) en 13 (3%) de los pacientes tratados con golimumab después de la administración IV de SIMPONI® en combinación con MTX hasta la semana 24 del Estudio AR, de los cuales todos fueron anticuerpos neutralizantes.

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

Los pacientes con AR, APs, EA y AIJp que desarrollaron anticuerpos contra golimumab generalmente presentaron concentraciones séricas mínimas más bajas de golimumab en el estado estacionario [(ver sección Farmacología clínica (Farmacocinética)].

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso posterior a la aprobación de golimumab. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a golimumab:

Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración: Reacciones relacionadas con la perfusión [ver sección Advertencias y Precauciones (Reacciones de hipersensibilidad)].

Neoplasma benigno y maligno: Melanoma, carcinoma de la célula de Merkel [ver sección Advertencias y Precauciones (Neoplasias malignas)].

Trastornos del sistema inmune: Reacciones de hipersensibilidad sistémicas graves (incluyendo reacción anafiláctica) [ver sección Advertencias y Precauciones (Reacciones de hipersensibilidad)], sarcoidosis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Enfermedad pulmonar intersticial

Trastornos de los tejidos subcutáneos y de la piel: Exfoliación de la piel, reacciones liquenoides, reacción cutánea ampollosa

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de la línea de atención al usuario 0800 00873 o a través del correo electrónico Infojanssen@janpe.jnj.com.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Metotrexato

SIMPONI® debe utilizarse con MTX para el tratamiento de AR [ver sección Estudios clínicos (Artritis reumatoide)]. Después de la administración por vía intravenosa (IV), la administración concomitante de metotrexato disminuye la depuración de SIMPONI® en aproximadamente el 9% según el análisis farmacocinético (PK) poblacional. Además, la administración concomitante de metotrexato disminuye la depuración de SIMPONI® reduciendo el desarrollo de anticuerpos contra golimumab.

Productos biológicos para AR, APs, EA y AIJp

Se observó un riesgo incrementado de infecciones graves en los estudios clínicos de AR de otros bloqueadores del TNF utilizados en combinación con anakinra o abatacept, sin beneficios adicionales; por lo tanto, no se recomienda el uso de SIMPONI® con otros productos biológicos, incluyendo abatacept o anakinra [ver sección Advertencias y Precauciones (Uso con abatacept y Uso con anakinra)]. También se observó un índice más elevado de infecciones graves en pacientes con AR tratados con rituximab que subsecuentemente recibieron tratamiento con un bloqueador del TNF. No se recomienda el uso concomitante de SIMPONI® con productos biológicos aprobados para el tratamiento de la AR, APs, EA y AIJp debido a la posibilidad de un riesgo incrementado de infección.

Vacunas vivas/Agentes infecciosos terapéuticos

No se debe administrar concomitantemente vacunas vivas con SIMPONI® [ver sección Advertencias y Precauciones (Vacunas/Agentes infecciosos terapéuticos)].

No se deben administrar concomitantemente agentes infecciosos terapéuticos con SIMPONI® [ver sección Advertencias y Precauciones (Vacunas/Agentes infecciosos terapéuticos)].

Los recién nacidos de mujeres tratadas con SIMPONI® durante el embarazo pueden tener un mayor riesgo de infección hasta por 6 meses. No se recomienda la administración de vacunas vivas a bebés expuestos a SIMPONI® *in utero* durante 6 meses después de la última perfusión de SIMPONI® a la madre durante el embarazo [ver sección Advertencias y Precauciones (Vacunas/Agentes infecciosos terapéuticos), Uso en Poblaciones Específicas (Embarazo)].

Sustratos del Citocromo P450

La formación de enzimas del CYP450 puede suprimirse por los niveles incrementados de citoquinas (por ejemplo: TNFα) durante la inflamación crónica. Por lo tanto, se espera que para una molécula que antagonista la actividad de la citoquina, como golimumab, la formación de enzimas del CYP450 podría ser normalizada. Al iniciar o discontinuar el tratamiento con SIMPONI® en pacientes tratados con sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho, se recomienda monitorear el efecto (por ejemplo: warfarina) o la concentración del medicamento (por ejemplo: ciclosporina o teofilina) y ajustar la dosis individual del medicamento según sea necesario.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

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

Todos los embarazos tienen un riesgo intrínseco de defectos congénitos, pérdidas u otros resultados adversos. Se desconoce el riesgo intrínseco estimado de los defectos congénitos mayores y abortos espontáneos para las poblaciones indicadas. En la población general de EE.UU., los riesgos intrínsecos estimados de los defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en los embarazos reconocidos clínicamente es 2-4% y de aborto espontáneo es 15-20% respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Golimumab atraviesan la placenta durante el embarazo. Otros anticuerpos monoclonales bloqueadores del TNF administrados durante el embarazo se detectaron por hasta seis meses en el suero de los infantes. Por consiguiente, estos infantes pueden tener un riesgo incrementado de infección. No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes expuestos a SIMPONI® *in utero* por 6 meses después de la última perfusión de SIMPONI® a la madre durante el embarazo [ver sección Advertencias y Precauciones (Vacunas/Agentes infecciosos terapéuticos) e Interacciones Farmacológicas (Vacunas vivas/Agentes infecciosos terapéuticos)].

Datos

Datos de humanos

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

Datos de animales

En un estudio toxicológico de desarrollo embriofetal en el cual se trató a monas cynomolgus preñadas con golimumab durante el período de organogénesis desde el día 20 al 51 de gestación, las exposiciones hasta 200 veces mayor que la exposición con la MHRD [sobre una base del área bajo la curva (AUC) con dosis subcutáneas maternas de hasta 50 mg/kg dos veces a la semana] no produjeron evidencia de malformaciones fetales o embriotoxicidad. No hubo evidencia de toxicidad materna. Las muestras de sangre del cordón umbilical recolectadas al final el segundo trimestre, mostraron que los fetos estaban expuestos a golimumab durante la gestación.

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

Lactancia

Resumen de riesgos

No existe información relacionada a la presencia de SIMPONI® en la leche humana, de los efectos sobre los lactantes o de los efectos sobre la producción de la leche. Se desconoce si la IgG materna está presente en la leche humana. Si golimumab se transfiere a la leche materna, se desconocen los efectos de la exposición local en el tubo gastrointestinal y la potencial exposición sistémica limitada en el recién nacido a golimumab. Se deben considerar los beneficios de la lactancia para la salud y el desarrollo junto con la necesidad clínica de la

madre de usar SIMPONI® y cualquier efecto adverso potencial de SIMPONI® en el lactante o de la condición materna subyacente.

Datos

Datos de animales

En el estudio de desarrollo prenatal y postnatal en monas cynomolgus a las cuales se les administró golimumab por vía subcutánea durante el embarazo y la lactancia, se detectó golimumab en la leche materna en concentraciones aproximadamente 400 veces más bajas que en las concentraciones séricas maternas.

Uso pediátrico

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

El uso de SIMPONI® en estos grupos de edad está respaldado por estudios adecuados y bien controlados de SIMPONI® en adultos con AR y APs, datos farmacocinéticos de pacientes adultos con AR y APs y pacientes pediátricos con AIJ con poliartritis activa, y datos de seguridad de un estudio clínico en 127 pacientes pediátricos de 2 a <18 años con AIJ con poliartritis actividad. Las concentraciones observadas antes de la dosis (mínimo) son generalmente comparables entre adultos con AR y APs y pacientes pediátricos con AIJ con poliartritis activa y se espera que la exposición PK sea comparable entre pacientes adultos y pacientes pediátricos con APs [ver sección Reacciones adversas (Experiencia en los estudios clínicos), Farmacología clínica (Farmacocinética) y Estudios clínicos (Artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil poliarticular)].

Neoplasias malignas, algunas mortales, se reportaron en niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con golimumab y otros agentes bloqueadores del TNF [ver sección Advertencias y Precauciones (Neoplasias malignas)].

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años en AIJp o APs. No se ha establecido la seguridad y eficacia de SIMPONI® en pacientes pediátricos con afecciones distintas de AIJp y APs.

Uso geriátrico

En el Estudio AR, el número de pacientes de 65 años de edad o mayores fue demasiado pequeño para realizar comparaciones con pacientes más jóvenes tratados con SIMPONI®. Debido a la existencia de una mayor incidencia de infecciones en la población geriátrica en general, se debe tener precaución en los pacientes geriátricos tratados con SIMPONI®.

SOBREDOSIS

En un estudio clínico, 5 pacientes recibieron perfusiones únicas de hasta 1000 mg de SIMPONI® sin reacciones adversas graves u otras reacciones significativas.

DESCRIPCIÓN

Golimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1k humano específico para el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) humano que exhibe múltiples glicoformas con masas moleculares de

aproximadamente 150 a 151 kilodaltons. Golimumab fue creado utilizando ratones modificados genéticamente inmunizados con TNF humano, resultando un anticuerpo con regiones variables y constantes del anticuerpo derivado del humano. Golimumab es producido mediante una línea celular recombinante cultivada por perfusión constante y es purificada mediante una serie de pasos que incluyen medidas para inactivar y remover virus.

SIMPONI® (golimumab) solución inyectable es una solución estéril del anticuerpo golimumab suministrado en un vial de vidrio de 4 mL para perfusión intravenosa.

SIMPONI® es una solución incolora a amarillo claro libre de preservante con un pH de aproximadamente 5.5. SIMPONI® no está fabricado con látex de caucho natural.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano que une las formas bioactivas, soluble y transmembrana, del TNF α humano. Esta interacción previene la unión del TNF α a sus receptores, inhibiendo la actividad biológica del TNF α (una proteína de la citoquina). No existe evidencia de la unión del anticuerpo golimumab con otros ligandos de la superfamilia del TNF; en particular, el anticuerpo golimumab no se unió a la linfotoxina humana ni la neutralizó. Golimumab no lisó monocitos humanos que expresan TNF transmembrana en presencia de células complementarias o efectoras.

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

Farmacodinámica

Después del tratamiento con SIMPONI® en pacientes con AR, se observaron disminuciones desde el estado basal en el inhibidor tisular de las metaloproteinasas 1 (TIMP-1, por sus siglas en inglés), matriz metaloproteinasa 1 (MMP-1, por sus siglas en inglés), matriz metaloproteinasa 3 (MMP-3, por sus siglas en inglés), resistina, interleucina 6 (IL-6), proteína inflamatoria de macrófagos-1 (MIP-1b, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG, por sus siglas en inglés), amiloide A sérico (AAS, por sus siglas en inglés), S100A12, y proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP, por sus siglas en inglés). Por el contrario, se observaron incrementos desde el estado basal en la fosfatasa ácida tartrato-resistente. Se desconoce la relevancia clínica de esta información.

Farmacocinética

Golimumab mostró una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis en pacientes con AR en el rango de dosis de 0.1 a 10.0 mg/kg después de una única dosis intravenosa.

Absorción

Después de una sola administración intravenosa de 2 mg/kg de SIMPONI®, se observó una C_{max} promedio de 44.4 ± 11.3 mcg/mL en los pacientes con AR. Los datos que directamente comparan la administración intravenosa de 2 mg/kg y la administración subcutánea de 50 mg no están disponibles.

Distribución

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

Eliminación

Después de una sola administración intravenosa de 2 mg/kg de SIMPONI®, se estimó que la depuración sistémica de golimumab fue 6.9 ± 2.0 mL/día/kg en sujetos sanos y 7.6 ± 2.0 mL/día/kg en pacientes con AR. Se estimó que la vida media terminal promedio fue 12 ± 3 días en sujetos sanos y la vida media terminal promedio en los pacientes con AR fue 14 ± 4 días.

Dosis múltiples

Cuando se administró por vía intravenosa 2 mg/kg de SIMPONI® a pacientes con AR en la semana 0, 4 y posteriormente cada 8 semanas, las concentraciones séricas alcanzaron un estado estacionario en la semana 12. Con el uso concomitante de MTX, el tratamiento con 2 mg/kg de golimumab cada 8 semanas causó una concentración sérica mínima promedio en el estado estacionario de aproximadamente 0.4 ± 0.4 mcg/mL en pacientes con AR activa. La concentración sérica mínima promedio en el estado estacionario en pacientes con APs fue 0.7 ± 0.6 mcg/mL. La concentración sérica mínima promedio en el estado estacionario en pacientes con EA fue 0.8 ± 0.6 mcg/mL.

Los pacientes con AR, APs, EA que desarrollaron anticuerpos contra golimumab generalmente presentaron concentraciones séricas de golimumab más bajas en el estado estacionario [ver sección Reacciones adversas(Inmunogenicidad)].

Poblaciones específicas

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

Peso corporal

Después de la administración intravenosa, los pacientes con mayor peso corporal presentaron una tendencia a tener concentraciones séricas de golimumab ligeramente más elevadas que los pacientes con menor peso corporal cuando se administró golimumab en base a mg/kg (peso corporal). Sin embargo, basado en el análisis farmacocinético poblacional, no se evidenció ninguna diferencia clínicamente relevante en la exposición de golimumab después de la administración por vía intravenosa de 2 mg/kg de SIMPONI® en pacientes adultos en un rango de diferentes pesos corporales.

Pediatría

Cuando se administró 80 mg/m² de SIMPONI® por vía intravenosa a pacientes con AIJ con poliartritis activa en las semanas 0, 4 y posteriormente cada 8 semanas, las concentraciones séricas alcanzaron el estado estacionario en la semana 12. Con el uso concomitante de MTX, el tratamiento con 80 mg/m² de SIMPONI® dio como resultado una concentración sérica promedio mínima de golimumab en el estado estacionario de 0.5 ± 0.4 mcg/mL y un AUC promedio en el estado estacionario de 425 ± 125 mcg·día/mL en pacientes con AIJ con poliartritis activa. En general, las concentraciones mínimas de golimumab en el estado estacionario observadas en pacientes con AIJ con poliartritis activa estuvieron dentro del rango de las observadas para AR y APs en adultos después de la administración de SIMPONI®.

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

Estudios de interacción farmacológica

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

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

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios a largo plazo de golimumab en animales para evaluar su potencial carcinogénico. No se realizaron estudios de mutagenicidad con golimumab. Un estudio de fertilidad realizado en ratones utilizando un anticuerpo análogo anti-TNFα de ratón administrado por vía intravenosa en dosis de hasta 40 mg/kg una vez por semana no mostró deterioro de la fertilidad.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Artritis reumatoidea

Se evaluó la eficacia y seguridad de SIMPONI® en un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, controlado, (Estudio AR, NCT00973479) en 592 pacientes ≥ 18 años de edad con AR moderada a severamente activa al margen de la terapia concomitante con MTX y que no fueron tratados previamente con un bloqueador del TNF biológico. Los pacientes fueron diagnosticados según los criterios del American College of Rheumatology [ACR], por lo menos 3 meses antes de la administración del agente de estudio y se requirió que tuvieran por lo menos 6 articulaciones inflamadas y 6 adoloridas. Los pacientes recibieron en forma aleatoria 2 mg/kg de SIMPONI® (N=395) o placebo (N=197) mediante una perfusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0, 4 y posteriormente cada 8 semanas, además de la dosis semanal de mantenimiento de MTX (15-25 mg/kg). Todos los pacientes que recibieron placebo + MTX recibieron SIMPONI® + MTX después de la semana 24, pero el estudio permaneció ciego hasta que todos los pacientes completaran las 108 semanas de tratamiento. Los datos de eficacia fueron recolectados y analizados hasta la semana 52.

Se permitió que los pacientes continuaran con dosis estables de corticoesteroides en bajas dosis concomitantes (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona por día) y/o AINEs. Se prohibió el uso de otros FARMES), incluyendo agentes citotóxicos u otros productos biológicos.

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

En el Estudio AR, la mayoría de sujetos fueron mujeres (82%) y caucásicos (80%) con una edad mediana de 52 años y un peso mediano de 70 kg. La mediana de la duración de la enfermedad fue de 4.7 años y el 50% de los pacientes utilizó por lo menos un FARME diferente a MTX en el pasado. En el estado basal, el 81% de los pacientes recibió concomitantemente AINEs y el 81% de los pacientes recibió bajas dosis de corticoesteroides (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona por día). La mediana en el estado basal de DAS28-CRP fue 5.9 y el resultado mediano de van der Heijde-Sharp en el estado basal fue 28.5.

Respuesta Clínica

Un mayor porcentaje de pacientes tratados con la combinación de SIMPONI® + MTX lograron una respuesta ACR 20 en la semana 14 y una respuesta ACR 50 en la semana 24 comparado con los pacientes tratados con placebo + MTX, como se muestra en la Tabla 2. El porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ACR 20 por visita para el Estudio AR se muestra en la Figura 1.

Tabla 2: Estudio AR - Proporción de pacientes con una respuesta ACR

Estudio AR AR activa, al margen de MTX			
	Placebo + MTX	SIMPONI® + MTX	IC del 95% ^a
N ^b	197	395	
ACR 20			
Semana 14	25%	59%	25.9, 41.4
Semana 24	32%	63%	23.3, 39.4
ACR 50			
Semana 14	9%	30%	15.3, 27.2
Semana 24	13%	35%	15.1, 28.4

Specialist: YBD

MAF revision: CD

QC: DBA

HA approval date

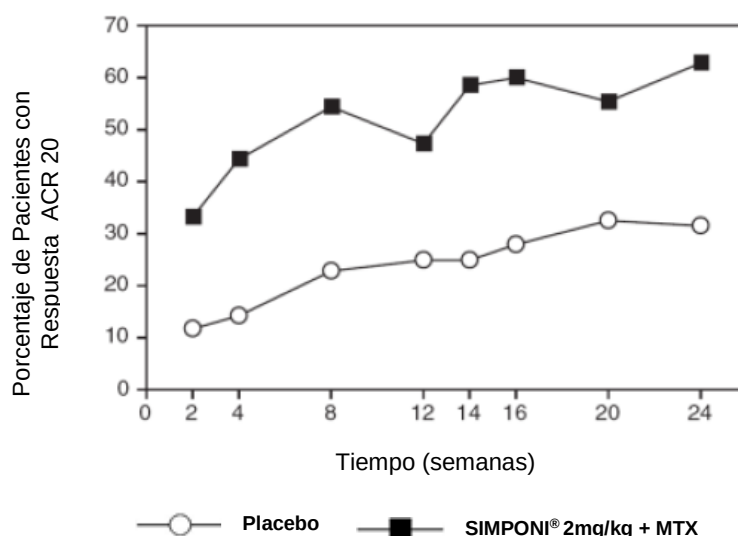
PE_GOLI_solINJ_PI_USPI Feb-21_V3.2+D_es

ACR 70			
Semana 14	3%	12%	5.3, 13.4
Semana 24	4%	18%	8.8, 18.1

^a Por diferencia en las proporciones.

^b N refleja los pacientes aleatorizados.

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



El análisis está basado en la población con intención de tratar. La última observación se realizó en datos faltantes. Los pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a la falta de eficacia se consideraron como no respondedores, debido a que fueron pacientes que iniciaron con un medicamento prohibido o no lograron por lo menos una mejoría del 10 % en el recuento de articulaciones en la semana 16.

La mejoría de todos los componentes del criterio de respuesta ACR para el grupo SIMPONI® + MTX fue mayor comparado con el grupo de placebo + MTX en el Estudio AR tal como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Estudio AR - Componentes de la respuesta ACR en la semana 14

Estudio AR AR Activa, al margen de MTX		
	Placebo + MTX	SIMPONI® + MTX
N ^a	197	395
Número de articulaciones inflamadas (0-66)		
Estado basal	15	15
Semana 14	11	6
Número de articulaciones adoloridas (0-68)		
Estado basal	26	26
Semana 14	20	13
Evaluación del dolor por el paciente (0-10)		
Estado basal	6.5	6.5
Semana 14	5.6	3.9
Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el paciente (0-10)		
Estado basal	6.5	6.5
Semana 14	5.5	4.0
Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el médico (0-10)		

Specialist: YBD

MAF revision: CD

QC: DBA

HA approval date

PE_GOLI_solINJ_PI_USPI Feb-21_V3.2+D_es

Estado basal	6.3	6.2
Semana 14	4.9	3.1
Puntuación del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ, por sus siglas en inglés) (0-3)		
Estado basal	1.6	1.6
Semana 14	1.4	1.1
Proteína C reactiva (PCR) (mg/dL) (0-1)		
Estado basal	2.2	2.8
Semana 14	1.8	0.9

Nota: Todos los valores son promedios.

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

En la Semana 14, una mayor proporción de pacientes tratados con SIMPONI® + MTX lograron un nivel bajo de la actividad de la enfermedad, según lo medido por un DAS28-CRP, menor a 2.6 comparado con el grupo de placebo + MTX (15% comparado con 5%; IC al 95% para la diferencia [6.3%, 15.5%]).

Respuesta Radiográfica

En el Estudio AR, el daño estructural de las articulaciones se evaluó radiográficamente y se expresó como un cambio en la puntuación de van der Heijde- Sharp (vdH-S, por sus siglas en inglés) modificada y sus componentes, en la puntuación de la erosión y en la puntuación del estrechamiento del espacio articular (JSN, por sus siglas en inglés) en la semana 24 comparado con el estado basal. El grupo del tratamiento de SIMPONI® + MTX inhibió la progresión del daño estructural comparado con el placebo + MTX, según lo evaluado por la puntuación total de vdH-S, tal como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Estudio AR - Cambio radiográfico desde el estado basal en la semana 24

	Placebo + MTX (N=197)^a	SIMPONI® + MTX (N=395)^{a,b}
	Promedio	Promedio
Puntuación total del cambio de vdH-S	1.1	0.03*
Puntuación del cambio de la erosión	0.5	-0.1
Puntuación del cambio del JSN	0.6	0.1

^a N refleja los pacientes aleatorizados.

^b El valor-p se muestra solo para el criterio de valoración secundario principal.

* $p \leq 0.001$.

En la semana 24, una mayor proporción de pacientes en el grupo de SIMPONI® + MTX (71%) no tuvo ninguna progresión del daño estructural (cambio de la puntuación total de vdH-S ≤ 0), comparado con el 57% de los pacientes en el grupo de placebo + MTX. En la semana 52, el cambio promedio desde el estado basal en la puntuación total de vdH-S fue de 1.2 en los pacientes inicialmente aleatorizados al placebo + MTX que cambiaron a SIMPONI® + MTX en la semana 16 o semana 24, y de 0.1 en los pacientes inicialmente aleatorizados a SIMPONI® + MTX que permanecieron en el tratamiento activo.

Respuesta de la función física en pacientes con AR

La función física se evaluó mediante el Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI, por sus siglas en inglés). En la semana 14, el grupo de SIMPONI® + MTX mostró una mayor mejoría promedio en el HAQ-DI comparado con el placebo + MTX (0.5 comparado con 0.2; IC del 95% para la diferencia [0.2, 0.4]).

Otros resultados relacionados con la salud

El estado de salud general fue evaluado por el Cuestionario de Salud de Forma Corta de 36 preguntas (SF-36, por sus siglas en inglés). En el Estudio AR, los pacientes que recibieron SIMPONI® + MTX demostraron una mayor mejoría desde el estado basal comparado con el placebo + MTX en los puntajes del resumen del componente físico (PCS, por sus siglas en inglés), del resumen del componente mental (MCS, por sus siglas en inglés) y en todos los 8 dominios del SF-36.

La fatiga se evaluó mediante la puntuación de la evaluación funcional para el tratamiento de enfermedades crónicas-fatiga (FACIT-F, por sus siglas en inglés) en el Estudio AR. El tratamiento con SIMPONI® provocó una mejoría en la fatiga medida por FACIT-F.

Artritis psoriásica

Se evaluó la eficacia y seguridad de SIMPONI® en un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo en 480 pacientes ≥ 18 años de edad con artritis psoriásica activa al margen de la terapia con AINE o FARME (Estudio APs, NCT02181673). No se permitió el tratamiento previo con un medicamento biológico. Los pacientes de este estudio tuvieron un diagnóstico de APs por al menos 6 meses y tuvieron síntomas de enfermedad activa [≥ 5 articulaciones inflamadas y ≥ 5 articulaciones adoloridas y un nivel de PCR de ≥ 0.6 mg/dL]. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 2 mg/kg de SIMPONI® (N = 241) o placebo (N = 239) como perfusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0, 4, 12 y 20. Todos los pacientes con el placebo recibieron SIMPONI® en la semana 24, semana 28 y posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 52. Los pacientes del grupo de tratamiento de SIMPONI® continuaron recibiendo perfusiones de SIMPONI® en la semana 28 y cada 8 semanas hasta la semana 52.

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

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

Se enrolaron pacientes con cada subtipo de APs, incluyendo artritis poliarticular con ausencia de nódulos reumatoides (44%), artritis periférica asimétrica (19%), articulaciones interfalángicas distales afectadas (8.1 %), espondilitis con artritis periférica (25%) y artritis mutilante (4.8%). La mediana de la duración de la APs fue de 3.5 años, el 86 % de los pacientes había usado previamente MTX y el 35 % recibió al menos otro FARME en el pasado. En el estado basal, el 76% y 54% de los pacientes tuvieron entesitis y dactilitis, respectivamente. La mediana de la puntuación total de vdH-S modificado en el estado basal fue de 15.5. Durante el estudio, los medicamentos concomitantes utilizados incluyeron MTX (70%), corticoesteroides orales (28%) y AINEs (71%).

Respuesta clínica

En el Estudio APs, el tratamiento con SIMPONI®, comparado con el placebo, produjo una mejoría significativa en los signos y síntomas según lo demostrado por el porcentaje de pacientes con una respuesta ACR 20 en la semana 14 (ver Tabla 5). Se observaron respuestas ACR 20 similares en pacientes con diferentes subtipos de APs. Las respuestas ACR 20 observadas en los grupos tratados con SIMPONI® fueron similares en los pacientes que recibieron o no MTX concomitante.

Tabla 5: Estudio APs – Porcentaje de pacientes con respuestas ACR en la semana 14 y 24

	Placebo	SIMPONI®	Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)
	(N ^a = 239)	(N ^a = 241)	
Respuesta ACR 20			
Semana 14	22%	75%	53%* (46; 61)
Semana 24	24%	77%	53% (45; 60)
Respuesta ACR 50			
Semana 14	6.3%	44%	37% (30; 44)
Semana 24	6.3%	54%	47% (40; 54)
Respuesta ACR 70			
Semana 14	2,1%	25%	22% (17; 28)
Semana 24	3.3%	33%	29% (23; 36)

Nota: El análisis está basado en la población con intención de tratar. La última observación se realizó en los datos faltantes parciales y la imputación de los no respondedores en los datos completamente faltantes. Los pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a la falta de eficacia fueron considerados como no respondedores ya que fueron pacientes que iniciaron con medicamentos prohibidos, MTX o corticoesteroides en altas dosis o no lograron al menos una mejoría del 5% en el recuento de articulaciones en la semana 16 y recibieron una intervención de medicamentos concomitante (corticoesteroides, MTX o AINEs).

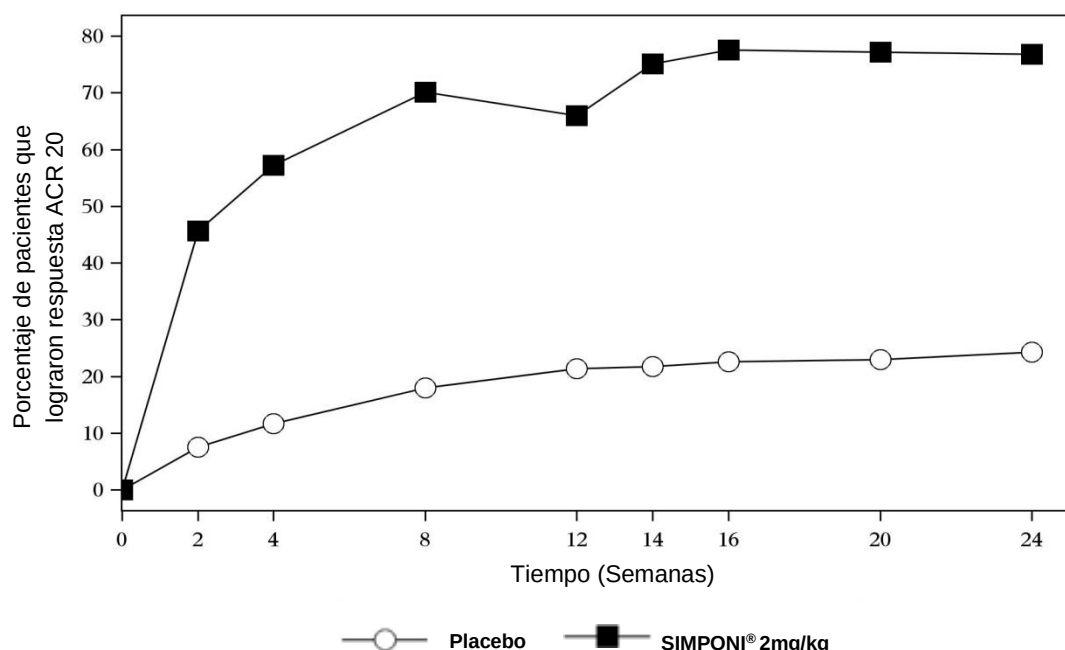
^a N refleja los pacientes aleatorizados.

El texto en negrita indica el criterio de valoración primaria.

* p<0.001

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

Figura 2: Estudio APs - Porcentaje de pacientes que lograron respuesta ACR 20 hasta la semana 24



El análisis está basado en la población con intención de tratar. La última observación llevada a cabo se realizó en los datos faltantes parciales y la imputación de los no respondedores en los datos completamente faltantes. Los pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a la falta de eficacia fueron considerados no respondedores ya que fueron pacientes que iniciaron con medicamentos prohibidos, corticoesteroides en altas dosis o MTX, o no lograron al menos una mejoría del 5% en el recuento de articulaciones en la semana 16 y recibieron una intervención de medicamentos concomitante (corticoesteroides, MTX o AINEs).

La Tabla 6 muestra la mejoría en los componentes individuales del criterio de respuesta ACR para los grupos de SIMPONI® y placebo en el Estudio APs.

Tabla 6: Estudio PsA – Cambios promedio de los componentes ACR en la semana 14

	Placebo N ^a = 239		SIMPONI® N ^a = 241	
	Estado basal	Semana 14 cambio desde el estado basal	Estado basal	Semana 14 cambio desde el estado basal
Componentes ACR				
Número de articulaciones inflamadas (0-66)	14	-2.9	14	-11
Número de articulaciones adoloridas (0-68)	26	-4.2	25	-15
Evaluación del dolor por el paciente (0-100mm)	64	-11	63	-31
Evaluación global por el paciente (0-100 mm)	63	-11	65	-32
Evaluación global por el médico (0-100 mm)	64	-13	62	-39
Índice de discapacidad (HAQ) (0-3) ^b	1.3	-0.13	1.3	-0.60
hsCRP (mg/L)	20	-2.9	19	-16

Nota: Todos los valores son promedios.

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

^b Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud

Specialist: YBD

MAF revision: CD

QC: DBA

HA approval date

PE_GOLI_solINJ_PI_USPI Feb-21_V3.2+D_es

Los pacientes con entesitis en el estado basal fueron evaluados para la mejoría promedio utilizando el Índice de Entesitis de Leeds (LEI, por sus siglas en inglés) en una escala de 0 - 6. Los pacientes tratados con SIMPONI® mostraron una mejoría significativamente mayor de la entesitis, con una reducción promedio de 1.8 en comparado con una reducción promedio de 0.8 en los pacientes tratados con el placebo en la semana 14. Los pacientes con dactilitis en el estado basal fueron evaluados para la mejoría promedio en una escala de 0 - 60. Los pacientes tratados con SIMPONI® mostraron una mejoría significativamente mayor, con una reducción promedio de 7.8 comparado con una reducción promedio de 2.8 para los pacientes tratados con el placebo en la semana 14.

Respuesta radiográfica

En el Estudio APs, el daño estructural de las articulaciones se evaluó radiográficamente y se expresó como un cambio en la semana 24 desde el estado basal en la puntuación de vdH-S modificado y sus componentes, la puntuación de erosión, la puntuación del JSN. SIMPONI® inhibió la progresión del daño estructural en comparación con el placebo, según lo evaluado por la puntuación total de vdH-S modificado, tal como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7: Estudio APs - Cambio radiográfico desde el estado basal en la semana 24

	Placebo (N^a = 237)	SIMPONI® (N^a = 237)	Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)
	Promedio	Promedio	
Puntuación total del cambio de vdH-S	2.0	-0.4	-2.3 (-2.9, -1.7)

N: Todos los valores son promedios.

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

En la semana 24, una mayor proporción de pacientes del grupo de SIMPONI® (72%) no tuvo progresión del daño estructural (cambio en la puntuación total de vdH-S modificada ≤ 0), comparado con el 43% de los pacientes del grupo del placebo.

Función física y respuestas

La mejoría en la función física según lo evaluado por el Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI), demostró que la proporción de pacientes que lograron una mejoría clínicamente significativa de ≥ 0.3 en la puntuación del HAQ-DI desde el estado basal fue mayor en el grupo tratado con SIMPONI® comparado con el placebo en la semana 14 (69% comparado con el 32%).

Otros resultados relacionados con la salud

El estado de salud general se evaluó con el Cuestionario de Salud de Forma Corta (SF-36) de 36 preguntas. En el Estudio APs, los pacientes que recibieron SIMPONI® demostraron una mayor mejoría desde el estado basal comparado con el placebo en los puntajes del resumen del componente físico, resumen del componente mental y en todos los 8 dominios del SF-36.

La fatiga se evaluó mediante la puntuación de la evaluación funcional para el tratamiento de enfermedades crónicas-fatiga (FACIT-F, por sus siglas en inglés) en el Estudio APs. El tratamiento con SIMPONI® provocó una mejoría en la fatiga medida por FACIT-F.

Specialist: YBD

MAF revision: CD

QC: DBA

HA approval date

PE_GOLI_solINJ_PI_USPI Feb-21_V3.2+D_es

Tratamiento de pacientes pediátricos

La eficacia de SIMPONI® en pacientes pediátricos con APs se basa en la exposición farmacocinética y la extrapolación de la eficacia establecida de SIMPONI® en pacientes adultos con APs en el estudio APs [ver sección *Uso en poblaciones específicas (Uso pediátrico)*, *Farmacología clínica (Farmacocinética)*, *Estudios clínicos (Artritis idiopática juvenil poliarticular)*].

Espondilitis anquilosante

La seguridad y eficacia de SIMPONI® se evaluó en un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo (Estudio EA, NCT02186873) en 208 pacientes ≥ 18 años de edad con espondilitis anquilosante (EA) activa y respuesta inadecuada o intolerancia a los AINES. Los pacientes tuvieron un diagnóstico de EA definitiva por al menos 3 meses según el criterio de Nueva York modificado. Los pacientes tuvieron síntomas de enfermedad activa [Índice de la Actividad de la Enfermedad de Espondilitis Anquilosante de Bath (BASDAI) ≥ 4, Escala Visual Analógica (EVA) para el dolor total de espalda ≥ 4 en una escala de 0 a 10 cm (0 a 100 mm) y un nivel de hsCRP ≥ 0.3 mg/dL (3 mg/L)]. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 2 mg/kg de SIMPONI® (N = 105) o placebo (N = 103) como perfusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0, 4 y 12. Todos los pacientes con placebo recibieron SIMPONI® en la semana 16, semana 20 y posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 52. Los pacientes del grupo de tratamiento de SIMPONI® continuaron recibiendo perfusiones de SIMPONI® en la semana 20 y cada 8 hasta la semana 52. A los pacientes se les permitió continuar con dosis estables concomitante de MTX, SSZ, hidroxicloroquina (HCQ), bajas dosis de corticoesteroides (equivalente a ≤10 mg de prednisona por día) y/o AINES durante el estudio. Se prohibió el uso de otros FARMES incluyendo agentes citotóxicos u otros productos biológicos.

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

En el Estudio EA, la mediana de duración de la enfermedad EA fue de 2.8 años, la mediana de duración del dolor de espalda inflamatorio fue de 8 años, el 90% fue HLA-B27 positivo, el 8.2% había sido sometido a una cirugía o procedimiento en la articulación, el 5.8% tuvo anquilosis vertebral completa, el 14% había recibido tratamiento previo con un bloqueador biológico del TNF (diferente a golimumab) y discontinuaron por razones diferentes a la falta de eficacia dentro de las primeras 16 semanas de tratamiento (fracaso primario) y el 76% recibió al menos un FARME en el pasado. Durante el estudio, el uso de medicamentos concomitantes fueron AINES (88%), SSZ (38 %), corticoesteroides (26 %), MTX (18%) y HCQ (0.5%).

Respuesta clínica

En el Estudio EA, el tratamiento con SIMPONI®, comparado con el placebo, produjo una mejoría significativa en los signos y síntomas según lo demostrado por el porcentaje de pacientes con una respuesta ASAS 20 en la semana 16 (ver Tabla 8).

Tabla 8: Estudio EA – Porcentaje de pacientes con respuesta ASAS en la semana 16

	Placebo N ^a = 103	SIMPONI® N ^a = 105	Diferencia de tratamiento (IC del 95%)
Respondedores			
ASAS 20	26%	73%	47%* (35; 59)
ASAS 40	8.7%	48%	39% (28; 50)

Nota: El análisis está basado en la población con intención de tratar. La última observación se realizó en los datos faltantes parciales y la imputación de no respondedores en los datos completamente faltantes.

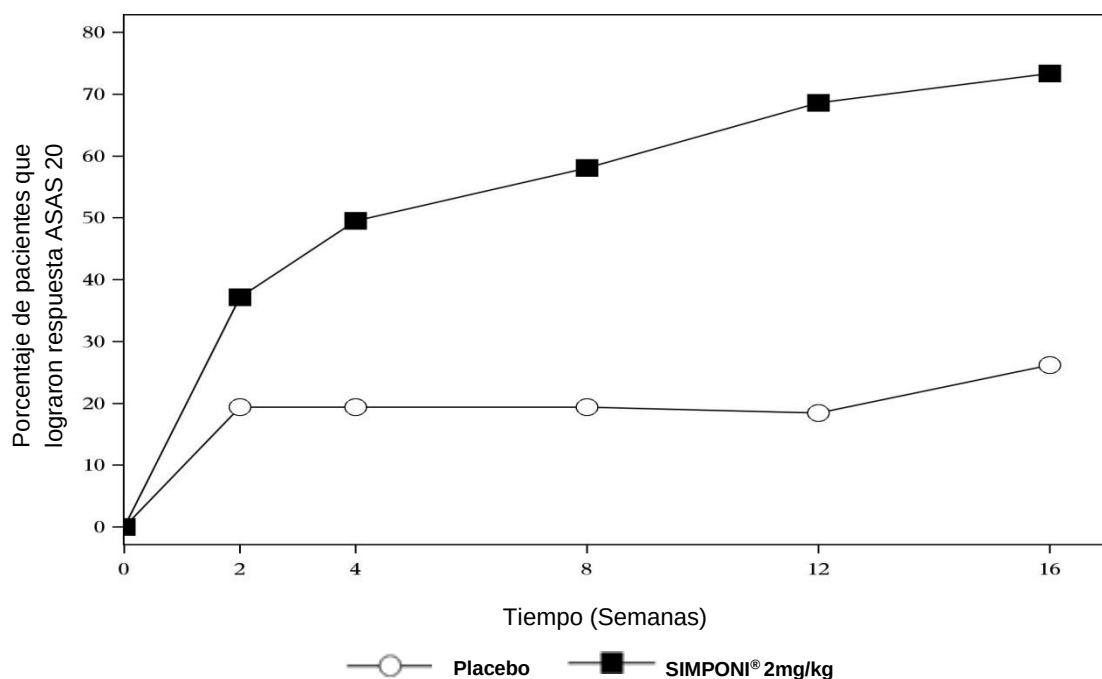
^a N refleja los pacientes aleatorizados.

El texto en negrita indica el criterio de valoración primario.

*p<0.001

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

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



El análisis está basado en la población con intención de tratar. La última observación realizó en los datos faltantes parciales y la imputación de no respondedores en los datos completamente faltantes.

La Tabla 9 muestra la mejoría en los componentes del criterio de la respuesta ASAS y otras mediciones de la actividad de la enfermedad para los grupos de SIMPONI® y el placebo en el Estudio EA.

Tabla 9: Estudio EA – promedio de los cambios en los componentes ASAS 20 y otras mediciones de la actividad de la enfermedad en la semana 16^a

	Placebo N^a = 103		SIMPONI® N^a = 105	
	Estado basal	Semana 16 cambio desde el estado basal	Estado basal	Semana 16 cambio desde el estado basal
Criterio de respuesta ASAS 20				
Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el paciente (0 - 100 mm) ^b	71	-8.3	73	-34
Dolor total de espalda (0-10 mm) ^c	73	-12	72	-32
BASFI (0-10) ^d	6.1	-0.5	6.3	-2.4
Inflamación (0-10) ^e	7.4	-1.1	7.3	-3.6
Puntuación BASDAI	7.1	-1.1	7.1	-3.1
BASMI ^f	5.0	-0.1	5.0	-0.4
hsCRP (mg/L)	19	-2.3	20	-17

Nota: Todos los valores son promedios.

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

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

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

^d BASFI es el Índice Funcional de Bath para Espondilitis Anquilosante.

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

^f Índice Metrológico de Bath para Espondilitis Anquilosante.

En la semana 16, un mayor porcentaje de pacientes tratados con SIMPONI® lograron un nivel bajo de la actividad de la enfermedad (<2 [con una escala de 0 a 10 cm] en todos los cuatro dominios ASAS) comparado con los pacientes tratados con el placebo (16.2% frente a 3.9%).

Otros resultados relacionados con la salud

El estado de salud general se evaluó con el Cuestionario de Salud de Forma Corta (SF-36) de 36 preguntas. En el Estudio EA, los pacientes que recibieron SIMPONI® demostraron una mayor mejoría desde el estado basal comparado con el placebo en las puntuaciones del resumen del componente físico y el resumen del componente mental y en todos los 8 dominios del SF-36.

Los pacientes tratados con SIMPONI® mostraron una mejoría significativa comparado con los pacientes tratados con el placebo en la calidad de vida relacionada con la salud según lo evaluado por el Cuestionario de Calidad de Vida para Espondilitis Anquilosante (ASQoL).

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La eficacia de SIMPONI® en pacientes pediátricos con AIJp se basa en la exposición farmacocinética y la extrapolación de la eficacia establecida de SIMPONI® en pacientes con AR. La eficacia de SIMPONI® también se evaluó en un estudio abierto, multicéntrico, de un solo grupo en 127 niños (de 2 a < 18 años de edad) con AIJ con poliartitis activa a pesar del tratamiento con MTX durante al menos 2 meses (Estudio AIJp, NCT02277444). Los subtipos de pacientes con AIJ poliarticular en estudio incluyó: factor reumatoide negativo (43%), factor reumatoide positivo (35%), artritis relacionada con entesitis (9%), oligoarticular extendido (6%), artritis psoriásica juvenil (4%) y AIJ sistémica sin manifestaciones sistémicas (3%). Todos los pacientes recibieron SIMPONI® 80 mg/m² como perfusión intravenosa en las semanas 0, 4 y cada 8 semanas hasta la semana 52. Los pacientes continuaron con dosis

Specialist: YBD

MAF revision: CD

QC: DBA

estables de MTX semanalmente hasta la semana 28; después de la semana 28, se permitieron cambios en la dosis de MTX. La eficacia se evaluó como criterios de valoración de soporte hasta la semana 52. La eficacia fue en general coherente con las respuestas en pacientes con AR.

ALMACENAMIENTO Y MANIPULACION

Almacenamiento y Estabilidad

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

SIMPONI® se debe conservar en nevera de 2°C a 8°C. Conservar el vial en su envase original para protegerlo de la luz hasta el momento del uso. No congelar. No agitar.

Mantenga fuera de la vista y del alcance de los niños.

Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio incoloro tipo I de 4 mL que contiene 50 mg de golimumab.

INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Informar a los pacientes acerca de los beneficios y los riesgos potenciales de SIMPONI®. Indicar a los pacientes que lean el inserto del producto antes de comenzar la terapia con SIMPONI® y que lo lean cada vez que se renueva la prescripción.

Infecciones

Informar a los pacientes que SIMPONI® puede disminuir la capacidad del sistema inmunológico contra las infecciones. Instruir al paciente acerca de la importancia de acudir al médico si se desarrollan algún síntoma de infección, incluyendo tuberculosis, infecciones fúngicas invasivas y reactivación de la hepatitis B.

Neoplasias malignas

Los pacientes deben recibir orientación con respecto al riesgo de linfoma y otras neoplasias malignas mientras reciben SIMPONI®. Se recomienda un examen cutáneo periódico para todos los pacientes, en particular aquellos con factores de riesgo para cáncer de piel.

Otras condiciones médicas

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

Vacunas

Informar a los pacientes que debido a que SIMPONI® puede reducir la capacidad de su sistema inmunológico para combatir infecciones, deben evitar la administración de vacunas vivas. Informar a las pacientes embarazadas que reciben SIMPONI® que sus bebés no deben recibir vacunas vivas durante los 6 meses posteriores a la última perfusión de SIMPONI® durante el embarazo. Aconsejar a los pacientes y madres de bebés que recibieron SIMPONI® durante el embarazo consulten a un médico antes de recibir cualquier vacuna.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Ninguna especial.

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. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura de esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

FABRICADO, ENVASADO Y DISTRIBUIDO 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

USPI 01 Febrero 2021