

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar SIMPONI en forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de SIMPONI.

Inyección de SIMPONI® (golimumab), para uso subcutáneo

Aprobación inicial de los EE. UU.: 2009

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES Y NEOPLASIAS MALIGNAS

Consulte la información completa de prescripción para ver el recuadro de advertencias completo.

- Se han producido infecciones graves que requieren hospitalización o son mortales como tuberculosis (TB), septicemia bacteriana, infección fúngica invasiva (como histoplasmosis) y otras infecciones oportunistas en pacientes que recibían SIMPONI (5.1).
- Suspenda el uso de SIMPONI si un paciente contrae una infección grave o septicemia (5.1).
- Realice el análisis de TB latente; si da positivo, comience el tratamiento para la TB antes de comenzar a usar SIMPONI (5.1).
- Controle si los pacientes tienen TB activa durante el tratamiento, aunque el análisis inicial de TB haya dado negativo (5.1).
- Se ha informado la aparición de linfomas y otras neoplasias malignas, algunas mortales, en pacientes niños y adolescentes tratados con bloqueadores del TNF, grupo al que pertenece SIMPONI (5.2).

INDICACIONES Y MODO DE USO

SIMPONI es un bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF) indicado para el tratamiento de pacientes adultos con las siguientes enfermedades:

- artritis reumatoide (RA) de moderada a gravemente activa, en combinación con methotrexate (1.1).
- artropatía psoriásica activa (PsA), solo o en combinación con methotrexate (1.2).
- espondilitis anquilosante activa (AS) (1.3).
- colitis ulcerosa moderada a grave (UC) con una respuesta inadecuada o intolerante al tratamiento anterior o que requiere tratamiento continuo con esteroides (1.4).
 - inducir y mantener la respuesta clínica
 - mejorar el aspecto endoscópico de la mucosa durante la inducción
 - inducir la remisión clínica
 - lograr y mantener la remisión clínica en pacientes que responden a la inducción

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- **RA, PsA o AS:** 50 mg administrados por inyección subcutánea una vez al mes (2.1).
- **UC:** 200 mg administrados inicialmente por inyección subcutánea en la Semana 0, seguidos por 100 mg en la Semana 2 y luego 100 mg cada 4 semanas (2.2).

SIMPONI® (golimumab)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección (3):

- 50 mg/0.5 ml en una jeringa precargada de dosis única o un autoinyector SmartJect® precargado de dosis única
- 100 mg/ml en una jeringa precargada de dosis única o un autoinyector SmartJect® precargado de dosis única

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Infecciones graves: No comience el tratamiento con SIMPONI durante una infección activa. Si contrae una infección, controle atentamente e interrumpa la administración de SIMPONI si la infección se torna grave (5.1).
- Infecciones fúngicas invasivas: Para los pacientes que contraigan una enfermedad sistémica mientras están en tratamiento con SIMPONI, considere una terapia antifúngica provisional para aquellos que viven en regiones donde la micosis es endémica o que viajan a dichas regiones (5.1).
- Reactivación de la hepatitis B: Controle a los portadores del VHB durante la terapia y por varios meses después de esta. Si se produce una reactivación, interrumpa la administración de SIMPONI y comience una terapia antiviral (5.1).
- Neoplasias malignas: La incidencia de linfoma fue mayor que en la población general de los EE. UU. Se han observado casos de otras neoplasias malignas en pacientes que reciben bloqueadores del TNF (5.2).
- Insuficiencia cardíaca congestiva: Puede producirse un empeoramiento o un nuevo episodio. Interrumpa SIMPONI si aparecen síntomas nuevos o si los síntomas empeoran (5.3).
- Trastornos desmielinizantes: Puede producirse una reagudización o un nuevo episodio (5.4).
- Síndrome similar al lupus: Suspenda el uso de SIMPONI si presenta síntomas (5.5).
- Reacciones de hipersensibilidad: Pueden aparecer reacciones graves de hipersensibilidad sistémica, entre ellas la anafilaxia (5.11).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (incidencia >5 %) son infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, reacciones en el lugar de la inyección (6.1).

Para informar sobre **SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**, comuníquese con Janssen Biotech, Inc por teléfono al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o con la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) al 1-800-FDA-1088 o visite el sitio web www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Abatacept: Genera mayor riesgo de infección grave (5.1, 5.6, 7.2).
- Anakinra: Genera mayor riesgo de infección grave (5.1, 5.7, 7.2).
- Vacunas atenuadas/agentes infecciosos terapéuticos: Evite el uso con SIMPONI (5.10, 7.3).

Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 4/2025

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES Y NEOPLASIAS MALIGNAS

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

- 1.1 Artritis reumatoide
- 1.2 Artritis psoriásica
- 1.3 Espondilitis anquilosante
- 1.4 Colitis ulcerosa

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Posología en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante
- 2.2 Posología en colitis ulcerosa activa de moderada a grave
- 2.3 Seguimiento para evaluar la seguridad
- 2.4 Instrucciones de administración importantes

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Infecciones graves
- 5.2 Neoplasias malignas
- 5.3 Insuficiencia cardíaca congestiva
- 5.4 Trastornos desmielinizantes
- 5.5 Autoinmunidad

- 5.6 Uso con abatacept
- 5.7 Uso con anakinra
- 5.8 Cambio entre fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos
- 5.9 Citopenias hematológicas
- 5.10 Vacunas/agentes infecciosos terapéuticos
- 5.11 Reacciones de hipersensibilidad

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad
- 6.3 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Methotrexate
- 7.2 Productos biológicos para tratar RA, PsA y AS
- 7.3 Vacunas atenuadas/agentes infecciosos terapéuticos
- 7.4 Sustratos del citocromo P450

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

10 SOBREDOSIS**11 DESCRIPCIÓN****12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Artritis reumatoide

14.2 Artritis psoriásica

14.3 Espondilitis anquilosante

14.4 Colitis ulcerosa

15 REFERENCIAS**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN****17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

* No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN**ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES Y NEOPLASIAS MALIGNAS****INFECCIONES GRAVES**

Los pacientes tratados con SIMPONI tienen mayor riesgo de presentar infecciones graves que pueden conducir a la hospitalización o la muerte [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]. La mayoría de los pacientes que presentaron estas infecciones estaban tomando inmunodepresores concomitantes tales como corticoesteroides o methotrexate.

Suspenda el uso de SIMPONI si un paciente contrae una infección grave.

Entre las infecciones informadas con los bloqueadores del TNF, como SIMPONI, se encuentran las siguientes:

- Tuberculosis activa, que incluye la reactivación de una tuberculosis latente. Los pacientes con tuberculosis frecuentemente han presentado enfermedad diseminada o extrapulmonar. Realice el análisis de tuberculosis latente a los pacientes antes de comenzar a usar SIMPONI y durante la terapia. Comience el tratamiento de la tuberculosis latente antes de usar SIMPONI.
- Infecciones fúngicas invasivas, que incluyen histoplasmosis, coccidioidomicosis, candidiasis, aspergilosis, blastomicosis y neumocistosis. Los pacientes con histoplasmosis u otras infecciones fúngicas invasivas pueden presentar enfermedad diseminada, en lugar de localizada. Los resultados de las pruebas de antígenos y anticuerpos contra histoplasmosis pueden ser negativos en algunos pacientes con infección activa. Se debe considerar una terapia antifúngica provisional en pacientes con riesgo de contraer infecciones fúngicas invasivas que presentan una enfermedad sistémica grave.
- Infecciones bacterianas, virales y otras infecciones ocasionadas por patógenos oportunistas, como Legionela y Listeria.

Considere los riesgos y beneficios del tratamiento con SIMPONI antes de iniciar la terapia en pacientes con infección crónica o recurrente.

Controle estrictamente a los pacientes para detectar la presencia de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con SIMPONI, incluida la aparición de tuberculosis en pacientes con resultado negativo para la infección de tuberculosis latente antes de iniciar la terapia [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

NEOPLASIAS MALIGNAS

Se han informado linfomas y otras neoplasias malignas, algunas mortales, en niños y adolescentes tratados con bloqueadores del TNF, de los cuales SIMPONI forma parte [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

1 INDICACIONES Y MODO DE USO**1.1 Artritis reumatoide**

SIMPONI, en combinación con el methotrexate, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a gravemente activa.

1.2 Artritis psoriásica

SIMPONI, solo o en combinación con el methotrexate, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artropatía psoriásica activa.

1.3 Espondilitis anquilosante

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

1.4 Colitis ulcerosa

SIMPONI está indicado en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que hayan demostrado dependencia de los corticoesteroides y que hayan tenido una respuesta inadecuada o no hayan tolerado los aminosalicilatos orales, los corticoesteroides orales, la azathioprine o 6-mercaptopurine para:

- el inicio y mantenimiento de la respuesta clínica
- mejorar el aspecto endoscópico de la mucosa durante la inducción
- inducir la remisión clínica
- lograr y mantener la remisión clínica en pacientes que responden a la inducción [consulte Estudios clínicos (14.4)].

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**2.1 Posología en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante**

La pauta posológica de SIMPONI es de 50 mg administrados mediante inyección subcutánea una vez al mes.

Para los pacientes con artritis reumatoide (RA), se debe administrar SIMPONI en combinación con methotrexate. Para pacientes con artritis psoriásica (PsA) o espondilitis anquilosante (AS), puede administrarse SIMPONI con o sin methotrexate u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) no biológicos. Para pacientes con RA, PsA o AS, puede continuarse el uso de corticoesteroides, FARME no biológicos o antiinflamatorios no esteroides (AINE) durante el tratamiento con SIMPONI.

2.2 Posología en colitis ulcerosa activa de moderada a grave

El régimen de posología por inducción de SIMPONI recomendado es 200 mg administrado inicialmente por inyección subcutánea en la Semana 0, seguidos por 100 mg en la Semana 2 y luego terapia de mantenimiento con 100 mg cada 4 semanas.

2.3 Seguimiento para evaluar la seguridad

Antes de comenzar el tratamiento con SIMPONI y periódicamente durante la terapia, evalúe a los pacientes para detectar tuberculosis activa y realice un análisis de infección latente [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]. Antes de comenzar la administración de SIMPONI, los pacientes deben efectuar un análisis de infección vírica por hepatitis B [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

2.4 Instrucciones de administración importantes

SIMPONI está indicado para usar bajo orientación y supervisión de un proveedor de atención médica. Después de una adecuada capacitación de la técnica de inyección subcutánea, un paciente puede autoinyectarse SIMPONI si un médico determina que es apropiado. Instruya a los pacientes que sigan las instrucciones proporcionadas a continuación [consulte Instrucciones de uso]:

- Para asegurar un uso adecuado, deje reposar la jeringa o el autoinyector precargados a temperatura ambiente afuera del envase por al menos 30 minutos antes de aplicar la inyección subcutánea. No caliente SIMPONI de ninguna otra manera.
- Antes de la administración, inspeccione la solución a través del visor para ver si presenta partículas y decoloración. SIMPONI es de transparente a levemente opalescente y de incoloro a amarillo claro. No use SIMPONI si la solución está decolorada o turbia, o si hay partículas extrañas presentes.
- No use ningún producto restante que quede en la jeringa o el autoinyector precargados.
- Instruya a los pacientes sensibles al látex que no manipulen la cubierta de la aguja de la jeringa precargada, así como la cubierta de la aguja de la jeringa precargada dentro de la tapa del autoinyector, ya que contienen goma seca natural (un derivado del látex).
- Al momento de la administración de la dosis, si se requieren múltiples inyecciones, aplíquelas en diferentes partes del cuerpo.
- Rote los sitios donde inyectar y nunca aplique las inyecciones en áreas donde la piel está dolorida, con hematomas, enrojecida o con durezas.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: 50 mg/0.5 ml y 100 mg/ml de solución transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillento claro en una jeringa precargada de dosis única o en un autoinyector SmartJect® de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**5.1 Infecciones graves**

Los pacientes tratados con SIMPONI tienen un mayor riesgo de contraer infecciones graves que comprometan varios sistemas de órganos y lugares que pueden necesitar hospitalización o ser mortales.

Con los bloqueadores del TNF se informaron infecciones oportunistas causadas por organismos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, víricos o parásitos, entre ellas aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis. Los pacientes han presentado frecuentemente una enfermedad diseminada en lugar

de localizada. El uso concomitante de un bloqueador del TNF y abatacept o anakinra estuvo asociado con un riesgo superior de infecciones graves. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de SIMPONI y estos productos biológicos [consulte Advertencias y precauciones (5.6, 5.7) e Interacciones farmacológicas (7.2)].

No se debe iniciar el tratamiento con SIMPONI en pacientes con una infección activa, entre ellas las infecciones localizadas clínicamente importantes. Los pacientes mayores de 65 años de edad, los pacientes con afecciones comórbidas y/o los pacientes que reciben inmunodepresores concomitantes como corticoesteroides o metotrexate pueden tener mayor riesgo de infección. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de comenzar a administrar SIMPONI a los siguientes pacientes:

- con infección crónica o recurrente;
- que han estado expuestos a la tuberculosis;
- con antecedentes de infecciones oportunistas;
- que hayan residido o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica, como histoplasmosis, coccidioidomycosis o blastomycosis; o
- con enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a una infección.

Monitoreo

Supervise de cerca a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con SIMPONI. Suspenda el uso de SIMPONI si un paciente contrae una infección grave u oportunista, o septicemia. Para un paciente que presenta una infección nueva durante el tratamiento con SIMPONI, realice estudios de diagnóstico apropiados para un paciente inmunodeprimido en forma rápida y completa, inicie un tratamiento antibiótico adecuado y monitórelo de cerca.

Infección grave en ensayos clínicos

En los ensayos controlados de Fase 3 hasta la Semana 16 en pacientes con RA, PsA y AS, se observaron infecciones graves en un 1.4 % de los pacientes tratados con SIMPONI y en un 1.3 % de los pacientes tratados con el medicamento de control. En los ensayos controlados de Fase 3 hasta la Semana 16 en pacientes con RA, PsA y AS, la incidencia de infecciones graves cada 100 pacientes-años de seguimiento fue de 5.7 (IC del 95 %: 3.8, 8.2) para el grupo de SIMPONI y 4.2 (IC del 95 %: 1.8, 8.2) para el grupo de placebo. En el ensayo controlado de Fase 2/3 hasta la Semana 6 de inducción de SIMPONI en pacientes con UC, la incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con SIMPONI 200/100 mg fue similar a la incidencia de infecciones graves en los pacientes tratados con placebo. Hasta la Semana 60, la incidencia de infecciones graves fue similar en pacientes que recibieron inducción de SIMPONI y 100 mg durante el mantenimiento en comparación con pacientes que recibieron inducción de SIMPONI y placebo durante la parte de mantenimiento del ensayo de UC. Las infecciones graves observadas en los pacientes tratados con SIMPONI incluyeron sepsis, neumonía, dermatopaniculosis deformante, absceso, tuberculosis, infecciones fúngicas invasivas e infección por hepatitis B.

Tuberculosis

Se observaron casos de reactivación de la tuberculosis o infecciones nuevas por tuberculosis en pacientes que recibían bloqueadores del TNF, entre ellos los pacientes que previamente habían recibido tratamiento para la tuberculosis latente o activa. Evalúe a los pacientes para detectar los factores de riesgo de tuberculosis y realice análisis de infección latente en los pacientes antes de comenzar a administrar SIMPONI y periódicamente durante el tratamiento.

Se ha demostrado que el tratamiento de infección latente de tuberculosis antes de la terapia con bloqueadores del TNF reduce el riesgo de reactivación de tuberculosis durante la terapia. Antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI, evalúe si es necesario administrar un tratamiento para tuberculosis latente; una zona indurada de 5 mm o más grande con la prueba cutánea de tuberculina es un resultado positivo, incluso en pacientes que han sido vacunados previamente con Bacillus de Calmette-Guérin (BCG).

Considere la terapia antituberculosis antes de empezar a administrar SIMPONI a pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no puede confirmarse un curso de tratamiento adecuado y para pacientes con una prueba negativa de tuberculosis latente pero que tienen factores de riesgo de infección de tuberculosis. Se recomienda la consulta con un médico de experiencia en el tratamiento de tuberculosis que colabore con la decisión de si iniciar la terapia antituberculosis es adecuada para un paciente individual.

Se presentaron casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con SIMPONI durante y después del tratamiento de la tuberculosis latente. Se debe supervisar a los pacientes a fin de detectar la aparición de signos y síntomas de tuberculosis, incluso en los pacientes que obtuvieron un resultado negativo de infección por tuberculosis latente antes de iniciar la terapia, en los pacientes que están en tratamiento contra la tuberculosis latente o en los pacientes que hayan recibido tratamiento por infección por tuberculosis previamente.

Considere la tuberculosis en el diagnóstico diferencial en pacientes que presentan una infección nueva durante el tratamiento con SIMPONI, en especial en pacientes que anterior o recientemente viajaron a países con una prevalencia alta de tuberculosis o que han estado en contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

En las partes controladas y no controladas de los ensayos de Fase 2 de RA y de Fase 3 de RA, PsA y AS, la incidencia de tuberculosis (TB) activa fue de 0.23 y 0 cada 100 pacientes-años en 2347 pacientes tratados con SIMPONI y 674 pacientes tratados con placebo, respectivamente. Los casos de TB incluyeron TB pulmonar y extrapulmonar. La gran mayoría de los casos de TB se produjo en países con una alta tasa de incidencia de TB. En el ensayo controlado de Fase 2/3 de inducción de SIMPONI hasta la Semana 6 en pacientes con UC, no se observaron casos de tuberculosis en los pacientes tratados con SIMPONI 200/100 mg ni en los pacientes tratados con placebo. Hasta la Semana 60, la incidencia por 100 pacientes-años de tuberculosis en pacientes que recibieron inducción de SIMPONI y 100 mg durante la parte de mantenimiento del ensayo de UC fue de 0.52 (IC del 95 %: 0.11, 1.53). Se observó un caso de tuberculosis en el grupo de mantenimiento con placebo en un paciente que recibió inducción intravenosa (IV) de SIMPONI.

Infecciones fúngicas invasivas

Si los pacientes desarrollan una enfermedad sistémica grave y residen o viajan a regiones donde las micosis son endémicas, considere la infección fúngica invasiva en el diagnóstico diferencial. Considere la terapia antifúngica provisional apropiada y tenga en cuenta tanto el riesgo de infecciones fúngicas graves como los riesgos de terapias antifúngicas mientras se realiza un estudio diagnóstico. Los resultados de las pruebas de antígenos y anticuerpos contra histoplasmosis pueden ser negativos en algunos pacientes con infección activa. Para ayudar en el manejo de tales pacientes, considere la consulta a un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas.

Reactivación del virus de la hepatitis B

El uso de bloqueadores del TNF, incluido SIMPONI, se ha asociado a la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de hepatitis B (es decir, con antígeno de superficie positivo). En algunas instancias, la reactivación del VHB que se produce junto con la terapia anti-TNF ha sido mortal. La mayoría de estos casos se produjo en pacientes que recibieron inmunodepresores concomitantes.

Es necesario realizar un análisis de infección por VHB antes de iniciar la terapia con el inhibidor del TNF. Para los pacientes que obtienen un resultado positivo en el análisis del antígeno de superficie de hepatitis B, se recomienda realizar una interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar la terapia con el inhibidor del TNF. Deben considerarse los riesgos y beneficios del tratamiento antes de recetar bloqueadores del TNF, incluido SIMPONI, a pacientes portadores del VHB. No se cuenta con suficientes datos para determinar si la terapia antiviral puede reducir el riesgo de reactivación del VHB en portadores del VHB que se tratan con bloqueadores del TNF. Los pacientes que son portadores del VHB y requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser controlados estrictamente para detectar signos clínicos y de laboratorio de una infección por VHB activa durante la terapia y varios meses después de finalizarla.

En pacientes que presentan reactivación del VHB, se deben detener los bloqueadores del TNF y se debe iniciar terapia antiviral con tratamiento de apoyo adecuado. Se desconoce la seguridad de reanudar la administración de bloqueadores del TNF después de que la reactivación del VHB haya sido controlada. Por lo tanto, los médicos que prescriben deben tener precaución al considerar reanudar la terapia con bloqueadores del TNF en esta situación y controlar a los pacientes atentamente.

5.2 Neoplasias malignas

Se informaron neoplasias malignas, algunas de las cuales fueron mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibían tratamiento con agentes bloqueadores del TNF (comienzo de la terapia ≤18 años de edad), grupo al que pertenece SIMPONI. Alrededor de la mitad de los casos eran linfomas, entre ellos linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. Los demás casos representaron una variedad de neoplasias malignas, incluidas las neoplasias malignas poco frecuentes generalmente asociadas con la inmunodepresión y las neoplasias malignas que generalmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias malignas se produjeron después de una media de 30 meses (rango de 1 a 84 meses) después de la primera dosis de terapia con inhibidores del TNF. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunodepresores concomitantes. Estos casos se informaron después de la comercialización y derivan de una variedad de fuentes que incluyen registros e informes espontáneos posteriores a la comercialización.

Los riesgos y beneficios del tratamiento con el bloqueador del TNF, incluido SIMPONI, deben tenerse en cuenta antes de iniciar la terapia en pacientes con una neoplasia maligna conocida diferente a un cáncer de piel no melanocítico (CPNM) tratado satisfactoriamente o cuando se considera continuar con un bloqueador del TNF en pacientes que presentan una neoplasia maligna.

En las partes controladas de los ensayos clínicos de bloqueadores del TNF, incluido SIMPONI, se observaron más casos de linfoma en pacientes que recibían tratamiento con un anti-TNF en comparación con los grupos de control. Durante las partes controladas de los ensayos de Fase 2 en RA, y los ensayos de Fase 3 en RA, PsA y AS, la incidencia de linfoma cada 100 pacientes-años de seguimiento fue de 0.21 (IC del 95 %: 0.03; 0.77) en el grupo de SIMPONI combinado, en comparación con una incidencia de 0 (IC del 95 %: 0, 0.96) en el

grupo de placebo. En las partes controladas y no controladas de estos ensayos clínicos en 2347 pacientes tratados con SIMPONI con una mediana de seguimiento de 1.4 años, la incidencia del linfoma fue 3.8 veces más alta de lo esperado en la población general de los EE. UU., según la base de datos SEER (ajustada a la edad, el sexo y la raza).¹ Hasta la Semana 60 de los ensayos de UC, no hubo casos de linfoma con SIMPONI. Los pacientes con RA y otras enfermedades inflamatorias crónicas, en particular pacientes con enfermedad muy activa y/o exposición crónica a terapias con inmunosupresores, pueden tener mayor riesgo (hasta varias veces) que la población en general de desarrollar un linfoma, incluso en ausencia de la terapia con un inhibidor del TNF. Se informaron casos de leucemia aguda y crónica con el uso del bloqueador del TNF, incluso SIMPONI, en artritis reumatoide y otras indicaciones. Incluso en ausencia de terapia con inhibidores del TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden tener un mayor riesgo (aproximadamente 2 veces) que la población general de desarrollar leucemia.

Se han informado raros casos poscomercialización de linfoma hepatosplénico de células T (HSTCL) en pacientes tratados con agentes inhibidores del TNF. Este raro tipo de linfoma de células T tiene un curso de enfermedad muy agresivo y generalmente es mortal. Casi todos los casos asociados con agentes bloqueadores del TNF que se informaron han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o con colitis ulcerosa. La mayoría eran hombres adolescentes y adultos jóvenes. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con azathioprine (AZA) o 6-mercaptopurine (6-MP) concomitantemente con un agente bloqueador del TNF al momento del diagnóstico o antes de este. Se debe considerar cuidadosamente el posible riesgo de la combinación de AZA o 6-MP y SIMPONI. No se puede excluir el riesgo de desarrollar linfoma hepatosplénico de células T en pacientes tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Durante las partes controladas de los ensayos de Fase 2 en RA, y los ensayos de Fase 3 en RA, PsA y AS, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma cada 100 pacientes-años de seguimiento no fue elevada en el grupo de SIMPONI combinado en comparación con el grupo de placebo. En las partes controladas y no controladas de estos ensayos, la incidencia de neoplasias malignas, distintas al linfoma, en pacientes tratados con SIMPONI fue similar a lo esperado en la población general de los EE. UU. según la base de datos SEER (ajustada a la edad, el sexo y la raza).¹ En las partes controladas por placebo de 6 semanas de los ensayos clínicos de Fase 2/3 de SIMPONI en UC, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (salvo cáncer de piel no melanocítico) fue similar entre el grupo de SIMPONI y el grupo de placebo. Hasta la Semana 60, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (salvo cáncer de piel no melanocítico) fue similar a la población general de los EE. UU., según la base de datos SEER (ajustada a la edad, el sexo y la raza).¹ Los períodos de seguimiento breves, tales como aquellos de un año o menos en los estudios anteriores, no reflejan adecuadamente la verdadera incidencia de las neoplasias malignas.

Se desconoce si el tratamiento con SIMPONI influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que tienen mayor riesgo de tener displasia o cáncer de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria), o que han tenido un primer historial de displasia o cáncer de colon deben monitorizarse para ver que no tengan displasia a intervalos regulares antes del tratamiento y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según las recomendaciones locales. En paciente con displasia recientemente diagnosticada tratada con SIMPONI, se deben revisar los riesgos y los beneficios para el paciente individual y se debe tener consideración con respecto a si el tratamiento debe continuar.

Se ha informado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con agente bloqueador del TNF, que incluye a SIMPONI. Se recomienda realizar exámenes periódicos de piel a todos los pacientes, particularmente aquellos con factores de riesgo para el cáncer de piel.

En los ensayos controlados de otros inhibidores del TNF en pacientes con mayor riesgo de neoplasias malignas (p. ej., pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], con granulomatosis de Wegener tratados con cyclophosphamide concomitante), se dio una mayor proporción de neoplasias malignas en el grupo del inhibidor del TNF comparado con el grupo de control. En un ensayo clínico exploratorio de 1 año de duración que evaluaba el uso de 50 mg, 100 mg y 200 mg de SIMPONI en 309 pacientes con asma grave persistente, 6 pacientes presentaron neoplasias malignas distintas al CPNM en los grupos de SIMPONI en comparación con ningún paciente en el grupo de control. Tres de los 6 pacientes estaban en el grupo de 200 mg de SIMPONI.

5.3 Insuficiencia cardíaca congestiva

Se informaron casos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y nuevo episodio de ICC con bloqueadores del TNF, incluido SIMPONI. En algunos casos, el resultado fue mortal. En varios ensayos exploratorios de otros bloqueadores del TNF en el tratamiento de la ICC, hubo mayores proporciones de pacientes tratados con bloqueadores del TNF que padecieron una reagudización de la ICC y que requirieron hospitalización o causaron la muerte. No se estudió SIMPONI en pacientes con antecedentes de ICC. SIMPONI debe usarse con precaución en pacientes con CHF. Si se decide administrar SIMPONI a pacientes

con ICC, se deben supervisar de cerca durante la terapia y suspender el uso de SIMPONI si aparecen síntomas nuevos o si los síntomas de ICC empeoran.

5.4 Trastornos desmielinizantes

El uso de bloqueadores del TNF, grupo al que pertenece SIMPONI, se ha asociado con casos poco frecuentes de nuevo episodio o agravamiento de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC), entre ellos la esclerosis múltiple (EM) y los trastornos desmielinizantes periféricos, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Se informaron casos poco frecuentes de desmielinización central, EM, neuritis óptica y polineuropatía desmielinizante periférica en pacientes tratados con SIMPONI [consulte *Reacciones adversas* (6.1)]. Los profesionales que recetan deben tener precaución al considerar el uso de bloqueadores del TNF, incluido SIMPONI, en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico. Debe considerarse la interrupción de SIMPONI en caso de aparecer estos trastornos.

5.5 Autoinmunidad

El tratamiento con bloqueadores del TNF, incluso con SIMPONI, puede tener como resultado la formación de anticuerpos antinucleares (ANA) y, excepcionalmente, el desarrollo de un síndrome similar al lupus [consulte *Reacciones adversas* (6.1)]. Si un paciente presenta síntomas que sugieran un síndrome similar al lupus al estar en tratamiento con SIMPONI, se debe suspender el tratamiento.

5.6 Uso con abatacept

En ensayos controlados, la administración simultánea de otro bloqueador del TNF y abatacept se asoció con una mayor proporción de infecciones graves en relación con el uso del bloqueador del TNF solo. Además, la terapia de combinación, al compararla con el uso de un bloqueador del TNF solo, no ha demostrado un mejor beneficio clínico en el tratamiento de la RA. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de bloqueadores del TNF, incluido SIMPONI, y abatacept [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.2)].

5.7 Uso con anakinra

La administración simultánea de anakinra (antagonista de interleucina 1) y otro bloqueador del TNF se asoció con una mayor proporción de infecciones graves y neutropenia, y no tuvo beneficios adicionales en comparación con el uso del bloqueador del TNF solo. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de anakinra con bloqueadores del TNF, incluido SIMPONI [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.2)].

5.8 Cambio entre fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos

Se debe tener cuidado al cambiar de un producto biológico a otro producto biológico, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar más el riesgo de infección.

5.9 Citopenias hematológicas

Ha habido informes de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia en pacientes que reciben golimumab. Se debe tener precaución al usar bloqueadores del TNF, incluido SIMPONI, en pacientes que tienen o han tenido citopenias importantes.

5.10 Vacunas/agentes infecciosos terapéuticos

Vacunas atenuadas

Los pacientes tratados con SIMPONI pueden recibir vacunas, excepto las vacunas atenuadas. Los datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas atenuadas o sobre la transmisión secundaria de infección a causa de la administración de vacunas atenuadas en pacientes que reciben un tratamiento con inhibidores del TNF son limitados. La administración de vacunas atenuadas podría causar infecciones clínicas, incluidas infecciones diseminadas.

Agentes infecciosos terapéuticos

Otros usos de agentes infecciosos terapéuticos, como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, instilación de BCG en la vejiga para el tratamiento de cáncer), pueden producir infecciones clínicas, incluso infecciones diseminadas. No se recomienda que se administren agentes infecciosos terapéuticos en forma concomitante con SIMPONI.

Vacunas no atenuadas

En el ensayo de Fase 3 en PsA, después de la vacuna antineumocócica, una proporción similar de pacientes tratados con SIMPONI y placebo pudieron alcanzar una respuesta inmunológica adecuada de un aumento de al menos el doble de concentración de anticuerpos a la vacuna antineumocócica de polisacáridos. Tanto en pacientes tratados con SIMPONI como con placebo, las proporciones de pacientes con respuesta a la vacuna antineumocócica fueron menores entre pacientes que recibían MTX en comparación con los pacientes que no recibían MTX. Los datos sugieren que SIMPONI no suprime la respuesta inmunitaria humoral a la vacuna antineumocócica.

5.11 Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia en posterior a la comercialización se informaron reacciones de hipersensibilidad sistémica graves (incluida la reacción anafiláctica) después de la administración de SIMPONI. Algunas de estas reacciones ocurrieron tras la primera administración de SIMPONI. Si se presenta una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, debe suspenderse la administración de SIMPONI de inmediato y se debe instituir la terapia adecuada.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices en los ensayos clínicos de otro medicamento, y podrían no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación se basan en 5 estudios conjuntos, aleatorizados, doble ciego, controlados de Fase 3 en pacientes con RA, PsA y AS (Estudios RA-1, RA-2, RA-3, PsA y AS) [consulte Estudios clínicos (14.1, 14.2 y 14.3)]. Estos 5 estudios incluyeron 639 pacientes tratados con el medicamento de control y 1659 pacientes tratados con SIMPONI, entre ellos 1089 con RA, 292 con PsA y 278 con AS. Los datos de seguridad en 1233 pacientes con colitis ulcerosa tratados con SIMPONI de 3 ensayos conjuntos, aleatorizados, doble ciego, controlados de Fase 2/3 en pacientes también se describen a continuación (Estudios UC-1, UC-2 y UC-3) [consulte Estudios clínicos (14.4)]. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los ensayos controlados de Fase 3 hasta la Semana 16 en RA, PsA y AS fue de un 2 % para pacientes tratados con SIMPONI y un 3 % para pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión de SIMPONI en los ensayos controlados de Fase 3 en RA, PsA y AS hasta la Semana 16 fueron septicemia (0.2 %), aumento de alanina aminotransferasa (ALT) (0.2 %) y aumento de aspartato aminotransferasa (AST) (0.2 %). Las reacciones adversas más comunes al medicamento que llevaron a la suspensión en la Semana 60 de los ensayos de UC en pacientes que recibieron inducción de SIMPONI y 100 mg durante el mantenimiento en comparación con los pacientes que recibieron inducción de SIMPONI más placebo durante el mantenimiento fueron tuberculosis (0.3 % frente a 0.6 %) y anemia (0.3 % y 0 %), respectivamente.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Infecciones graves [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Neoplasias malignas [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]

La infección de las vías respiratorias altas y la nasofaringitis fueron las reacciones adversas más comunes informadas en los ensayos combinados de Fase 3 en RA, PsA y AS hasta la Semana 16. Estas se produjeron en un 7 % y 6 % de los pacientes tratados con SIMPONI, comparado con un 6 % y 5 % de los pacientes tratados con el medicamento de control, respectivamente.

Infecciones

En los ensayos controlados de Fase 3 hasta la Semana 16 en pacientes con RA, PsA y AS, se observaron infecciones en un 28 % de los pacientes tratados con SIMPONI en comparación con un 25 % de los pacientes tratados con el medicamento de control. Para infecciones graves, consulte la sección Advertencias y precauciones [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]. En el ensayo controlado de Fase 2/3 de inducción de SIMPONI hasta la Semana 6 en pacientes con UC, las tasas de infecciones fueron similares en los pacientes tratados con SIMPONI 200/100 mg y en los pacientes tratados con placebo, o aproximadamente el 12 %. Hasta la Semana 60, la incidencia por paciente-año de infecciones fue similar en pacientes que recibieron inducción de SIMPONI y 100 mg durante el mantenimiento en comparación con pacientes que recibieron inducción de SIMPONI y placebo durante la parte de mantenimiento del ensayo de UC.

Trastornos desmielinizantes

En el ensayo controlado de Fase 2/3 de inducción de SIMPONI hasta la Semana 6, no se observaron casos de desmielinización en los pacientes tratados con SIMPONI 200/100 mg ni en los pacientes tratados con placebo. Hasta la Semana 60, no hubo casos de desmielinización en el grupo de SIMPONI 100 mg durante el mantenimiento. Se observó un caso de desmielinización del sistema nervioso central en el grupo de mantenimiento con placebo en un paciente que recibió SIMPONI 400/200 mg durante la inducción.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

Ha habido informes de reacciones hepáticas graves, entre ellas, insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben bloqueadores del TNF. En los ensayos controlados de Fase 3 de SIMPONI en pacientes con RA, PsA y AS hasta la Semana 16, se produjeron elevaciones de ALT de $\geq 5 \times$ ULN en un 0.2 % de los pacientes tratados con el medicamento de control y 0.7 % de los pacientes tratados con SIMPONI, y elevaciones de ALT de $\geq 3 \times$ ULN en un 2 % de los pacientes tratados con el medicamento de control y 2 % de los pacientes tratados con SIMPONI. Debido a que varios de los pacientes de los estudios de Fase 3 para RA, PsA y AS también tomaban medicamentos que causan aumento de enzimas hepáticas (por ej. AINE, MTX) la relación entre SIMPONI y la elevación de enzimas hepáticas no es clara.

En los ensayos de UC de Fase 2/3, la incidencia de las elevaciones de ALT de $\geq 5 \times$ ULN fue similar en los pacientes tratados con SIMPONI y en los pacientes tratados con placebo, o aproximadamente del 1 %, con una duración promedio del seguimiento de 46 semanas y 18 semanas, respectivamente. Se produjeron elevaciones de ALT de $\geq 3 \times$ ULN en el 2.0 % de los pacientes tratados con SIMPONI en comparación con el 1.5 % de los pacientes tratados con placebo con una duración promedio del seguimiento de 46 semanas y 18 semanas, respectivamente.

Trastornos autoinmunes y autoanticuerpos

En los ensayos controlados de Fase 3 en pacientes con RA, PsA y AS hasta la Semana 14, no hubo ninguna relación entre el tratamiento con SIMPONI y la formación de anticuerpos anti-ADN de doble hebra (anti-dsDNA). En los ensayos de Fase 3 en RA, PsA y AS durante 1 año de seguimiento, un 4.0 % de los

pacientes tratados con SIMPONI y un 2.6 % de los pacientes tratados con el medicamento de control dieron positivos en anticuerpos antinucleares (ANA) (en concentraciones de 1:160 o más). La frecuencia de anticuerpos anti-dsDNA en 1 año de seguimiento fue poco común en pacientes que dieron negativo en anti-dsDNA antes de iniciar el estudio. Hasta la Semana 60 de los ensayos de UC, el 3.5 % de los pacientes que recibieron una inducción de SIMPONI y 100 mg durante el mantenimiento dieron positivo en ANA (en concentraciones de 1:160 o más) en comparación con el 3.5 % de los pacientes que recibieron inducción de SIMPONI y placebo durante la parte de mantenimiento del ensayo de UC. La frecuencia de los anticuerpos anti-dsDNA en 1 año de seguimiento en pacientes que dieron negativo en anti-dsDNA antes de iniciar el estudio fue del 0.5 % en pacientes que recibieron inducción de SIMPONI y 100 mg durante el mantenimiento en comparación con el 0 % en los pacientes que recibieron SIMPONI y placebo durante el mantenimiento [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].

Reacciones en el lugar de la inyección

En los ensayos controlados de Fase 3 hasta la Semana 16 en RA, PsA y AS, un 6 % de los pacientes tratados con SIMPONI tuvieron reacciones en el lugar de la inyección, en comparación con un 2 % de los pacientes tratados con el medicamento de control. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves y la manifestación más frecuente fue eritema.

En el ensayo controlado de Fase 2/3 hasta la Semana 6 en UC, el 3.4 % de los pacientes tratados con SIMPONI tuvieron reacciones en el lugar de la inyección, en comparación con el 1.5 % de los pacientes tratados con el medicamento de control. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves y moderadas y la manifestación más frecuente fue eritema.

En los ensayos controlados de Fase 2 y 3 en RA, PsA, AS y los ensayos de UC de Fase 2/3 ningún paciente tratado con SIMPONI presentó reacciones anafilácticas.

Otras reacciones adversas

En la Tabla 1 se resumen las reacciones adversas del medicamento que se produjeron en una tasa de al menos un 1 % en el grupo de SIMPONI $\pm$ FARME y con una mayor incidencia que en el grupo de placebo $\pm$ FARME durante el período controlado de los 5 ensayos conjuntos de Fase 3 hasta la Semana 16 en pacientes con RA, PsA y AS.

Tabla 1: Reacciones adversas del medicamento informadas por ≥ 1 % de los pacientes tratados con SIMPONI y con una mayor incidencia que los pacientes tratados con placebo en los ensayos de Fase 3 en RA, PsA y AS hasta la Semana 16^a

	SIMPONI $\pm$ FARME	Placebo $\pm$ FARME
Pacientes tratados	1659	639
Reacción adversa		
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)	16 %	13 %
Infecciones virales (como gripe y herpes)	5 %	3 %
Bronquitis	2 %	1 %
Infecciones fúngicas superficiales	2 %	1 %
Sinusitis	2 %	1 %
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Reacción en el lugar de la inyección (eritema, urticaria, zona indurada, dolor, hematoma, prurito, irritación, parestesia)	6 %	2 %
Investigaciones		
Aumento de la alanina aminotransferasa	4 %	3 %
Aumento del aspartato aminotransferasa	3 %	2 %
Trastornos vasculares		
Hipertensión	3 %	2 %
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	2 %	1 %
Parestesia	2 %	1 %
Trastornos gastrointestinales		
Estreñimiento	1 %	<1 %

^a Es posible que los pacientes hayan tomado MTX, sulfasalazine, hydroxychloroquine, corticosteroides en dosis bajas (≤ 10 mg de prednisona/día o equivalente) o AINE en forma concomitante durante los ensayos.

Reacciones adversas del medicamento menos comunes observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas del medicamento que se produjeron en menos de un 1 % de los pacientes tratados con SIMPONI durante los ensayos clínicos que no aparecen en la sección Advertencias y precauciones incluyeron los siguientes eventos enumerados por clase de sistema de órganos:

Infecciones e infestaciones: choque séptico, infección micobacteriana atípica, pielonefritis, artritis bacteriana, bursitis infecciosa.

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados: leucemia.

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: psoriasis (nuevo episodio o empeoramiento, palmar/plantar y pustulosa), vasculitis (cutánea).

Trastornos vasculares: vasculitis (sistémica).

Otras reacciones adversas en ensayos clínicos de colitis ulcerosa

En los ensayos de Fase 2/3 en UC que evaluaron a 1233 pacientes tratados con SIMPONI, no se identificaron reacciones adversas nuevas al medicamento y la frecuencia de las reacciones adversas fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con RA, PsA y AS.

6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada en el nivel de resultados positivos de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos de neutralización) en un ensayo puede estar afectada por diversos factores como, por ejemplo, la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, la sincronización de la recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad preexistente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos al golimumab en los ensayos que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o a otras sustancias puede inducir a error.

Resultados del Método EIA

Mediante un inmunoensayo enzimático (método EIA), se detectaron anticuerpos contra golimumab en 57 (4 %) de los pacientes tratados con SIMPONI en los ensayos de Fase 3 en RA, PsA y AS hasta la Semana 24. También se observaron tasas similares en cada una de las tres indicaciones. Los pacientes que recibieron SIMPONI con MTX concomitante tuvieron una proporción inferior de anticuerpos contra golimumab que los pacientes que recibían SIMPONI sin MTX (cerca de un 2 % frente a un 7 %, respectivamente).

Con el método EIA, la presencia de concentraciones séricas de golimumab puede interferir con la detección de anticuerpos al golimumab, lo que llevará a resultados inciertos. En ensayos de UC, 34 (3 %), 341 (28 %) y 823 (69 %) de los pacientes tratados con SIMPONI dieron positivo, negativo e incierto en el análisis de anticuerpos al golimumab, respectivamente. El tratamiento con inmunomoduladores concomitantes (AZA, 6-MP o MTX) causó una menor proporción de pacientes con anticuerpos contra golimumab que los pacientes que recibieron SIMPONI sin inmunomoduladores (2 % frente a 4 %, respectivamente).

De los pacientes con una respuesta positiva de anticuerpos al golimumab en los ensayos de Fase 2 y 3, se determinó que la mayoría tenía anticuerpos al golimumab neutralizantes según medición a través de un análisis funcional en células.

Resultados del método EIA tolerante a medicamentos

Se desarrolló y se validó un método de inmunoensayo de enzimas tolerante a los medicamentos (EIA tolerante a los medicamentos) para detectar anticuerpos a golimumab, lo que eliminó la categoría incierta que se informó anteriormente. Este método es aproximadamente 16 veces más sensible que el método EIA original en el que el golimumab tiene menor interferencia en el suero.

En función del método EIA tolerante a medicamentos, 246 (23 %) de los pacientes tratados con SIMPONI en los ensayos de Fase 3 de RA, PsA y AS, se detectaron anticuerpos contra golimumab en 59 (16 %), 106 (28 %) y 81 (24 %) pacientes, respectivamente. El tratamiento con MTX concomitante produjo una menor proporción de pacientes con anticuerpos contra golimumab que en pacientes que recibieron SIMPONI sin MTX en pacientes con RA (7 % frente al 35 %), en pacientes con PsA (18 % frente al 38 %) y en pacientes con AS (6 % frente al 29 %). Se observó una tendencia de disminución de las concentraciones del medicamento con el aumento de los títulos de anticuerpos. Si bien no se observó una disminución general de la eficacia clínica en pacientes ADA positivos en comparación con pacientes ADA negativos en pacientes con RA (ACR 20: 75 % frente al 75 %), PsA (ACR 20: 72 % frente al 66 %) y AS (ASA 20: 57 % frente al 65 %), anticuerpos de títulos más altos pueden estar asociados con una eficacia disminuida.

En los ensayos de UC, 254 (21 %) de los pacientes tratados con SIMPONI dieron positivo para anticuerpos contra golimumab hasta la semana 54, mientras que los 941 pacientes restantes (79 %) fueron negativos. El tratamiento con inmunomoduladores concomitantes (AZA, 6-MP o MTX) en los ensayos de UC causó una menor proporción de pacientes con anticuerpos contra golimumab que los pacientes que recibieron SIMPONI sin inmunomoduladores (12 % frente al 26 %, respectivamente). Existe una tendencia de disminución de las concentraciones del medicamento con el aumento de los títulos de anticuerpos. Aunque el desarrollo de anticuerpos contra golimumab no impidió la respuesta clínica, se observó una tendencia hacia la disminución de la eficacia en los pacientes ADA positivos en comparación con los pacientes ADA negativos en los ensayos de UC (respuesta clínica del 38 % frente al 53 %).

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso de golimumab posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no

siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición a SIMPONI.

Trastornos del sistema inmunitario: las reacciones de hipersensibilidad sistémicas graves (incluido la reacción anafiláctica) [consulte Advertencias y precauciones (5.11)], sarcoidosis

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados: melanoma, carcinoma de células de Merkel [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]

Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios: enfermedad pulmonar intersticial

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: exfoliación de la piel, reacciones liquenoides, sarpullido, piel ampollada

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Methotrexate

Para el tratamiento de RA, se debe usar SIMPONI junto con methotrexate (MTX) [consulte Estudios clínicos (14.1)]. Debido a que la presencia o ausencia de MTX concomitante no parece haber influido en la eficacia ni la seguridad de SIMPONI en el tratamiento de PsA o AS, es posible usar SIMPONI con o sin MTX en el tratamiento de PsA y AS [consulte Estudios clínicos (14.2, 14.3) y Farmacología clínica (12.3)].

7.2 Productos biológicos para tratar RA, PsA y AS

Se ha observado un aumento del riesgo de infecciones graves en los ensayos clínicos de RA de otros bloqueadores del TNF que se utilizaron en combinación con anakinra o abatacept y no se obtuvo un beneficio adicional. Por lo tanto, no se recomienda el uso de SIMPONI con abatacept ni anakinra [consulte Advertencias y precauciones (5.6, 5.7)]. Además, se observó una tasa más elevada de infecciones graves en pacientes con RA tratados con rituximab que posteriormente recibieron tratamiento con un bloqueador del TNF. No se recomienda el uso concomitante de SIMPONI con productos biológicos aprobados para tratar la RA, PsA o AS debido a la posibilidad de un aumento del riesgo de infección.

7.3 Vacunas atenuadas/agentes infecciosos terapéuticos

Las vacunas atenuadas no se deben aplicar junto con SIMPONI [consulte Advertencias y precauciones (5.10)].

Los agentes infecciosos terapéuticos no se deben aplicar junto con SIMPONI [consulte Advertencias y precauciones (5.10)].

Los recién nacidos de mujeres tratadas con SIMPONI durante el embarazo pueden tener un riesgo más alto de infección por hasta 6 meses. No se recomienda la administración de vacunas atenuadas a lactantes expuestos a SIMPONI durante el desarrollo *intrauterino* y hasta 6 meses después de la última inyección de SIMPONI durante el embarazo [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)].

7.4 Sustratos del citocromo P450

La formación de enzimas CYP450 puede eliminarse incrementando los niveles de citocinas (p. ej., TNF α) durante la inflamación crónica. Por lo tanto, se espera que para una molécula antagonista de la actividad de citocina, como golimumab, se pueda normalizar la formación de enzimas CYP450. Al iniciar o suspender SIMPONI en pacientes tratados con sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho, se recomienda supervisar el efecto (p. ej., warfarin) o la concentración del medicamento (p. ej., ciclosporina o theophylline). Además, la dosis individual del medicamento puede ajustarse según sea necesario.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Los datos disponibles de informes de casos posteriores a la comercialización con el uso de golimumab en mujeres embarazadas no han identificado un riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. En un estudio observacional de nacimientos del norte de Europa se observaron tasas sin ajustar similares de defectos congénitos importantes en lactantes expuestos *in utero* a golimumab en comparación con la ausencia de tratamiento o el tratamiento sistémico no biológico. Sin embargo, este estudio tenía limitaciones importantes [consulte Datos].

Los anticuerpos monoclonales como el golimumab se transportan a través de la placenta durante el tercer trimestre del embarazo y pueden afectar la respuesta inmunitaria en un lactante expuesto *in utero* [consulte Consideraciones clínicas]. En un estudio de reproducción animal, la administración de golimumab por vía subcutánea a monas preñadas durante el período de organogénesis a dosis que produjeron exposiciones de unas 360 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) no tuvo efectos adversos en el feto [consulte Datos]. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal con monas preñadas, la administración subcutánea de golimumab, durante los últimos períodos de gestación y lactancia, en dosis que produjeron concentraciones sanguíneas maternas máximas aproximadamente 460 veces superiores a las encontradas con la DMRH, no tuvo efectos adversos en el desarrollo de los bebés [consulte Datos].

Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos de nacimiento, pérdidas u otros resultados adversos. Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. En la población general de los Estados Unidos, los

riesgos de fondo estimados de defectos de nacimiento graves y abortos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y de abortos es del 15 % a 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

El golimumab atraviesa la placenta durante el embarazo. Se detectó otro anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF administrado durante el embarazo por hasta 6 meses en el suero de bebés. Como consecuencia, estos bebés pueden correr un gran riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas atenuadas a bebés expuestos a SIMPONI en el útero durante 6 meses después de la última inyección de SIMPONI a la madre durante el embarazo [consulte Advertencias y precauciones (5.10) e Interacciones farmacológicas (7.3)].

Datos

Datos en seres humanos

En un estudio observacional de cohortes basado en la exposición basado en los datos del Registro médico de nacimientos sueco, danés y finlandés realizado entre 2006-2020 (Suecia y Dinamarca) y 2006-2019 (Finlandia) se comparó el riesgo de defectos congénitos importantes en 134 lactantes nacidos vivos expuestos a golimumab (116 mujeres tratadas por enfermedades reumáticas y 18 mujeres tratadas por colitis ulcerosa) con la ausencia de tratamiento o tratamiento sistémico no biológico. La tasa no ajustada de defectos congénitos importantes en lactantes expuestos *in utero* fue similar en todos los grupos. Sin embargo, este estudio tenía limitaciones importantes, como un pequeño número de mujeres embarazadas expuestas a golimumab, un amplio margen de determinación de la exposición y un ajuste incompleto del riesgo de posibles factores de confusión.

Datos en animales

En un estudio toxicológico de desarrollo embrionario fetal en el que se trató con golimumab a monas cynomolgus preñadas durante el período de organogénesis desde los días 20 a 51 de gestación, las exposiciones que representaban hasta 360 veces más que aquellas exposiciones al DMRH (en un área debajo de la curva [AUC] con dosis maternas subcutáneas de hasta 50 mg/kg dos veces por semana) no arrojaron ninguna prueba de malformaciones o embriotoxicidad fetal. No hubo pruebas de toxicidad materna. Al finalizar el segundo trimestre, se recolectaron muestras de sangre del cordón umbilical en las que se determinó que los fetos estaban expuestos a golimumab durante la gestación.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en el que las monas cynomolgus preñadas fueron tratadas con golimumab desde el día 50 de la gestación hasta el día 33 posparto, las concentraciones farmacológicas máximas que representaban aproximadamente 460 veces más que aquellas halladas con DMRH (a una concentración máxima [C_{max}] en sangre y estable con dosis maternas subcutáneas de hasta 50 mg/kg administradas dos veces por semana) no tenían relación con ninguna prueba de desarrollo de defecto en los bebés. No hubo pruebas 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 hasta por 6 meses después del parto.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No existe información acerca de la presencia de SIMPONI en la leche materna, los efectos en los lactantes ni de los efectos en la producción de leche. Se sabe que la leche materna contiene IgG. Golimumab está presente en la leche de monas cynomolgus que amamantan (consulte Datos). Se desconoce si golimumab se transfiere a la leche materna y tampoco se conocen los efectos de la exposición local en el tracto gastrointestinal y la potencial exposición sistémica limitada en el lactante a golimumab. Los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud se deben considerar junto con la necesidad clínica de SIMPONI de la madre y con cualquier efecto adverso posible en el niño lactante causado por SIMPONI o por las condiciones subyacentes de la maternidad.

Datos

En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en monas cynomolgus a las que se administró golimumab subcutáneo durante la preñez y la lactancia, se detectó golimumab en la leche materna en concentraciones que eran aproximadamente 400 veces más bajas que las concentraciones séricas maternas.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la efectividad de SIMPONI en pacientes pediátricos menores de 18 años.

La seguridad y la eficacia de SIMPONI se evaluaron en un estudio multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego, con retiros aleatorios, de grupos paralelos en 173 niños (de 2 a 17 años de edad) con artritis idiopática juvenil poliarticular activa (pJIA) a pesar del tratamiento con MTX durante al menos 3 meses. Los sujetos se mantuvieron con su dosis estable de MTX a la misma dosis (mg/semana) al ingreso al estudio. Se permitió el uso concurrente de dosis estables de corticosteroides orales (≤ 10 mg/día o 0.2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, lo que sea menor) o AINE. En la fase abierta de 16 semanas, todos los pacientes recibieron MTX y SIMPONI 30 mg/m² (máximo 50 mg) por vía subcutánea cada 4 semanas. Los pacientes que lograron una respuesta ACR Ped 30 en la semana 16 ingresaron a la fase de retiro aleatorio del estudio y

recibieron MTX y SIMPONI 30 mg/m² (máximo 50 mg) o placebo cada 4 semanas hasta la Semana 48.

El criterio principal de valoración del estudio fue la proporción de pacientes que no experimentaron un brote entre la semana 16 y la semana 48, entre todos los sujetos que entraron en la fase de retiro aleatorio. La eficacia de SIMPONI en el tratamiento de la pJIA no se demostró en este estudio porque no hubo evidencia estadística de diferencias en la tasa de brotes entre los pacientes tratados con SIMPONI y los pacientes que recibieron placebo entre las semanas 16 y 48.

En este estudio, la frecuencia y el tipo de reacciones adversas observadas en niños fueron generalmente similares a las observadas en adultos.

8.5 Uso geriátrico

En los ensayos de Fase 3 en RA, PsA y AS, no se encontraron diferencias generales en los eventos adversos graves, infecciones graves y eventos adversos en pacientes tratados con SIMPONI de 65 años o más ($n = 155$) en comparación con los pacientes más jóvenes tratados con SIMPONI. En UC, no hay cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años de edad para determinar si estos responden de manera diferente a los pacientes que tienen entre 18 y 65 años de edad. Al tratar pacientes geriátricos con SIMPONI, se debe tener precaución porque hay una incidencia mayor de infecciones en la población geriátrica en general.

10 SOBREDOSIS

En un ensayo clínico, 5 pacientes recibieron infusiones únicas según las instrucciones del protocolo de 10 mg/kg de SIMPONI por vía intravenosa sin reacciones adversas graves ni otras reacciones significativas. El paciente con mayor peso pesaba 100 kg y, por lo tanto, recibió una infusión intravenosa única de 1000 mg de SIMPONI.

11 DESCRIPCIÓN

Golimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ humano específico para el factor de necrosis tumoral alfa humano (TNFα) que manifiesta diversas glucformas con masas moleculares de aproximadamente 150 a 151 kilodaltones. Golimumab se creó mediante el uso de ratones modificados genéticamente con TNF humano, lo que dio como resultado un anticuerpo con regiones variables y constantes de anticuerpo derivado de humanos. Golimumab se produce mediante una línea celular biotecnológica cultivada por perfusión continua y se purifica a través de una serie de pasos que incluyen medidas para inactivar y eliminar los virus.

SIMPONI® (golimumab) inyectable es una solución sin conservantes, estéril, transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarillo claro del anticuerpo golimumab que se suministra en una jeringa precargada de dosis única (con protección pasiva de la aguja) o en un autoinyector precargado de dosis única.

Cada jeringa y autoinyector precargados de 0.5 ml contiene 50 mg de golimumab, L-histidina y L-histidina monohydrochloride monohydrate (0.44 mg), polisorbato 80 (0.08 mg), sorbitol (20.5 mg) y agua para inyección. Cada jeringa y autoinyector precargados de 1 ml contiene 100 mg de golimumab, L-histidina y L-histidina monohydrochloride monohydrate (0.87 mg), polisorbato 80 (0.15 mg), sorbitol (41.0 mg) y agua para inyección. El pH es de aproximadamente 5.5.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

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

Los niveles elevados de TNFα en la sangre, sinovio y articulaciones han estado relacionados con la patofisiología de diversas enfermedades inflamatorias crónicas, como artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. El TNFα es un mediador importante de la inflamación articular característica de estas enfermedades. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual golimumab trata la colitis ulcerosa. Golimumab moduló los efectos biológicos *in vitro* mediados por TNF en varios bioensayos, incluida 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).

12.2 Farmacodinámica

En ensayos clínicos, se observaron disminuciones en la proteína C reactiva (CRP), interleucina (IL)-6, matriz metaloproteína 3 (MMP-3), molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1 y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) después de la administración de SIMPONI en pacientes con RA, PsA y AS.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Después de la administración subcutánea de SIMPONI en sujetos sanos y pacientes con RA activa, la mediana de tiempo para alcanzar las concentraciones séricas máximas (T_{max}) osciló entre 2 y 6 días. Una inyección subcutánea de 50 mg de SIMPONI en sujetos sanos produjo una concentración sérica máxima (C_{max}) media $\pm$ desviación estándar de 3.2 ± 1.4 µg/ml.

Mediante comparaciones entre ensayos de los valores medios de AUC_{inf} después de una administración IV o subcutánea de SIMPONI, se estimó que la biodisponibilidad absoluta de SIMPONI subcutáneo era de alrededor del 53 %.

Distribución

Tras una administración IV única sobre el mismo intervalo de dosis de 0.1 a 10.0 mg/kg en pacientes con RA activa, el volumen medio de distribución osciló entre 58 y 126 ml/kg. El volumen de distribución del golimumab indica que golimumab se distribuye principalmente en el sistema circulatorio con distribución extravascular limitada.

Metabolismo

Se desconoce la vía metabólica exacta de golimumab.

Eliminación

Tras una administración IV única sobre el mismo intervalo de dosis de 0.1 a 10.0 mg/kg en pacientes con RA activa, se estimó que la depuración sistémica de SIMPONI fue de 4.9 a 6.7 ml/día/kg.

La mediana de valores de semivida terminal se estimó en alrededor de 2 semanas en sujetos sanos y pacientes con RA activa, PsA o AS.

Los análisis de FC en las poblaciones indicaron que el uso concomitante de AINE, corticosteroides orales o sulfasalazine no influyó en la depuración aparente de golimumab.

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-golimumab generalmente tenían concentraciones séricas más bajas del estado estable de golimumab.

Linealidad de la dosis

Golimumab presentó una farmacocinética (FC) proporcional a la dosis en pacientes con RA activa sobre el intervalo de dosis de 0.1 a 10 mg/kg después de una dosis única por vía intravenosa (IV). Tras una dosis única de SC en sujetos sanos, también se observó una farmacocinética proporcional a la dosis en un intervalo de dosis de 50 mg a 400 mg.

Dosis única en comparación con múltiples dosis

Al administrar SIMPONI 50 mg en forma subcutánea en pacientes con RA, PsA o AS cada 4 semanas, las concentraciones séricas parecieron alcanzar el estado estable para la Semana 12. Con el uso concomitante de metotrexate (MTX), el tratamiento con SIMPONI 50 mg en forma subcutánea cada 4 semanas dio como resultado una concentración sérica mínima media en estado estacionario de aproximadamente 0.4 a 0.6 µg/ml en pacientes con RA activa, aproximadamente 0.5 µg/ml en pacientes con PsA activa y alrededor de 0.8 µg/ml en pacientes con AS activa. Los pacientes con RA, PsA y AS tratados con 50 mg de SIMPONI y MTX tuvieron concentraciones mínimas medias de golimumab en estado estable aproximadamente 52 %, 36 % y 21 % más altas, respectivamente, en comparación con los pacientes tratados con 50 mg de SIMPONI sin MTX. La presencia de MTX también disminuyó la incidencia de anticuerpos antigolimumab de 7 % a 2 % [consulte *Reacciones adversas* (6.1)]. Para la RA, SIMPONI debe usarse con MTX. En los ensayos de PsA y AS, la presencia o ausencia de MTX concomitante aparentemente no influyó en la eficacia clínica y los parámetros de seguridad [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1) y *Estudios clínicos* (14.1)].

Cuando se administraron dosis de inducción de SIMPONI 200 mg y 100 mg en las Semanas 0 y 2, respectivamente, seguidas de dosis de mantenimiento de SIMPONI 100 mg cada 4 semanas en forma subcutánea en pacientes con UC, las concentraciones séricas de golimumab alcanzaron el estado estable para la Semana 8 después de la primera dosis de mantenimiento. El tratamiento con SIMPONI 100 mg administrado subcutáneamente cada 4 semanas durante el mantenimiento causó una concentración sérica media en estado estable de 1.8 ± 1.1 µg/ml.

Efecto del peso sobre la farmacocinética

Los análisis de FC en las poblaciones mostraron que hubo una tendencia a una depuración aparente más elevada de golimumab con el aumento del peso. El tratamiento con la pauta posológica de mantenimiento de SIMPONI 100 mg recomendada en pacientes con UC no causó diferencias significativas en la eficacia clínica entre los grupos de diferentes pesos. En las poblaciones de PsA y AS, no se observaron diferencias significativas en la eficacia clínica entre los subgrupos por cuartil de peso. El ensayo de RA en pacientes con tratamiento previo con MTX y sin tratamiento previo con bloqueadores del TNF (Ensayo RA-2) mostró evidencia de una reducción en la eficacia clínica con el aumento del peso corporal, pero este efecto se observó para ambas dosis de prueba de SIMPONI (50 mg y 100 mg). No hay necesidad de ajustar la dosis de SIMPONI en función del peso del paciente.

Poblaciones específicas

Los análisis de FC en las poblaciones sugirieron que no hubo diferencias de FC entre pacientes hombres y mujeres después del ajuste del peso corporal en los ensayos de RA, PsA y UC. En el ensayo de AS, las pacientes mujeres mostraron una depuración aparente un 13 % mayor que los pacientes hombres después del ajuste del peso corporal. El análisis de subgrupos basado en el sexo mostró que tanto hombres como mujeres alcanzaron una respuesta clínicamente significativa en la dosis clínica propuesta. El ajuste de la dosis basándose en el sexo no es necesario.

Los análisis de FC en las poblaciones indicaron que la edad de los pacientes adultos no influyó en los parámetros de FC de golimumab. Los pacientes de ≥ 65 años tuvieron una depuración aparente de golimumab similar a la de los

pacientes de menos de 65 años. No se observaron diferencias de FC relacionadas con la raza entre caucásicos y asiáticos, y hubo muy pocos pacientes de otras razas como para evaluar las diferencias farmacocinéticas.

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

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución 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. Se realizó un estudio de fertilidad en ratones utilizando un anticuerpo análogo con inhibidor del TNF α de ratón análogo administrado por la vía intravenosa en dosis de hasta 40 mg/kg una vez por semana que no mostró disminución de la fertilidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Artritis reumatoide

Se evaluaron la eficacia y seguridad de SIMPONI en 3 ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados (Ensayos RA-1, RA-2 y RA-3) en 1542 pacientes de ≥ 18 años de edad con RA moderada a gravemente activa, diagnosticados conforme al criterio del Colegio Estadounidense de Reumatología (American College of Rheumatology, ACR), durante al menos 3 meses antes de la administración del agente del ensayo. Los pacientes debían tener al menos 4 articulaciones inflamadas y 4 articulaciones que presentaran dolor. SIMPONI se administró por vía subcutánea en dosis de 50 mg o 100 mg cada 4 semanas. Se recolectaron y analizaron los datos de eficacia controlados y doble ciego hasta la Semana 24. Se permitió que los pacientes continuaran con dosis estables de corticosteroides en bajas dosis concomitantes (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona por día) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los pacientes pueden haber recibido MTX por vía oral durante los estudios.

El Ensayo RA-1 evaluó a 445 pacientes que habían sido tratados anteriormente (al menos 8 a 12 semanas antes de la administración del agente del ensayo) con una o más dosis de un bloqueador del TNF biológico sin reacción adversa grave. Los pacientes pueden haber suspendido la administración del bloqueador del TNF biológico por diversas razones. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo (n = 150), SIMPONI 50 mg (n = 147) o SIMPONI 100 mg (n = 148). Se permitió que los pacientes continuaran con dosis estables de MTX, sulfasalazine (SSZ) y/o hydroxychloroquine (HCQ) concomitantes durante el ensayo. Estaba prohibido el uso de otros FARME, entre ellos agentes citotóxicos u otros productos biológicos.

El Ensayo RA-2 evaluó a 444 pacientes que padecían RA activa a pesar de ser tratados con una dosis estable de al menos 15 mg/semana de MTX y que no habían recibido aún un tratamiento con un bloqueador del TNF biológico. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir MTX de fondo (n = 133), SIMPONI 50 mg + MTX de fondo (n = 89), SIMPONI 100 mg + MTX de fondo (n = 89) o SIMPONI 100 mg como monoterapia (n = 133). Estaba prohibido el uso de otros FARME, entre ellos SSZ, HCQ, agentes citotóxicos u otros productos biológicos.

En el Ensayo RA-3, se evaluó a 637 pacientes con RA activa que no habían sido tratados previamente con MTX ni con un bloqueador del TNF biológico. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir MTX (n = 160), SIMPONI 50 mg + MTX (n = 159), SIMPONI 100 mg + MTX (n = 159) o SIMPONI 100 mg como monoterapia (n = 159). Para los pacientes que recibían MTX, este se administró en una dosis de 10 mg/semana desde la Semana 0 y se aumentó a 20 mg/semana para la Semana 8. Estaba prohibido el uso de otros FARME, entre ellos SSZ, HCQ, agentes citotóxicos u otros productos biológicos.

El criterio principal de valoración del Ensayo RA-1 y el Ensayo RA-2 fue el porcentaje de pacientes que alcanzó una respuesta ACR 20 en la Semana 14, mientras que el criterio principal de valoración en el Ensayo RA-3 fue el porcentaje de pacientes que alcanzó una respuesta ACR 50 en la Semana 24.

En los Ensayos RA-1, RA-2 y RA-3, la mediana de duración de la enfermedad RA fue de 9.4; 5.7 y 1.2 años, y el 99 %, 75 % y 54 % de los pacientes usaron al menos un FARME en el pasado, respectivamente. Cerca del 77 % y 57 % de los pacientes recibieron AINE concomitantes y corticosteroides de dosis baja, respectivamente, en los 3 ensayos conjuntos de RA.

Respuesta clínica

En los 3 ensayos de RA, un porcentaje más alto de pacientes tratados con la combinación de SIMPONI y MTX alcanzó respuestas ACR en la Semana 14 (Ensayos RA-1 y RA-2) y la Semana 24 (Ensayos RA-1, RA-2 y RA-3) frente a pacientes tratados con MTX solo. No hubo evidencia clara de mejora de la respuesta ACR con el grupo de dosis más alta de SIMPONI (100 mg) en comparación con el grupo de dosis más baja (50 mg). En los Ensayos RA-2 y RA-3, los grupos de monoterapia con SIMPONI no fueron estadísticamente diferentes de los grupos de monoterapia con MTX en las respuestas ACR. La Tabla 2 muestra la proporción de pacientes con respuesta ACR para SIMPONI 50 mg y los grupos de control en los Ensayos RA-1, RA-2 y RA-3. En el subconjunto de pacientes que recibieron SIMPONI en combinación con MTX en el Ensayo RA-1, la proporción de pacientes que alcanzó respuestas ACR 20, 50 y 70 en la Semana 14 fue de 40 %, 18 % y 12 %, respectivamente, en el grupo de SIMPONI 50 mg + MTX (n = 101) comparado con 17 %, 6 % y 2 %, respectivamente, en el grupo de placebo + MTX

(n = 103). En la Tabla 3, se muestra la mejora porcentual en los componentes de los criterios de respuesta ACR para los grupos de SIMPONI 50 mg + MTX y MTX en el Ensayo RA-2. El porcentaje de pacientes que logró respuestas del ACR 20 por visita para el Ensayo RA-2 se muestra en la Figura 1. Las respuestas ACR 20 se observaron en el 38 % de los pacientes del grupo de SIMPONI 50 mg + MTX en la primera evaluación (Semana 4) después de la administración inicial de SIMPONI.

Tabla 2: Proporción de pacientes con respuestas ACR en los Ensayos RA-1, RA-2 y RA-3^a

	Ensayo RA-1 RA activa tratada previamente con una o más dosis de bloqueadores del TNF		Ensayo RA-2 RA activa, a pesar de usar MTX		Ensayo RA-3 RA activa, sin tratamiento previo con MTX	
	Placebo ± FARME ^b	SIMPONI 50 mg ± FARME ^b	MTX de fondo	50 mg de SIMPONI + MTX de fondo	MTX	SIMPONI 50 mg + MTX
N ^c	150	147	133	89	160	159
ACR 20						
Semana 14	18 %	35 %	33 %	55 %	N/D ^e	N/D ^e
Semana 24	16 %	31 %	28 %	60 %	49 %	62 %
ACR 50						
Semana 14	7 %	15 %	10 %	35 %	N/D ^e	N/D ^e
Semana 24	4 %	16 %	14 %	37 %	29 %	40 %
ACR 70						
Semana 14	2 %	10 %	4 %	13 %	N/D ^e	N/D ^e
Semana 24	2 %	9 %	5 %	20 %	16 %	24 % ^d

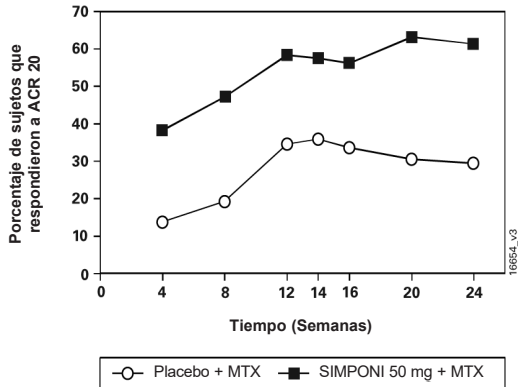
^a Aproximadamente 78 % y 58 % de los pacientes recibieron AINE concomitantes y corticoesteroides de dosis baja (equivalente a ≤10 mg de prednisona por día), respectivamente, durante los 3 ensayos conjuntos de RA.
^b Los FARME en el Ensayo RA-1 incluyeron MTX, HCQ o SSZ (alrededor del 68 %, 8 % y 5 % de los pacientes recibieron MTX, HCQ y SSZ, respectivamente).
^c N refleja los pacientes aleatorizados.
^d No significativamente diferente de la monoterapia con MTX.
^e N/D = no disponible, ya que no se recolectaron datos en la Semana 14 en el Ensayo RA-3.

Tabla 3: Ensayo RA-2: mediana de mejora porcentual en los componentes individuales de ACR desde el inicio del estudio en la Semana 14^a

	MTX de fondo	50 mg de SIMPONI + MTX de fondo
N ^b	133	89
Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)		
Valores iniciales	12	13
Semana 14	38 %	62 %
Cantidad de articulaciones doloridas (0-68)		
Valores iniciales	21	26
Semana 14	30 %	60 %
Evaluación del dolor por parte del paciente (0-10)		
Valores iniciales	5.7	6.1
Semana 14	18 %	55 %
Evaluación general de la actividad de la enfermedad por parte del paciente (0-10)		
Valores iniciales	5.3	6.0
Semana 14	15 %	45 %
Evaluación general de la actividad de la enfermedad por parte del médico (0-10)		
Valores iniciales	5.7	6.1
Semana 14	35 %	55 %
Puntuación de HAQ [Cuestionario de evaluación de la salud] (0-3)		
Valores iniciales	1.25	1.38
Semana 14	10 %	29 %
CRP (mg/dl)		
Valores iniciales	0.8	1.0
Semana 14	2 %	44 %

Nota: los valores iniciales son medianas.
^a En el Ensayo RA-2, cerca de un 70 % a un 85 % de los pacientes recibió corticoesteroides de dosis baja concomitantes (equivalente a ≤10 mg de prednisona por día) o AINE durante los ensayos, respectivamente.
^b N representa los pacientes aleatorizados; la cantidad real de pacientes evaluables para cada criterio de valoración puede variar.

Figura 1. Ensayo RA-2: porcentaje de pacientes que alcanzó respuesta ACR 20 por visita: Pacientes aleatorizados*



* Es posible que no hayan respondido los mismos pacientes en cada punto temporal.

Respuesta de la función física en pacientes con RA

En los Ensayos RA-1 y RA-2, los grupos de SIMPONI 50 mg demostraron una mejora mayor en comparación con los grupos de referencia en el cambio de la puntuación media del Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI) desde el inicio del estudio hasta la Semana 24: 0.23 frente a 0.03 en el estudio RA-1, 0.47 frente a 0.13 en el estudio RA-2, respectivamente. También en los Ensayos RA-1 y RA-2, los grupos de SIMPONI 50 mg, comparados con los grupos de referencia, tuvieron una proporción mayor de pacientes que respondieron al HAQ (cambio desde el valor inicial >0.22) en la Semana 24: 43 % frente a 27 % y 65 % frente a 35 %, respectivamente.

14.2 Artritis psoriásica

Se evaluó la seguridad y la eficacia de SIMPONI en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 405 pacientes adultos con PsA moderada a gravemente activa (≥3 articulaciones inflamadas y ≥3 articulaciones doloridas) a pesar de la terapia con AINE o FARME (Ensayo PsA). Los pacientes de este ensayo tenían un diagnóstico de PsA de al menos 6 meses con una lesión cutánea psoriásica aceptable de al menos 2 cm de diámetro. No se permitió un tratamiento previo con un bloqueador del TNF biológico. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria al placebo (n = 113), SIMPONI 50 mg (n = 146) o SIMPONI 100 mg (n = 146) administrados por vía subcutánea cada 4 semanas. Los pacientes tenían permitido recibir dosis estables de MTX concomitante (≤25 mg/semana), corticoesteroides orales de dosis baja (equivalente a ≤10 mg de prednisona por día) o AINE durante el ensayo. Estaba prohibido el uso de otros FARME, entre ellos SSZ, HCQ, agentes citotóxicos u otros productos biológicos. El criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta ACR 20 en la Semana 14. Los datos de eficacia se reunieron y se analizaron hasta la Semana 24.

Se inscribieron pacientes con cada subtipo de PsA, entre ellos artritis poliarticular sin nódulos reumatoides (43 %), artritis periférica asimétrica (30 %), artritis articular distal interfalángica (DIP) (15 %), espondilitis con artritis periférica (11 %) y artritis mutilante (1 %). La mediana de duración de la enfermedad PsA fue de 5.1 años, un 78 % de los pacientes recibió al menos un FARME en el pasado, y aproximadamente un 48 % de los pacientes recibió MTX y un 16 %, corticoesteroides orales de dosis baja.

Respuesta clínica en pacientes con PsA

SIMPONI ± MTX, comparado con el placebo ± MTX, dio como resultado una mejora significativa en los signos y síntomas que se refleja en la proporción de pacientes con una respuesta ACR 20 en la Semana 14 en el Ensayo PsA (consulte la Tabla 4). No hubo evidencia clara de mejora de la respuesta ACR con el grupo de dosis más alta de SIMPONI (100 mg) en comparación con el grupo de dosis más baja (50 mg). Las respuestas ACR observadas en los grupos tratados con SIMPONI fueron similares en los pacientes que recibían y los que no recibían MTX concomitante. Se observaron respuestas ACR 20 similares en la Semana 14 en pacientes con diferentes subtipos de PsA. No obstante, la cantidad de pacientes con artritis mutilante fue muy pequeña como para permitir una evaluación significativa. El tratamiento con SIMPONI 50 mg también produjo una mejora significativamente mayor en comparación con el placebo para cada componente de ACR en el Ensayo PsA (Tabla 5). El tratamiento con SIMPONI mejoró la entesitis y las manifestaciones en la piel en pacientes con PsA. Sin embargo, no se ha establecido la seguridad y la eficacia de SIMPONI en el tratamiento de pacientes con soriasis en placa.

El porcentaje de pacientes que logró respuestas del ACR 20 por visita para el Ensayo PsA se muestra en la Figura 2. Las respuestas ACR 20 se observaron en el

31 % de los pacientes del grupo de SIMPONI 50 mg + MTX en la primera evaluación (Semana 4) después de la administración inicial de SIMPONI.

Tala 4: Ensayo PsA: proporción de pacientes con respuestas ACR

	Placebo ± MTX ^a	SIMPONI 50 mg ± MTX ^a
N ^b	113	146
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 %

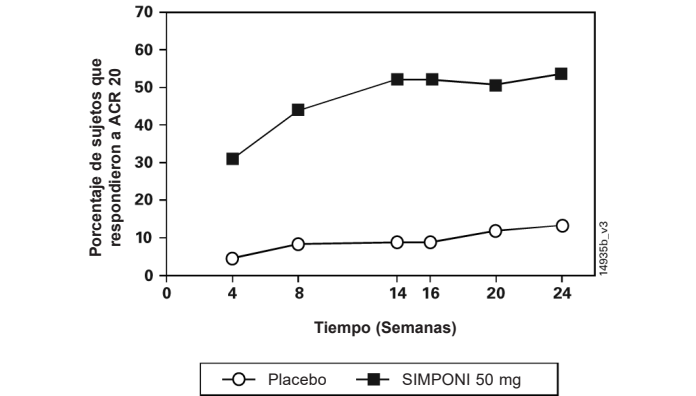
^a En el Ensayo PsA, cerca del 48 %, el 16 % y el 72 % de los pacientes recibieron dosis estables de MTX (≤ 25 mg/día), corticosteroides de dosis baja (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona por día) y AINE, respectivamente.
^b N representa los pacientes aleatorizados.
El texto en negrita indica el criterio de valoración principal.

Tabla 5: Ensayo PsA: porcentaje de mejora en componentes de ACR en la Semana 14

	Placebo ± MTX ^a	SIMPONI 50 mg ± MTX ^a
N ^b	113	146
Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)		
Valores iniciales	10.0	11.0
Semana 14	8 %	60 %
Cantidad de articulaciones doloridas (0-68)		
Valores iniciales	18.0	19.0
Semana 14	0 %	54 %
Evaluación del dolor por parte del paciente (0-10)		
Valores iniciales	5.4	5.8
Semana 14	-1 %	48 %
Evaluación general de la actividad de la enfermedad por parte del paciente (0-10)		
Valores iniciales	5.2	5.2
Semana 14	2 %	49 %
Evaluación general de la actividad de la enfermedad por parte del médico (0-10)		
Valores iniciales	5.2	5.4
Semana 14	7 %	59 %
Puntuación de HAQ [Cuestionario de evaluación de la salud] (0-10)		
Valores iniciales	1.0	1.0
Semana 14	0 %	28 %
CRP (mg/dl) (0-10)		
Valores iniciales	0.6	0.6
Semana 14	0 %	40 %

Nota: los valores iniciales son valores medianos.
^a En el Ensayo PsA, cerca del 48 %, el 16 % y el 78 % de los pacientes recibieron dosis estables de MTX (≤ 25 mg/día), corticosteroides de dosis baja (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona por día) y AINE, respectivamente.
^b N representa los pacientes aleatorizados; la cantidad real de pacientes evaluables para cada criterio de valoración puede variar por punto temporal.

Figura 2. Ensayo PsA: porcentaje de pacientes con PsA con respuesta ACR 20 por visita: Pacientes aleatorizados*



* Es posible que no hayan respondido los mismos pacientes en cada punto temporal.

Respuesta de la función física en pacientes con PsA
En el Ensayo PsA, el grupo de SIMPONI 50 mg demostró una mejora mayor en comparación con el grupo de placebo respecto del cambio en la puntuación media del Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI) desde el inicio del estudio hasta la Semana 24 (0.33 y -0.01, respectivamente). Además, el grupo de SIMPONI 50 mg tuvo una proporción mayor de pacientes que respondieron al HAQ en comparación con el grupo de placebo (cambio de ≥ 0.3 desde el inicio del estudio) en la Semana 24: 43 % frente a 22 %, respectivamente.

14.3 Espondilitis anquilosante
Se evaluó la seguridad y la eficacia de SIMPONI en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 356 pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa, conforme a los criterios modificados de Nueva York, durante al menos 3 meses (Ensayo AS). Los pacientes tenían síntomas de la enfermedad activa [definida como un Índice de actividad de la enfermedad Espondilitis Anquilosante de Bath (BASDAI) ≥ 4 y escala analógica visual del dolor de espalda total de ≥ 4, en escalas de 0 a 10 cm] a pesar de la terapia en curso o previa con AINE. Los pacientes eran excluidos si habían sido tratados anteriormente con un bloqueador del TNF biológico o si tenían la columna vertebral totalmente anquilosada. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria al placebo (n = 78), a SIMPONI 50 mg (n = 138) o a SIMPONI 100 mg (n = 140) administrados por vía subcutánea cada 4 semanas. Los pacientes tenían permitido continuar con dosis estables de MTX concomitante, sulfasalazine (SSZ), hydroxychloroquine (HCQ), corticosteroides de dosis baja (equivalente a <10 mg de prednisona por día) o AINE durante el ensayo. Estaba prohibido el uso de otros FARME, entre ellos agentes citotóxicos u otros productos biológicos.

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta de evaluación en espondilitis anquilosante (ASassessment in Ankylosing Spondylitis, ASAS) 20 en la Semana 14. Los datos de eficacia se reunieron y se analizaron hasta la Semana 24.

En el Ensayo AS, la mediana de duración de la enfermedad AS fue de 5.6 años, la mediana de duración del dolor de espalda de carácter inflamatorio fue de 12 años, un 83 % fue HLA-B27 positivo, un 24 % tuvo una cirugía o procedimiento articular y un 55 % recibió al menos un FARME en el pasado. Durante el ensayo, el uso de FARME o AINE concomitantes fue de la siguiente manera: MTX (20 %), SSZ (26 %), HCQ (1 %), esteroides orales en dosis bajas (16 %) y AINE (90 %).

Respuesta clínica en pacientes con AS
En el Ensayo AS, el tratamiento con SIMPONI ± FARME, comparado con el placebo ± FARME, dio como resultado una mejora significativa en los signos y síntomas que se refleja en la proporción de pacientes con una respuesta ASAS 20 en la Semana 14 (consulte la Tabla 6). No hubo evidencia clara de mejora de la respuesta ASAS con el grupo de dosis más alta de SIMPONI (100 mg) en comparación con el grupo de dosis más baja (50 mg). En la Tabla 7 se muestra el porcentaje de mejora en los componentes del criterio de respuesta de ASAS para los grupos de 50 mg de SIMPONI ± FARME y placebo ± FARME en el Ensayo AS.
El porcentaje de pacientes que logró respuestas ASAS 20 por visita para el Ensayo AS se muestra en la Figura 3. Las respuestas ASAS 20 se observaron en el 48 % de los pacientes del grupo de SIMPONI 50 mg + MTX en la primera evaluación (Semana 4) después de la administración inicial de SIMPONI.

Tabla 6: Ensayo AS: proporción de pacientes con respuesta ASAS en las Semanas 14 y 24

	Placebo ± FARME ^a	SIMPONI 50 mg ± FARME ^a
N ^b	78	138
Porcentaje de pacientes que responden		
ASAS 20		
Semana 14	22 %	59 %
Semana 24	23 %	56 %
ASAS 40		
Semana 14	15 %	45 %
Semana 24	15 %	44 %

^a Durante el ensayo, el uso concomitante de dosis estables de FARME fue el siguiente: MTX (21 %), SSZ (25 %) y HCQ (1 %). Cerca del 16 % y el 89 % de los pacientes recibieron dosis estables de esteroides orales en dosis baja y AINE durante el ensayo, respectivamente.

^b N representa los pacientes aleatorizados.

El texto en negrita indica el criterio de valoración principal.

Tabla 7: Ensayo AS: mediana de porcentaje de mejora en los componentes de ASAS en la Semana 14

	Placebo ± FARME ^a	SIMPONI 50 mg ± FARME ^a
N ^b	78	138
Componentes de ASAS		
Evaluación general del paciente (0-10)		
Valores iniciales	7.2	7.0
Semana 14	13 %	47 %
Dolor de espalda total (0-10)		
Valores iniciales	7.6	7.5
Semana 14	9 %	50 %
BASFI (0-10)^c		
Valores iniciales	4.9	5.0
Semana 14	-3 %	37 %
Inflamación (0-10)^d		
Valores iniciales	7.1	7.1
Semana 14	6 %	59 %

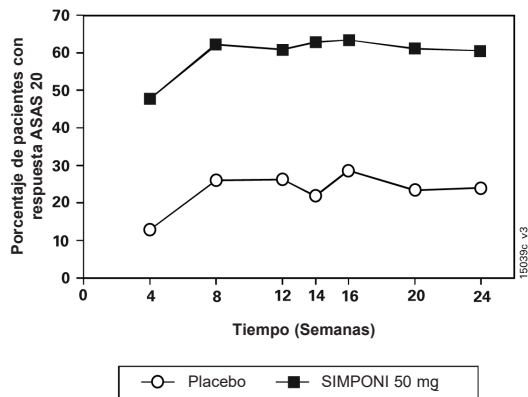
^a Durante el ensayo, el uso concomitante de dosis estables de FARME fue el siguiente: MTX (21 %), SSZ (25 %) y HCQ (1 %). Cerca del 16 % y el 89 % de los pacientes recibieron dosis estables de esteroides orales en dosis baja y AINE durante el ensayo, respectivamente.

^b N representa los pacientes aleatorizados.

^c BASFI es la sigla de Índice Funcional de la Espondilitis Anquilosante de Bath.

^d La inflamación es la media de dos autoevaluaciones de la rigidez informada por el paciente en el Índice de Actividad de la Enfermedad Espondilitis Anquilosante de Bath (BASDAI).

Figura 3. Ensayo AS: porcentaje de pacientes con AS que alcanzó respuesta ASAS 20 por visita: Pacientes aleatorizados*



* Es posible que no hayan respondido los mismos pacientes en cada punto temporal.

14.4 Colitis ulcerosa

Se evaluó la seguridad y la eficacia de SIMPONI en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo en pacientes ≥18 años de edad (Ensayos UC-1 y UC-2).

El Ensayo UC-1 fue un ensayo de inducción realizado en pacientes con colitis ulcerosa (UC) moderada a gravemente activa, definido como un puntaje de Mayo

de 6 a 12 [el puntaje de Mayo varía de 0 a 12 y tiene 4 subescalas que tienen un puntaje de 0 (normal) a 3 (más grave): frecuencia de las deposiciones, sangrado rectal, resultados de la endoscopia y evaluación global del médico]. Antes de iniciar el estudio, los sujetos también tuvieron una subpuntuación de endoscopia de 2 o 3 en una escala de 3 puntos (una puntuación de endoscopia de 2 se define por eritema marcado, ausencia de patrón vascular, friabilidad, erosiones; y una puntuación de 3 se define por sangrado espontáneo, úlceras). Los pacientes dependían de corticosteroides (por ejemplo, una incapacidad de reducir exitosamente los corticosteroides sin que volvieran los síntomas de UC) o tuvieron una respuesta inadecuada o no toleraron como mínimo uno de los siguientes tratamientos: aminosalicilatos orales, corticosteroides orales, azathioprine o 6-mercaptopurine.

El Ensayo UC-1 se dividió en 2 partes. En la Parte 1 (búsqueda de la posología), los pacientes se asignaron aleatoriamente a uno de 4 grupos de tratamiento: 400 mg de SIMPONI administrados subcutáneamente (SC) en la Semana 0 y 200 mg en la Semana 2 (400/200 mg), 200 mg de SIMPONI SC en la Semana 0 y 100 mg en la Semana 2 (200/100 mg), 100 mg de SIMPONI SC en la Semana 0 y 50 mg en la Semana 2 (100/50 mg), o placebo SC en la Semanas 0 y 2. En la Parte 2 (confirmación de la posología), se evaluó la eficacia en 761 pacientes que fueron aleatorizados 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. SIMPONI 100/50 mg SC no se evaluó en la Parte 2; su seguridad y eficacia no se han establecido en UC. Se permitió administrar dosis concomitantes estables de aminosalicilatos orales (5-ASA), corticosteroides orales (menos de 40 mg/día), azathioprine (AZA), 6-mercaptopurine (6-MP) o methotrexate (MTX). Se excluyeron los pacientes que recibieron inhibidores del TNF anteriormente. El criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes en respuesta clínica en la Semana 6, definido como una disminución desde el valor inicial en el puntaje de Mayo en un ≥30 % y ≥3 puntos, acompañada por una disminución en el subpuntaje de sangrado rectal de ≥1 o un subpuntaje de sangrado rectal de 0 (no se observa sangre) o 1 (vetas de sangre con materia fecal menos de la mitad de tiempo).

El Ensayo UC-2 fue un ensayo de mantenimiento de retiro aleatorizado que evaluó a 456 pacientes que alcanzaron la respuesta clínica con inducción de SIMPONI y toleraron el tratamiento con SIMPONI. Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir SIMPONI 50 mg, SIMPONI 100 mg o placebo administrados por vía subcutánea cada 4 semanas. Se permitió administrar dosis concomitantes estables de aminosalicilatos orales, azathioprine, 6-mercaptopurine o methotrexate. Los corticosteroides debieron disminuirse al comienzo del ensayo de mantenimiento. El criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes que mantuvo la respuesta clínica hasta la Semana 54.

Respuesta clínica, remisión clínica y mejora del aspecto endoscópico de la mucosa

En el Ensayo UC-1, una mayor proporción de pacientes logró una respuesta clínica, remisión clínica y tuvo una mejora del aspecto endoscópico de la mucosa en la Semana 6 en el grupo de SIMPONI 200/100 mg en comparación con el grupo de placebo. El grupo de SIMPONI 400/200 mg no demostró beneficio clínico adicional por sobre el grupo de SIMPONI 200/100 mg. La respuesta clínica se definió como una disminución del valor inicial en el puntaje de Mayo de ≥30 % y ≥3 puntos, acompañada por una disminución en el subpuntaje de sangrado rectal de ≥1 o un subpuntaje de sangrado rectal de 0 o 1. La remisión clínica se definió como un puntaje de Mayo de ≥2 puntos, sin subpuntaje individual >1. La mejora del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como un subpuntaje de endoscopia de Mayo de 0 (normal o enfermedad inactiva) o 1 (eritema, menor patrón vascular, friabilidad leve).

En el Ensayo UC-2, una mayor proporción de pacientes mantuvo la respuesta clínica hasta la Semana 54 en el grupo de SIMPONI 100 mg en comparación con el grupo de placebo. En el Ensayo UC-2, los pacientes tratados con SIMPONI en respuesta clínica (que incluyó el subconjunto de pacientes en remisión clínica) en el Ensayo UC-1, se evaluaron nuevamente para ver la remisión clínica en la Semana 30 y la Semana 54. Una mayor proporción de pacientes tuvo remisión clínica en las Semanas 30 y 54 sin demostrar una pérdida de respuesta en ningún momento hasta la Semana 54 en el grupo de SIMPONI 100 mg en comparación con el grupo de placebo.

Estos resultados se muestran en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8: Proporción de pacientes con UC en respuesta clínica, remisión clínica y mejora del aspecto endoscópico de la mucosa en los Ensayos UC-1 y UC-2

Ensayo UC-1 (ensayo de inducción de 6 semanas)			
	Placebo N=251	SIMPONI 200/100 mg N=253	Diferencia del tratamiento (IC del 95 %)
Respuesta clínica ^a en la semana 6	30 %	51 %	21 % (12 %, 29 %)*
Remisión clínica ^a en la semana 6	6 %	18 %	11 % (6 %, 17 %)*
Mejora del aspecto endoscópico de la mucosa en la Semana 6 ^a	29 %	42 %	14 % (5 %, 22 %) [†]

Tabla 8: Proporción de pacientes con UC en respuesta clínica, remisión clínica y con mejora del aspecto endoscópico de la mucosa en los Ensayos UC-1 y UC-2 (continuación)

Ensayo UC-2 (ensayo de mantenimiento de 54 semanas) ^b			
	Placebo N=154	SIMPONI 100 mg N=151	Diferencia del tratamiento (IC del 95 %)
Respuesta clínica ^a hasta la Semana 54 ^c	31 %	50 %	19 % (8 %, 29 %) [†]
Remisión clínica ^a en la Semana 30 y la Semana 54 ^d	16 %	28 %	12 % (3 %, 21 %) [§]

* p < 0.0001; † p = 0.0014; ‡ p < 0.001; § p = 0.004

^a Los pacientes que tuvieron un cambio prohibido en los medicamentos de UC concomitantes, una ostomía o colectomía, suspendieron el agente del ensayo debido a falta de efecto terapéutico, o se consideró que un ajuste de la dosis en el Ensayo UC-2 no estaba en respuesta clínica, remisión clínica ni tenía una mejora en el aspecto endoscópico de la mucosa desde el momento del evento en adelante.

^b Los resultados del Ensayo UC-2 se basan en pacientes que estuvieron en respuesta clínica a SIMPONI al ingreso en el ensayo.

^c Se evaluó a los pacientes para detectar actividad de la enfermedad UC mediante una puntuación de Mayo parcial cada 4 semanas (la pérdida de respuesta se confirmó mediante una endoscopia). Por lo tanto, un paciente que mantuvo la respuesta clínica estuvo en respuesta en todas las evaluaciones hasta la semana 54.

^d Un paciente debía estar en remisión en las Semanas 30 y 54 (sin demostrar una pérdida de respuesta en cualquier momento hasta la Semana 54) para lograr la remisión sostenida.

15 REFERENCIAS

1. SEER [base de datos en línea]. Datos de la población estadounidense, 1969-2004. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Fecha de publicación: 3 de enero de 2007. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/popdata/>.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

SIMPONI® (golimumab) inyectable es una solución sin conservantes, estéril, transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarillo claro para uso subcutáneo en un autoinyector precargado de dosis única (contiene una jeringa de vidrio precargada) o en una jeringa precargada de dosis única. La jeringa de vidrio Tipo 1 tiene un tapón recubierto. La aguja fija de acero inoxidable (5 biseles, calibre 27, ½ pulgada) está cubierta con una protección a fin de evitar la fuga de la solución por la aguja y protegerla durante la manipulación para la administración subcutánea. La protección de la aguja está hecha de goma natural seca y contiene látex.

Jeringa precargada de dosis única de 50 mg/0.5 ml	1 paquete	NDC 57894-070-01
Jeringa precargada de dosis única de 100 mg/ml	1 paquete	NDC 57894-071-01
Autoinyector SmartJect® precargado de dosis única de 50 mg/0.5 ml	1 paquete	NDC 57894-070-02
Autoinyector SmartJect® precargado de dosis única de 100 mg/ml	1 paquete	NDC 57894-071-02

Almacenamiento y manipulación

Refrigere SIMPONI a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) en la caja original para protegerlo de la luz hasta el momento de usarlo. No congelar. No agitar. No utilice SIMPONI después de la fecha de vencimiento (EXP) indicada en la caja o la fecha de vencimiento en la jeringa precargada (puede verse a través del visor) o el autoinyector SmartJect®.

Si es necesario, SIMPONI se puede almacenar a temperatura ambiente de hasta 25 °C (77 °F) durante un período máximo de hasta 30 días en la caja original para protegerlo de la luz. Una vez que se ha almacenado una jeringa o un autoinyector a temperatura ambiente, no se debe volver a guardar en el refrigerador. Deseche SIMPONI si no se usa dentro de los 30 días en almacenamiento a temperatura ambiente.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Consulte el prospecto del paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

Los pacientes deben recibir información acerca de los posibles riesgos y beneficios de SIMPONI. Los médicos deben indicar a sus pacientes que lean la Guía del medicamento antes de comenzar la terapia con SIMPONI y que la lean cada vez que se renueva la prescripción.

Infecciones

Informe a los pacientes que SIMPONI puede disminuir la capacidad del sistema inmunológico de luchar contra infecciones. Instruya al paciente acerca de la importancia de acudir al médico en caso de que aparezcan síntomas de infección, entre ellos tuberculosis, infecciones fúngicas invasivas y reactivación de la hepatitis B.

Neoplasias malignas

Los pacientes deben recibir orientación sobre el riesgo de linfoma y otras neoplasias malignas al recibir SIMPONI.

Reacciones alérgicas

Advierta a los pacientes sensibles al látex que la cubierta de la aguja de la jeringa precargada, así como la jeringa precargada del autoinyector SmartJect® precargado, contienen goma seca natural (un derivado del látex).

Otras enfermedades

Recomiende a los pacientes que informen todo signo de enfermedad nueva o de empeoramiento de una afección, como insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos desmielinizantes, enfermedades autoinmunes, enfermedad hepática, citopenias o soriasis.

Instrucciones para una administración segura

La primera autoinyección se debe realizar con la supervisión de un profesional de atención médica calificado. Si un paciente o cuidador administrará SIMPONI, debe aprender las técnicas de inyección y se debe evaluar su capacidad de inyectar por vía subcutánea a fin de asegurar la administración adecuada de SIMPONI.

Recomiende al paciente que lea las Instrucciones de uso aprobadas por la FDA y proporcione las siguientes instrucciones para los pacientes:

- Antes del uso, saque la jeringa precargada o el autoinyector SmartJect® precargado del refrigerador y deje reposar a temperatura ambiente fuera de la caja durante al menos 30 minutos y fuera del alcance de los niños.
- No caliente SIMPONI de ninguna otra manera. Por ejemplo, no lo caliente en un microondas ni en agua caliente.
- No quite la tapa de la aguja de la jeringa precargada o del autoinyector SmartJect hasta que SIMPONI alcance la temperatura ambiente. Quite la tapa inmediatamente antes de aplicar la inyección.
- No aleje el autoinyector de la piel hasta que escuche el primer clic y luego el segundo clic (la inyección finaliza y la aguja se retrae). Generalmente, esto demora entre 3 y 6 segundos, pero pueden pasar hasta 15 segundos hasta que escuche el segundo clic. Si aleja el autoinyector de la piel antes de que se complete la inyección, puede que no se administre la dosis completa de SIMPONI.
- Debe utilizar un contenedor resistente a punciones para desechar las agujas y jeringas. Los pacientes o cuidadores deben aprender la técnica para desechar correctamente la jeringa y la aguja y se les debe advertir que no las reutilicen.

Fabricado por:

Janssen Biotech, Inc.

Horsham, PA, 19044, EE. UU.

Autorización de EE. UU. N.º 1864

Para información de patentes: www.janssenpatents.com

© 2014 Janssen Pharmaceutical Companies

GUÍA DEL MEDICAMENTO

SIMPONI® (SIM-po-nee) (golimumab) inyección para uso subcutáneo

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre SIMPONI?

SIMPONI es un medicamento que afecta al sistema inmunitario. SIMPONI puede disminuir la capacidad del sistema inmunitario de luchar contra infecciones. Algunas personas sufren infecciones graves mientras reciben SIMPONI, entre ellas tuberculosis (TB) e infecciones causadas por bacterias, hongos o virus que se propagan por el cuerpo. Algunas personas fallecieron debido a estas infecciones graves.

- Su médico puede solicitar un análisis de TB y hepatitis B antes de comenzar el tratamiento con SIMPONI.
- El médico debe supervisarlo de cerca para detectar síntomas y signos de TB durante el tratamiento con SIMPONI.

No debe comenzar a recibir SIMPONI si padece algún tipo de infección, a menos que el médico indique que puede hacerlo.

Antes de comenzar el tratamiento con SIMPONI, comuníquese a su médico si:

- cree que puede tener una infección o tiene síntomas de una infección como:
 - fiebre, sudoración o escalofríos
 - dolores musculares
 - tos
 - dificultad para respirar
 - sangre en las flemas
 - pérdida de peso
 - piel caliente, enrojecida o sensible o úlceras en el cuerpo
 - diarrea o dolor de estómago
 - ardor al orinar u orinar con más frecuencia que lo normal
 - cansancio intenso
- está siendo tratado por una infección.
- tiene muchas infecciones o infecciones recurrentes.
- tiene diabetes, VIH o está inmunodeprimido. Las personas con estas afecciones tienen riesgo más alto de contraer infecciones.
- tiene TB, o estuvo cerca de alguien que tiene TB.
- vive, ha vivido o ha viajado a determinadas regiones del país (como los valles del Río Mississippi y Ohio y el sudoeste) donde hay un mayor probabilidad de contraer determinados tipos de infecciones fúngicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis). Estas infecciones pueden aparecer o tornarse más graves si utiliza SIMPONI. Consulte a su médico si usted desconoce si vivió en una región donde estas infecciones son comunes.
- tiene o ha tenido hepatitis B.
- utiliza ORENCIA (abatacept), KINERET (anakinra), ACTEMRA (tocilizumab) o RITUXAN (rituximab).

Después de comenzar a usar SIMPONI, llame a su médico de inmediato si tiene síntomas de una infección. SIMPONI puede hacerlo más propenso a contraer infecciones o empeorar cualquier infección que tenga.

Cáncer

- Las probabilidades de contraer cáncer pueden aumentar para los niños y adultos que toman bloqueadores del TNF, entre ellos SIMPONI.
- Ha habido casos de cáncer infrecuentes en pacientes infantiles y adolescentes que reciben agentes bloqueadores del TNF.
- Las personas con enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, artropatía psoriásica o espondilitis anquilosante, en especial aquellas con la enfermedad muy activa, pueden tener más probabilidades de tener linfoma.
- Algunas personas que reciben medicamentos similares a SIMPONI, llamados bloqueadores del TNF, desarrollaron un tipo raro de cáncer llamado linfoma hepatosplénico de células T. Este tipo de cáncer frecuentemente es mortal. La mayoría de estas personas eran hombres adolescentes o jóvenes. Además, la mayoría de las personas recibieron tratamiento para la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa con un bloqueador del TNF y otro medicamento llamado azathioprine o 6-mercaptopurine (6-MP).
- Algunas personas tratadas con SIMPONI desarrollaron ciertos tipos de cáncer de piel. Si se producen cambios en el aspecto de la piel o aparecen bultos durante o después de su tratamiento con SIMPONI, informe a su médico.
- Debería ver a su médico periódicamente para hacerse exámenes de piel, sobre todo si tiene un antecedente de cáncer de piel.

¿Qué es SIMPONI?

SIMPONI es un medicamento de venta con receta denominado bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF). SIMPONI se utiliza en adultos:

- junto con el medicamento methotrexate para tratar la artritis reumatoide (RA) moderada a gravemente activa,
- para tratar la artropatía psoriásica (PsA) solo o con methotrexate,
- para tratar la espondilitis anquilosante (AS) activa,
- con colitis ulcerosa (UC) activa moderada a grave cuando otros medicamentos para la UC no han funcionado lo suficientemente bien o no se pueden tolerar, o en caso de que sea necesario continuar con la toma de esteroides:
 - para comenzar a aliviar algunos de sus síntomas.
 - en personas que responden a SIMPONI, para controlar su UC (inducir la remisión) y mantener la UC bajo control (mantener la remisión).
 - para comenzar a mejorar el aspecto del recubrimiento del intestino grueso para una mejor visibilidad del médico durante la colonoscopia.

Puede continuar con el uso de otros medicamentos que ayudan a tratar su afección mientras recibe SIMPONI, como antiinflamatorios no esteroides (AINE) y esteroides de venta con receta, según la recomendación del médico.

Se desconoce si SIMPONI es seguro y efectivo en niños menores de 18 años de edad.

¿Qué debo comunicarle a mi médico antes de comenzar el tratamiento con SIMPONI?

SIMPONI puede no ser un medicamento adecuado para usted. Consulte **"¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre SIMPONI?"** Antes de comenzar a usarlo, informe a su médico acerca de todas sus enfermedades, incluso si usted:

- tiene una infección.
- tiene o ha tenido linfoma o algún otro tipo de cáncer.
- tiene o ha tenido insuficiencia cardíaca.
- tiene o ha tenido una afección que afecte el sistema nervioso, como esclerosis múltiple o síndrome de Guillain-Barré.
- recibió recientemente o tiene previsto recibir una vacuna. Las personas que toman SIMPONI no deben recibir vacunas atenuadas ni tratamientos con una bacteria debilitada (como vacunas con el Bacillus de Calmette-Guérin [BCG] para tratar el cáncer de vejiga). En cambio, pueden aplicarse vacunas no atenuadas.
- tiene un bebé y recibió SIMPONI durante el embarazo. Informe al pediatra del bebé antes de que le apliquen alguna vacuna. Su bebé puede tener una mayor probabilidad de sufrir una infección durante los 6 meses posteriores al nacimiento.
- es alérgico al caucho o al látex. La tapa de la aguja de la jeringa precargada y el autoinyector SmartJect® contienen goma seca natural.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si SIMPONI dañará al feto.
- está amamantando o tiene previsto hacerlo. Usted y su médico deben decidir si recibir SIMPONI o amamantar.

Informe al médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos naturales.

En especial, informe a su médico si:

- utiliza ORENCIA (abatacept) o KINERET (anakinra). No debe recibir SIMPONI mientras toma ORENCIA (abatacept) o KINERET (anakinra).
- utiliza otros bloqueadores del TNF, entre ellos REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab), ENBREL (etanercept) o CIMZIA (certolizumab pegol).
- recibe RITUXAN (rituximab) o ACTEMRA (tocilizumab).

Pregunte a su médico si no está seguro si su medicamento es uno de los detallados arriba.

Mantenga una lista de todos los medicamentos que toma para mostrarle al médico y al farmacéutico cada vez que le recetan un medicamento nuevo.

¿Cómo debo usar SIMPONI?

- SIMPONI se administra en forma de inyección debajo de la piel (inyección subcutánea).
- Si su médico decide que usted o su cuidador pueden administrar las inyecciones de SIMPONI en el hogar, debe enseñarle a prepararlo e inyectarlo correctamente. No intente inyectarse SIMPONI hasta que su médico o enfermero le hayan mostrado la forma correcta de aplicar las inyecciones.
- Utilice SIMPONI exactamente como lo indique el médico. Su médico le dirá cuánto SIMPONI puede inyectarse y cuándo hacerlo según su enfermedad.

¿Cómo debo usar SIMPONI? (continuación)

- SIMPONI viene en jeringa precargada o autoinyector SmartJect® precargado. El médico le recetará el tipo que sea mejor para usted.
- Consulte las **Instrucciones de uso** detalladas que vienen con su SIMPONI para obtener información sobre la forma correcta de preparar y administrarse las inyecciones de SIMPONI en su hogar.
- No saltee ninguna dosis de SIMPONI. Si se olvida de aplicarse SIMPONI, inyecte la dosis en cuanto recuerde que debía hacerlo. Luego, aplique la dosis siguiente en el momento programado normal. En caso de no estar seguro de cuándo debe inyectar SIMPONI, llame al médico o farmacéutico.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SIMPONI?

SIMPONI puede ocasionar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

Consulte "**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre SIMPONI?**"

Infecciones graves.

- Algunos pacientes tienen una mayor probabilidad de contraer infecciones graves mientras reciben SIMPONI. Estas graves infecciones incluyen tuberculosis (TB) e infecciones causadas por virus, hongos o bacterias que se hayan extendido por todo el cuerpo. Algunos pacientes mueren a causa de estas infecciones. Si tiene una infección mientras recibe tratamiento con SIMPONI, su médico tratará la infección y puede ser necesario suspender su tratamiento con SIMPONI. Hable con su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas de infección mientras recibe o después de recibir SIMPONI:
 - fiebre
 - sentirse muy cansado
 - tos
 - síntomas similares a los de la gripe
 - piel caliente, roja o dolorosa
- Su médico lo examinará y realizará análisis para detectar TB. Si su médico considera que usted tiene riesgo de contraer TB, es posible que lo trate con un medicamento para la TB antes de comenzar el tratamiento con SIMPONI y durante el tratamiento con SIMPONI. Incluso en los casos en los que el análisis de TB sea negativo, su médico debe controlarlo cuidadosamente para detectar infecciones de TB mientras esté recibiendo SIMPONI. Las personas que obtuvieron un resultado negativo en la prueba cutánea de TB antes de recibir SIMPONI desarrollaron TB activa. Hable con su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas de infección mientras recibe o después de recibir SIMPONI:
 - tos que no desaparece
 - fiebre baja
 - pérdida de peso
 - pérdida muscular y de grasa corporal (emaciación)

Infección por hepatitis B en personas que portan el virus en la sangre.

- Si usted es portador del virus de la hepatitis B (virus que afecta el hígado), este virus puede activarse al recibir SIMPONI. El médico debe solicitar análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento y mientras dura el tratamiento. Informe a su médico si tiene alguno de los síntomas siguientes de una posible infección por hepatitis B:
 - cansancio intenso
 - orina oscura
 - piel u ojos amarillentos
 - poco apetito o falta de apetito
 - vómitos
 - dolores musculares
 - heces de color arcilloso
 - fiebre
 - escalofríos
 - malestar estomacal
 - sarpullido en la piel

La insuficiencia cardíaca, ya sea un episodio nuevo o empeoramiento de la que ya padece, puede presentarse en las personas que toman medicamentos bloqueadores del TNF, entre los que se encuentra SIMPONI. Si usted desarrolla un nuevo episodio de insuficiencia cardíaca o empeoramiento de la que ya padece al usar SIMPONI, es posible que necesite recibir tratamiento en un hospital y esto puede causar la muerte.

- Si sufre de insuficiencia cardíaca antes de comenzar el tratamiento con SIMPONI, su afección se debe observar atentamente mientras recibe este medicamento.
- Llame al médico inmediatamente si tiene síntomas nuevos o de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con SIMPONI (como dificultad para respirar, inflamación de la parte inferior de las piernas o los pies o aumento de peso repentino).

Problemas del sistema nervioso. En muy pocas ocasiones, las personas que utilizan medicamentos bloqueadores del TNF, entre ellos SIMPONI, tienen trastornos del sistema nervioso como esclerosis múltiple o síndrome de Guillain-Barré. Informe al médico de inmediato si tiene alguno de estos síntomas:

- cambios en la visión
- debilidad en los brazos o las piernas
- entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SIMPONI? (continuación)

Problemas del sistema inmunitario. En raras ocasiones, las personas que utilizan bloqueadores del TNF han presentado síntomas similares a los síntomas del lupus. Infórmele a su médico si presenta alguno de estos síntomas:

- una erupción cutánea en las mejillas u otras partes del cuerpo
- sensibilidad al sol
- dolores articulares o musculares nuevos
- se siente muy cansado
- dolor de pecho o disnea
- inflamación en pies, tobillos o piernas

Problemas hepáticos. Los trastornos hepáticos pueden producirse en personas que utilizan bloqueadores del TNF, entre ellos SIMPONI. Estos trastornos pueden ocasionar insuficiencia hepática o la muerte. Llame al médico de inmediato si tiene alguno de estos síntomas:

- mucho cansancio
- piel u ojos amarillentos
- poco apetito o vómitos
- dolor en la parte derecha del abdomen

Trastornos de la sangre. Se han observado bajos recuentos de células sanguíneas con el uso de SIMPONI. Es posible que el cuerpo no fabrique suficientes glóbulos para combatir infecciones o detener una hemorragia. Los síntomas incluyen fiebre, hematomas o sangrado con facilidad o palidez. El médico hará un hemograma antes y durante el tratamiento con SIMPONI.

Reacciones alérgicas. Pueden producirse reacciones alérgicas en personas que usan bloqueadores del TNF, incluido SIMPONI. Algunas reacciones pueden ser graves y potencialmente mortales. Algunas de estas reacciones pueden ocurrir después de recibir la primera dosis de SIMPONI. Llame al médico de inmediato si tiene alguno de estos síntomas de reacción alérgica:

- ronchas
- rostro inflamado
- dificultad para respirar
- dolor en el pecho

Los efectos secundarios más comunes de SIMPONI son:

- infección de las vías respiratorias superiores (secreción nasal, dolor de garganta y ronquera o laringitis)
- reacción en el lugar de la inyección (enrojecimiento, inflamación, picazón, dolor, hematoma u hormigueo)
- infecciones víricas como gripe y aftas bucales

Psoriasis. Algunas personas que usan SIMPONI experimentan la aparición de psoriasis o el empeoramiento de la que ya padecían. Hable con su médico si le aparecen manchas rojas escamosas o protuberancias llenas de pus. El médico puede decidir la suspensión del tratamiento con SIMPONI.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de SIMPONI. Informe al médico sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca. Llame al médico para pedir asesoría médica sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar SIMPONI?

- Refrigere SIMPONI a 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F).
- Si es necesario, guarde SIMPONI a temperatura ambiente, hasta 25 °C (77 °F) durante un período de hasta 30 días.
 - Escriba en la caja la fecha en la que sacó SIMPONI del refrigerador.
 - Si SIMPONI ha alcanzado la temperatura ambiente, **no** lo vuelva a guardar en el refrigerador.
 - Deseche SIMPONI si ha estado a temperatura ambiente durante 30 días y no se ha utilizado.
- **No** congele SIMPONI.
- Conserve SIMPONI en la caja para protegerlo de la luz cuando no lo va a utilizar.
- **No** agite SIMPONI.
- No use SIMPONI después de la fecha de vencimiento en la caja, en la jeringa precargada o en la jeringa SmartJect® para colocarse usted mismo.

Mantenga SIMPONI y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**Información general sobre el uso seguro y efectivo de SIMPONI.**

Los medicamentos algunas veces se recetan para fines distintos a los enumerados en una Guía del medicamento. No utilice SIMPONI para una afección para la que no fue recetado. No ofrezca SIMPONI a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño.

En esta Guía del medicamento se resume la información más importante sobre SIMPONI. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitar información escrita sobre SIMPONI para profesionales de atención médica al médico o farmacéutico. Para obtener más información, visite www.simpni.com o llame al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736).

¿Cuáles son los componentes de SIMPONI?

Componente activo: golimumab.

Componentes inactivos: L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sorbitol y agua para inyección. SIMPONI no contiene conservantes.

Fabricado por: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, EE. UU. número de licencia de los EE. UU. 1864 Información para el paciente: www.janssenpatents.com
© 2014 Janssen Pharmaceutical Companies

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos.

Revisado: mayo de 2018

INSTRUCCIONES DE USO

SIMPONI® (SIM-po-nee) (golimumab)

inyección para uso subcutáneo



Estas "Instrucciones de uso" contienen información sobre cómo inyectar SIMPONI con el autoinyector SmartJect.

Lea estas Instrucciones de uso antes de usar el autoinyector SmartJect de SIMPONI y cada vez que le renueven la receta. Es posible que este material contenga información nueva. El presente folleto no reemplaza la conversación con el médico acerca de su enfermedad o su tratamiento.

Información importante

Si su médico decide que usted o su cuidador pueden administrar las inyecciones de SIMPONI en el hogar, debe enseñarle a preparar e inyectar SIMPONI correctamente con SmartJect.

No intente inyectarse SIMPONI hasta que su médico o enfermero le hayan mostrado la forma correcta de aplicar las inyecciones.

No pellizque la piel mientras se inyecta. Pellizcar la piel puede causar el fallo del dispositivo y lesiones, incluidas las lesiones por punción.

No inyecte en el brazo para evitar un fallo del dispositivo o una lesión.



Conserve SIMPONI en el refrigerador a una temperatura de entre **36 °F y 46 °F** (de 2 °C a 8°C).

No congele SmartJect.

No agite SmartJect.

Si es necesario, guarde SIMPONI a temperatura ambiente, hasta 77 °F (25 °C) durante un período de hasta 30 días. No vuelva a guardarlo en el refrigerador. Deseche si no se usa dentro de los 30 días a temperatura ambiente.

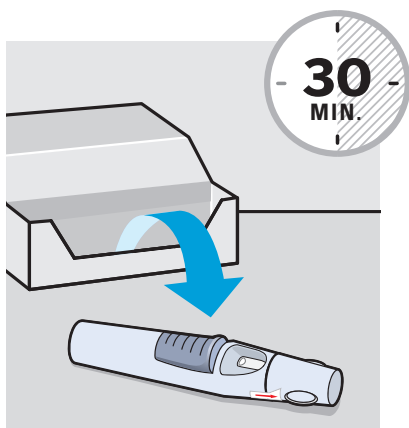
Mantenga SIMPONI en la caja original para protegerlo de la luz antes de usarlo.

Mantenga SIMPONI y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Resumen de su SmartJect



1. Preparación para la inyección de SIMPONI con SmartJect



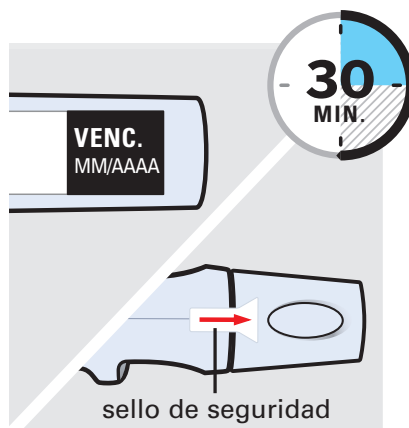
Saque SmartJect

Saque SmartJect del refrigerador y retírelo de la caja. Colóquelo sobre una superficie plana fuera del alcance de los niños.

El autoinyector SmartJect debe reposar a temperatura ambiente durante **al menos 30 minutos** para garantizar una inyección adecuada.

No entibie el producto de ninguna otra manera.

No quite la tapa todavía.



Inspeccione SmartJect

Controle la fecha de vencimiento ("VENC.") en la parte posterior del SmartJect.

No use SIMPONI SmartJect si ya ha pasado la fecha de vencimiento. Llame a su médico o farmacéutico para renovar la receta.

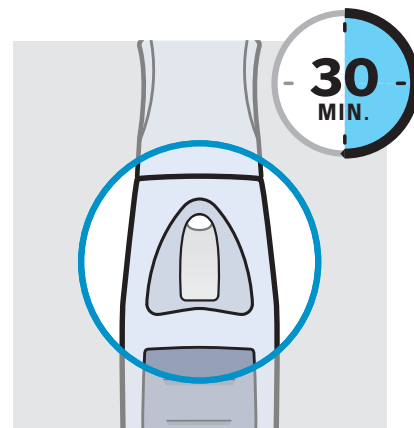
Verifique el sello de seguridad que se encuentra en la tapa.

No inyecte el producto si el sello de seguridad está roto.

Reúna los suministros

Mientras SmartJect reposa a temperatura ambiente durante 30 minutos, reúna sus suministros:

- 1 hisopo con alcohol
- 1 bolita de algodón o gasa
- 1 contenedor de objetos punzantes (consulte el paso 3)



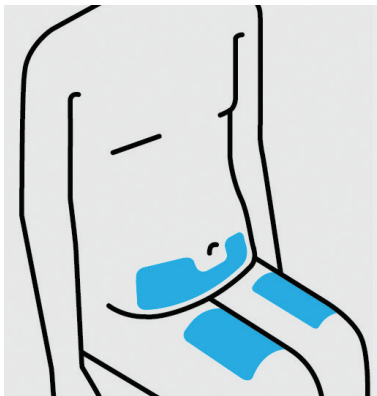
Examine el líquido en SmartJect

Después de 30 minutos, examine el líquido en el visor. El líquido debe ser de transparente a amarillo claro y puede contener pequeñas partículas blancas o transparentes.

También es normal observar una pequeña burbuja de aire.

No inyecte si el líquido está turbio o decolorado, o tiene partículas grandes.

1. Preparación para la inyección de SIMPONI con SmartJect (continuación)



⚠ No inyecte en el brazo para evitar un fallo del dispositivo o una lesión.

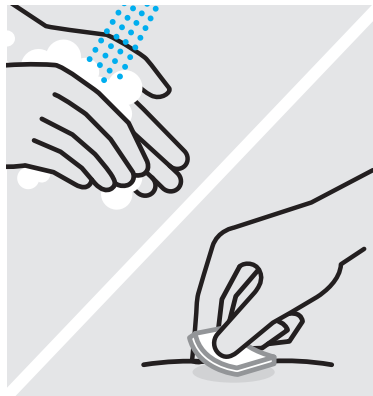
Elija un lugar para aplicar la inyección

Seleccione entre las siguientes áreas para aplicar la inyección:

- Parte delantera de los muslos
- La parte inferior del abdomen (**no** aplique en un área de 2 pulgadas alrededor del ombligo)
- **No** inyecte el producto en los brazos.

Elija un lugar diferente dentro de su área preferida para cada inyección.

No inyecte en zonas donde la piel está sensible, con hematomas, enrojecida, escamada o dura. Evite áreas con cicatrices o estrías.



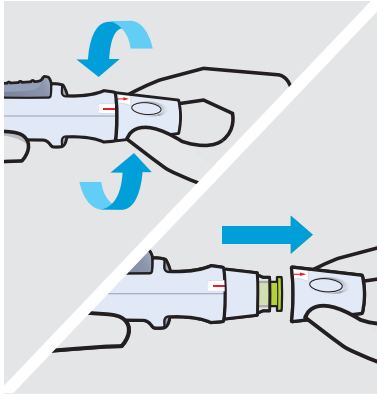
Lávese las manos y limpie el lugar de inyección

Lávese bien las manos con agua tibia y jabón.

Limpie el lugar de la inyección con un hisopo humedecido con alcohol y espere a que se seque.

NO toque, abanique ni sople el lugar de la inyección después de haberlo limpiado.

2. Cómo inyectar SIMPONI con SmartJect



Quite la tapa

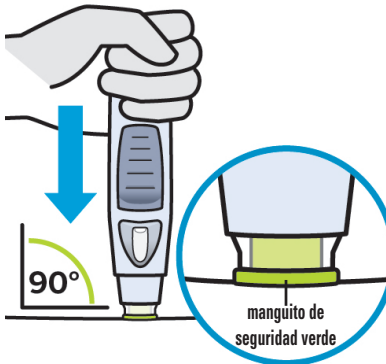
Haga girar la tapa para romper el sello de seguridad, luego quítela en forma recta. Elimine la tapa de inmediato.

Es importante aplicar la inyección dentro de los siguientes 5 minutos después de haber quitado la tapa.

No coloque la tapa nuevamente, esto puede dañar la aguja oculta.

No aplique la inyección si SmartJect se cae **sin** la tapa colocada.

No pellizque la piel mientras se inyecta. Pellizcar la piel puede causar el fallo del dispositivo y lesiones, incluidas las lesiones por punción.



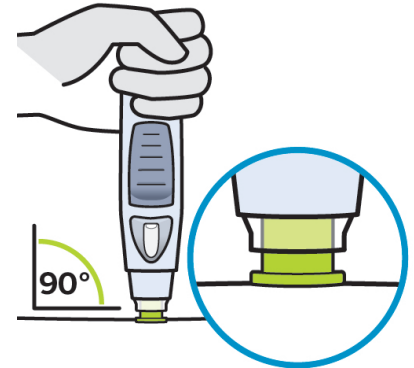
Ubique el autoinyector

Sostenga SmartJect cómodamente con una mano **encima del botón azul** y colóquelo directamente sobre la piel, como se muestra en la imagen.

Asegúrese de que la funda de seguridad verde esté estable y lo más plana posible contra la piel. Si el dispositivo no es estable durante la inyección, corre el riesgo de doblar la aguja.

No se pellizque la piel mientras esté colocando SmartJect sobre la piel.

No se pellizque la piel para evitar lesiones, incluidas las lesiones por punción.



Empuje hacia abajo

Empuje el extremo abierto de SmartJect contra la piel en un ángulo de 90 grados. Aplique presión suficiente para deslizar el manguito de seguridad verde y mantenerlo dentro de la cubierta transparente. Solo la parte más ancha del manguito de seguridad verde queda fuera de la cubierta transparente.

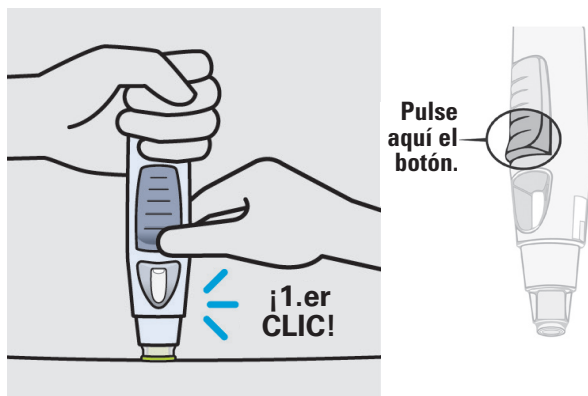
No toque ni presione el botón mientras esté presionando SmartJect sobre la piel.

⚠ El manguito de seguridad verde ayuda a prevenir la aplicación accidental de inyecciones.

Pulsar el botón azul antes de presionar el manguito de seguridad puede provocar el fallo del dispositivo.

Injecte sin pellizcar la piel.

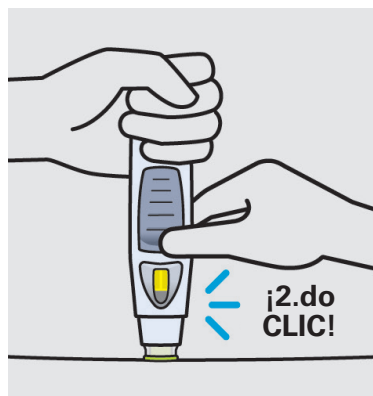
2. Cómo inyectar SIMPONI con SmartJect (continuación)



Presione el botón y espere

Siga manteniendo SmartJect sobre la piel. Use la **otra mano** para presionar la **parte levantada del botón** para comenzar la aplicación de la inyección. **No** pulse el botón hasta que SmartJect se presione contra la piel y el manguito de seguridad se deslice en la cubierta transparente.

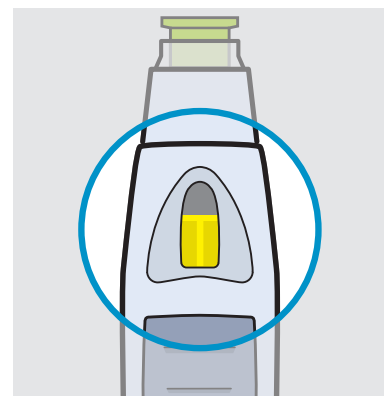
Escuchará un **1.er "clic" fuerte** cuando presione el botón. Esto es normal, el medicamento está comenzando a administrarse. Puede que sienta o no un pinchazo de aguja.



Escuche el 2.do "clic"

Siga manteniendo SmartJect sobre la piel hasta que escuche el **2.do "clic"** (o por 15 segundos). Generalmente, esto demora entre 3 y 6 segundos, pero pueden pasar hasta 15 segundos hasta que escuche el segundo clic.

El 2.do "clic" significa que la inyección está completa y usted puede levantar el SmartJect de la piel.



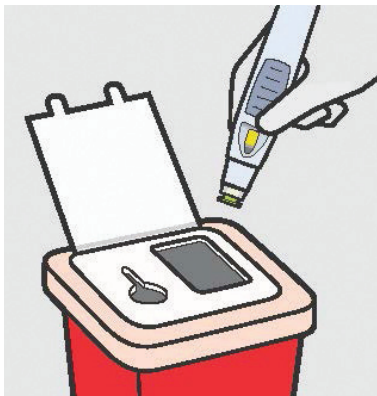
Inspeccione el visor

Después de levantar SmartJect de la piel, busque el indicador amarillo en el visor para confirmar que SmartJect funcionó correctamente. El indicador amarillo llenará aproximadamente la mitad del visor.

Si no ve el indicador amarillo, llame al 800-JANSSEN (800-526-7736).

No se aplique una segunda dosis sin antes hablar con su médico.

3. Eliminación de SIMPONI SmartJect

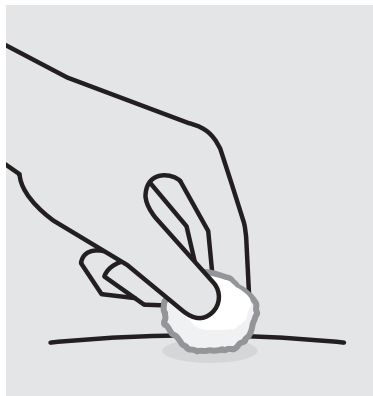


Elimine su SmartJect

Coloque su SmartJect usado en un contenedor de objetos punzantes que tenga autorización de la FDA inmediatamente después de su uso.

No recicle el contenedor para tirar objetos punzantes usado.

Para obtener más información, consulte "Consejos útiles".



Examine el sitio de la inyección

Puede haber una cantidad pequeña de sangre o líquido en el lugar donde se aplicó la inyección.

Aplique presión sobre la piel con una bolita de algodón o una gasa hasta detener el sangrado.

No frote el sitio de la inyección.

Si fuese necesario, cubra el lugar de la inyección con una venda. ¡La inyección está ahora completa!



¿Necesita ayuda?

Comuníquese con su médico o farmacéutico para hablar sobre cualquier pregunta que pueda tener. Si necesita ayuda adicional o si desea compartir su opinión, llame al 800-JANSSEN (800-526-7736).

Consejos útiles

Si tiene dificultades para aplicar la inyección:

- ✓ Asegúrese de que quitó la tapa.
- ✓ Asegúrese de presionar SmartJect sobre la piel para que el manguito de seguridad verde se deslice en la cubierta transparente.
- ✓ Asegúrese de presionar la **parte levantada del botón**.
- ✓ Si el botón es difícil de pulsar, no lo haga con más fuerza. Suelte el botón, luego levante SmartJect y comience de nuevo. Asegúrese de que no hay presión en el botón hasta que el manguito de seguridad verde esté completamente presionado contra la piel, luego presione el botón.
- ✓ Intente en un lugar de inyección diferente.

Información adicional sobre la eliminación

Si no tiene un contenedor para tirar objetos punzantes autorizado por la FDA, puede utilizar cualquier contenedor que tenga en su hogar siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- esté fabricado con plástico muy resistente;
- se pueda cerrar con una tapa a prueba de perforaciones, ajustada, para que los objetos punzantes no puedan salir;
- esté vertical y estable durante el uso;
- sea a prueba de fugas;
- se etiquete correctamente para advertir sobre los desechos peligrosos que contiene.

Cuando el contenedor para tirar objetos punzantes esté casi lleno, deberá seguir las pautas de su comunidad sobre la forma correcta de desechar este tipo de contenedores. Es posible que existan leyes locales o estatales sobre cómo desechar las agujas y jeringas usadas.

Para obtener más información sobre cómo desechar de manera segura objetos punzantes e información específica sobre el desecho de objetos punzantes en el estado donde vive, visite el sitio web de la FDA:
www.fda.gov/safesharpsdisposal

Estas Instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU.

Fabricado por:
 Janssen Biotech, Inc.
 Horsham, PA 19044, EE. UU.
 Autorización de EE. UU. N.º 1864

Revisado: noviembre de 2023

Instrucciones de uso

SIMPONI® (SIM-po-nee) (golimumab)

Jeringa precargada



DE UN SOLO USO

Importante

SIMPONI se comercializa como una jeringa precargada de uso único que contiene una dosis de 50 mg o una dosis de 100 mg. Cada jeringa precargada de SIMPONI solo se puede usar una vez. Deseche las jeringas precargadas ya utilizadas (consulte el Paso 3) después de la aplicación, incluso si tiene restos de medicamento. No vuelva a utilizar la jeringa precargada de SIMPONI.

Si su proveedor de atención médica considera que usted o un cuidador puede colocarle las inyecciones de SIMPONI en su domicilio, debe recibir instrucciones adecuadas sobre cómo preparar e inyectar SIMPONI con la jeringa precargada antes de intentar hacerlo. No se autoinyecte el medicamento hasta que su proveedor de atención médica le haya enseñado la forma correcta para colocarse las inyecciones.

Lea estas Instrucciones de uso antes de utilizar la jeringa precargada de SIMPONI y cada vez que reciba un resurtido del medicamento. Es posible que este material contenga información nueva. Este folleto no sustituye la consulta con su proveedor de atención médica sobre su enfermedad o tratamiento.

La jeringa precargada de SIMPONI está diseñada para aplicarse debajo de la piel, no en el músculo ni en una vena. Después de la inyección, la aguja volverá al cuerpo del dispositivo y se bloqueará en su sitio.



Información de almacenamiento

Conserve SIMPONI en el refrigerador a una temperatura de entre **36 °F y 46 °F** (de 2 °C a 8 °C).

Si es necesario, guarde SIMPONI a temperatura ambiente, hasta 77 °F (25 °C) durante un período de hasta 30 días. No vuelva a guardarlo en el refrigerador. Deseche si no se usa dentro de los 30 días a temperatura ambiente.

No congele la jeringa precargada de SIMPONI.

No agite la jeringa precargada de SIMPONI.

Mantenga la jeringa precargada de SIMPONI en la caja original para protegerlo de la luz antes de usarlo.

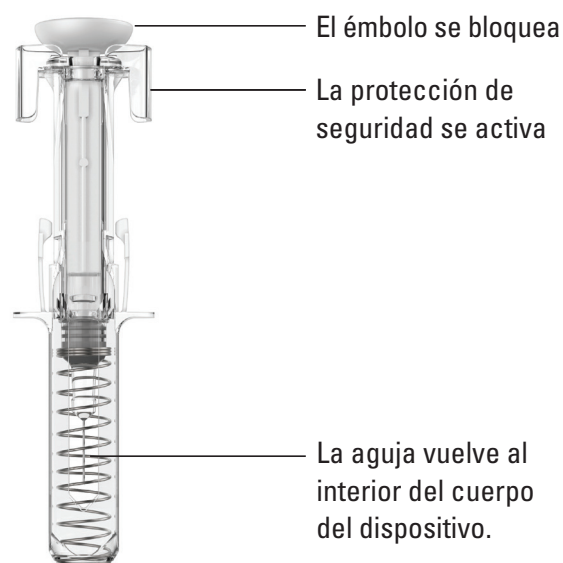
Mantenga la jeringa precargada de SIMPONI y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Partes de la jeringa precargada

Antes de ser utilizada



Después de ser utilizada



Necesitará estos materiales:

- 1 jeringa precargada de SIMPONI

Los siguientes materiales no se proporcionan en la caja de la jeringa precargada de SIMPONI:

- 1 hisopo con alcohol
- 1 bolita de algodón o gasa
- 1 venda adhesiva
- 1 contenedor de objetos punzantes (consulte el paso 3)

1. Preparación para la inyección



Inspeccione la caja

Saque la jeringa precargada de SIMPONI del refrigerador.

Saque la jeringa precargada de la caja y colóquela en una superficie plana en un lugar a temperatura ambiente por **al menos 30 minutos** antes de utilizarla.

No caliente la jeringa precargada de ninguna otra manera.

Verifique la fecha de vencimiento ('VENC.') en el panel posterior de la caja y en la jeringa precargada (a través del visor).

No utilice la jeringa precargada si está vencida.

No inyecte SIMPONI si las perforaciones de la caja están rotas. Pídale a su proveedor de atención médica o farmacéutico una reposición del medicamento.



Elija un lugar para aplicar la inyección

Seleccione entre las siguientes áreas para aplicar la inyección:

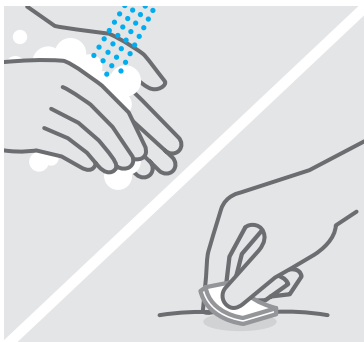
- **Parte delantera de los muslos** (recomendado)
- Zona baja del estómago (abdomen bajo), excepto la zona que rodea el ombligo a aproximadamente 5 centímetros (2 pulgadas)
- Parte posterior de los brazos (solo si otra persona le coloca la inyección)

Elija un lugar diferente dentro de su área preferida para cada inyección.

No inyecte en zonas donde la piel está sensible, con hematomas, enrojecida, dura, gruesa, o escamada.

No inyecte el producto en zonas con cicatrices o estrías.

1. Preparación para la inyección (continuación)

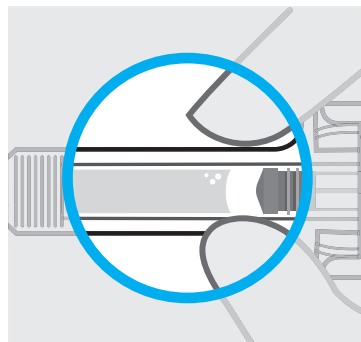


Limpie el lugar de la inyección

Lávese bien las manos con agua tibia y jabón.

Limpie el lugar de la inyección con un hisopo humedecido con alcohol y espere a que se seque.

No toque, abanique ni sople el lugar de la inyección después de haberlo limpiado.

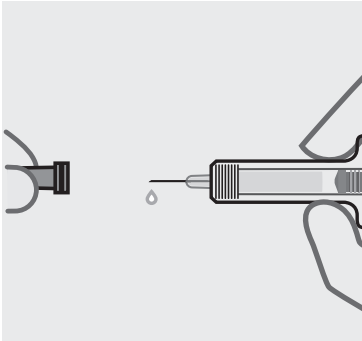


Inspeccione el líquido

Controle el contenido de la jeringa precargada de SIMPONI a través del visor. El líquido debe ser de transparente a amarillo claro y puede contener pequeñas partículas blancas o transparentes. También puede tener algunas burbujas de aire. Es normal.

No inyecte si el líquido está turbio o decolorado, o tiene partículas grandes. Pídale a su proveedor de atención médica o farmacéutico una reposición del medicamento.

2. Inyecte SIMPONI con la jeringa precargada



Quite la cubierta de la aguja

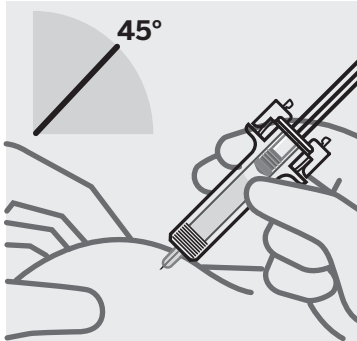
Sostenga la jeringa precargada del cuerpo y retire la cubierta de la aguja. Es normal ver una gota del líquido.

Inyecte SIMPONI en un plazo de 5 minutos tras retirar la cubierta de la aguja.

No vuelva a colocar la cubierta de la aguja, ya que esto puede dañar la aguja o provocar una lesión accidental con la aguja.

No toque la aguja ni deje que la aguja toque ninguna superficie.

No utilice la jeringa precargada de SIMPONI si se le cae. Pídale a su proveedor de atención médica o farmacéutico una reposición del medicamento.



Posicione los dedos e inserte la aguja

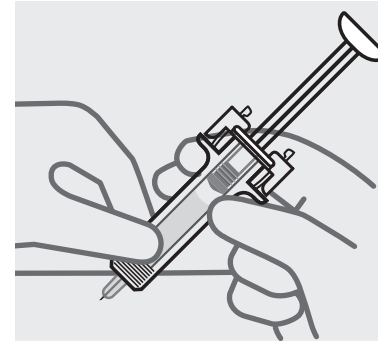
Coloque los dedos **pulgar, índice y medio directamente debajo de las alas de sujeción**, como se muestra en la figura.

No toque el émbolo ni el área arriba de las alas de sujeción, ya que esto puede activar el dispositivo de seguridad de la aguja.

Utilice la otra mano para pellizcar la piel del lugar de la inyección. Coloque la jeringa en un ángulo de aproximadamente 45 grados con la piel.

Es importante que pellizque una cantidad suficiente de piel para **colocar la inyección debajo de la piel** y no en el músculo.

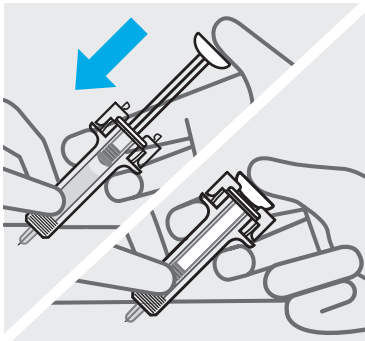
Inserte la aguja rápidamente, con un movimiento similar al lanzamiento de un dardo.



Suelte la piel y cambie la posición de la mano

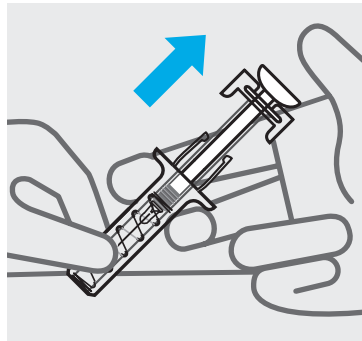
Con la mano libre, sostenga el cuerpo de la jeringa precargada.

2. Inyecte SIMPONI con la jeringa precargada (continuación)



Presione el émbolo

Con el dedo pulgar de la mano contraria, **presione el émbolo hasta el final**.



Libere el émbolo

La protección de seguridad cubrirá la aguja, la bloqueará en su sitio y la retirará de la piel.

3. Qué hacer después de la inyección



Deseche la jeringa precargada

Coloque su jeringa precargada de SIMPONI usada en un contenedor de objetos punzantes que tenga autorización de la FDA inmediatamente después de su uso.

No deseche la jeringa precargada de SIMPONI en el contenedor de basura de su domicilio.

No recicle el contenedor para tirar objetos punzantes usado.

Para obtener más información, consulte "¿Cómo debo desechar las jeringas precargadas ya utilizadas?"



Examine el sitio de la inyección

Puede haber una cantidad pequeña de sangre o líquido en el lugar donde se aplicó la inyección. Aplique presión sobre la piel con una bolita de algodón o una gasa hasta detener el sangrado.

No frote el sitio de la inyección. Si fuese necesario, cubra el lugar de la inyección con una venda.



¿Necesita ayuda?

Comuníquese con su proveedor de atención médica si tiene alguna pregunta. Si necesita ayuda adicional o si desea compartir su opinión, llame al 800-JANSSEN (800-526-7736).

¿Cómo debo desechar las jeringas precargadas ya utilizadas?

Si no tiene un contenedor para tirar objetos punzantes autorizado por la FDA, puede utilizar cualquier contenedor que tenga en su hogar siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- esté fabricado con plástico muy resistente;
- se pueda cerrar con una tapa a prueba de perforaciones, ajustada, para que los objetos punzantes no puedan salir;
- esté vertical y estable durante el uso;
- sea a prueba de fugas;
- se etiquete correctamente para advertir sobre los desechos peligrosos que contiene.

Cuando el contenedor para tirar objetos punzantes esté casi lleno, deberá seguir las pautas de su comunidad sobre la forma correcta de desechar este tipo de contenedores. Es posible que existan leyes locales o estatales sobre cómo desechar las agujas y jeringas usadas.

Para obtener más información sobre cómo desechar de manera segura objetos punzantes e información específica sobre el desecho de objetos punzantes en el estado donde vive, visite el sitio web de la FDA: www.fda.gov/safesharpsdisposal

Estas Instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU.

Fabricado por:
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044
Autorización de EE. UU. N.º 1864
Revisado: mayo de 2018

