

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

SIMPONI SOLUCION INYECTABLE 50 mg / 0.5 mL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Simponi 50 mg solución inyectable en pluma prellenada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una pluma prellenada de 0,5 mL contiene 50 mg de golimumab*.

* Anticuerpo monoclonal IgG1κ humano producido en una línea celular de hibridoma murino mediante tecnología de DNA recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma prellenada (inyectable), SmartJect.

La solución es entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

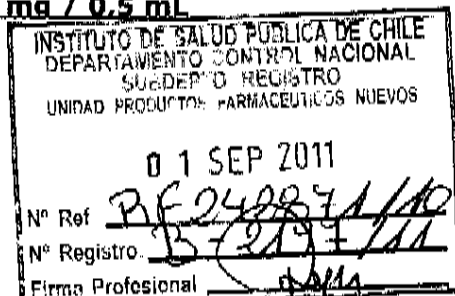
4.1. Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide (AR)

Simponi, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado en el tratamiento de artritis reumatoide activa, de moderada a grave, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES o DMARs), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Simponi también ha demostrado mejorar la función física en esta población de pacientes.

Artritis psoriásica (APs)

Simponi, solo o en combinación con MTX, está indicado en el tratamiento de artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) no ha sido adecuada. Simponi también ha demostrado mejorar la función física en esta población de pacientes.



FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF242871/10

Reg. I.S.P. N° B-2197/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR**

Espondilitis anquilosante (EA)

Simponi está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

4.2 Posología y forma de administración

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

Simponi se debe administrar por vía subcutánea. Tras un entrenamiento adecuado en la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes se pueden autoinyectar Simponi si usted lo considera apropiado, con seguimiento según sea necesario. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse el volumen total de Simponi de acuerdo con las instrucciones de administración que figuran en el Prospecto. Para instrucciones de administración, ver sección 6.5.

Artritis reumatoide

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

Artritis psoriásica

Se debe administrar Simponi 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Espondilitis anquilosante

Se debe administrar Simponi 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes.

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

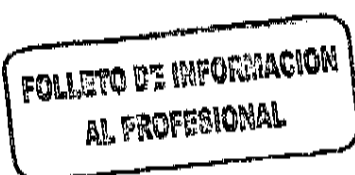
En pacientes que pesen más de 100 kg y que no alcancen una respuesta clínica adecuada después de 3 ó 4 dosis, se puede considerar el aumentar la dosis de golimumab a 100 mg administrados una vez al mes. Se debe reconsiderar continuar el tratamiento en pacientes en los que no se observe beneficio terapéutico después de recibir entre 3 y 4 dosis adicionales de 100 mg.

Pacientes de edad avanzada (\geq 65 años)

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

Pacientes pediátricos (< 18 años)

Simponi no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre eficacia y seguridad.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado Simponi en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

Dosis olvidadas

Si un paciente olvida inyectarse Simponi en la fecha programada, se debe inyectar la dosis olvidada en cuanto el paciente se dé cuenta. Se debe avisar a los pacientes que no se inyecten una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

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

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

4.3 ContraIndicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

Tuberculosis (TB) activa u otras infecciones graves como sepsis, e infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

Insuficiencia cardiaca de moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleoInfecciones

Antes, durante y tras el tratamiento con Simponi, debe vigilarse cuidadosamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones incluida la tuberculosis. Dado que la eliminación de golimumab puede llevar hasta 5 meses, se deberá continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis no se debe continuar el tratamiento con Simponi (ver sección 4.3).

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

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

En pacientes tratados con Simponi se han notificado infecciones bacterianas (incluida sepsis y neumonía), por micobacterias (incluida la tuberculosis), fúngicas invasivas y oportunistas, algunas de las cuales condujeron a la muerte. Algunas de estas infecciones graves se han producido en pacientes con terapia inmunosupresora

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.: RF242871/10

Reg. I.S.P. N° B-2197/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELENADA AUTOINYECTOR**

concomitante que, junto con la enfermedad subyacente, puede predisponer a la aparición de Infecciones. Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con Simponi, deben ser cuidadosamente monitorizados y someterse a una completa evaluación diagnóstica. Si el paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, se debe suspender la administración de Simponi e iniciarse el tratamiento antimicrobiano o antifúngico adecuada hasta que la infección esté controlada. En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde la micosis invasiva como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, deben evaluarse cuidadosamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con Simponi antes de iniciar dicho tratamiento.

Tuberculosis

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

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

Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con Simponi (ver sección 4.3).

Si se sospecha de tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar muy cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con Simponi.

Si se diagnostica tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar el tratamiento para la misma con medicamentos para la tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con Simponi, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar la terapia frente a la tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con Simponi en pacientes que presenten varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis y una prueba negativa para tuberculosis latente. Se debe considerar también la utilización de terapia frente a la tuberculosis antes del inicio del tratamiento con Simponi en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELENADA AUTOINYECTOR

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista TNF incluyendo Simponi, y que son portadores crónicos de este virus (esto es, positivos para el antígeno de superficie). Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. Los pacientes con riesgo de infección por virus de la Hepatitis B (VHB) deben ser evaluados en cuanto a evidencias previas de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Simponi. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con Simponi deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar cualquier signo y/o síntoma de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante los meses siguientes a la finalización del tratamiento. No se dispone de suficientes datos sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB que reciben de forma conjunta tratamiento con antivirales y antagonistas TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Simponi y se iniciará un tratamiento antiviral eficaz junto con un tratamiento de soporte adecuado.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

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

Neoplasias pediátricas

Durante la fase postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia \leq 18 años de edad). Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Linfoma y leucemia

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

Neoplasias distintas al linfoma

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.: RF242871/10

Reg. I.S.P. N° B-2197/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR**

En los ensayos clínicos controlados fase IIB y fase III con Simponi en AR, APs y EA, la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos de Simponi y control.

En un ensayo clínico preliminar que evaluaba el uso de Simponi en pacientes con asma persistente grave, se notificaron más neoplasias en pacientes tratados con Simponi en comparación con los pacientes control (ver sección 4.8). Se desconoce el significado de este dato.

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

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

En un ensayo clínico con otro antagonista TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva y aumento de la mortalidad por ICC. No se ha estudiado Simponi en pacientes con ICC. Simponi debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes deberán ser cuidadosamente controlados y no se deberá continuar el tratamiento con Simponi en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o en los que se observe un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca (ver sección 4.3).

Trastornos neurológicos

El uso de antagonistas del TNF, incluyendo Simponi, ha sido asociado en raros casos con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple. En pacientes con enfermedades desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deberán considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con anti-TNF antes del inicio del tratamiento con Simponi.

Cirugía

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

Inmunosupresión

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa de TNF α que provoca el tratamiento anti-TNF puede desencadenar un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con Simponi y es positivo para anticuerpos anti-DNA de doble cadena, se debe interrumpir el tratamiento con Simponi (ver sección 4.8).

Reacciones hematológicas

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

Administración concomitante de antagonistas del TNF y anakinra

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

Administración concomitante del antagonista del TNF y abatacept

En los ensayos clínicos la administración conjunta de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un incremento en el riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves en comparación con la administración de antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la administración conjunta de Simponi y abatacept.

Cambio entre FAMES biológicos

Cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de infección.

Vacunas

Los pacientes tratados con Simponi pueden recibir simultáneamente vacunas, excepto vacunas de virus vivos (ver sección 4.5). No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación, riesgo de infección o transmisión de la infección con la administración de vacunas de virus vivos a pacientes en tratamiento con Simponi.

Reacciones alérgicas

En la experiencia postcomercialización, se han observado reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (Incluyendo reacción anafiláctica) tras la administración de Simponi. Algunas de estas reacciones se produjeron tras la primera administración de Simponi. No se han notificado reacciones adversas

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.: RF242871/10

Reg. I.S.P. N° B-2197/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR**

alérgicas graves con la administración subcutánea de Simponi durante los ensayos clínicos. En ensayos clínicos se han observado reacciones alérgicas no graves asociadas a Simponi, e incluyen urticaria, broncoespasmo e hipersensibilidad. Si se produce una reacción anafiláctica u otras reacciones alérgicas graves, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Simponi e iniciar el tratamiento adecuado.

Sensibilidad al látex

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En los ensayos de fase III en AR, APs y ES, no se observaron diferencias globales en Reacciones Adversas (RAs), Reacciones Adversas Graves (RAGs) e infecciones graves en pacientes de edad igual o superior a 65 años (N=155) que recibieron Simponi en comparación con pacientes más jóvenes. No obstante, se deben tomar precauciones cuando se trate pacientes de edad avanzada y prestar especial atención en relación con la aparición de infecciones.

Insuficiencia renal y hepática

No se han llevado a cabo ensayos específicos de Simponi en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Simponi debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Excipientes

Simponi contiene sorbitol.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar Simponi.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Uso concomitante con anakinra y abatacept

No se recomienda la administración conjunta de Simponi y anakinra o abatacept (ver sección 4.4).

Vacunas de virus vivos

Las vacunas de virus vivos no se deben administrar simultáneamente con Simponi (ver sección 4.4).

Metotrexato

Aunque el uso concomitante de MTX provoca un aumento de las concentraciones en estado estacionario de Simponi en pacientes con AR, APs o EA, los datos no sugieren que sea necesario realizar un ajuste de dosis ni de Simponi ni de MTX (ver sección 5.2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de golimumab en mujeres embarazadas. Debido a su inhibición del TNF, la administración de golimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). No se recomienda el uso de golimumab en mujeres embarazadas; solamente se debe administrar golimumab a una mujer embarazada si fuese estrictamente necesario.

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

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

Lactancia

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Simponi puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se puede producir mareo tras la administración de Simponi (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Se dispone de datos de seguridad de ensayos clínicos de fase IIb y III de 2.578 pacientes tratados con golimumab incluyendo 1.600 con AR, 394 con APs, 353 con EA, 231 con asma grave persistente y 751 pacientes tratados con placebo o con comparador activo.

En la Tabla 1 se resumen las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas en los ensayos clínicos con golimumab. Las reacciones adversas están clasificadas por órganos y sistemas y según su frecuencia de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<$

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF242871/10

Reg. I.S.P. N° B-2197/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR

1/100), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1
Resumen de las RAM en los ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis). Infecciones bacterianas (como celulitis), infecciones víricas (tales como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales. Shock séptico, sepsis, tuberculosis, infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía), infecciones oportunistas (tales como infecciones fúngicas invasivas [histoplasmosis, coccidioidomicosis y neumocistiasis], bacterianas, infección por micobacterias atípicas y protozoos), pielonefritis, absceso, artritis bacteriana, bursitis infecciosa. Reactivación de la hepatitis B.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas Poco frecuentes: Raros: Frecuencia no conocida:	Neoplasias (tales como cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, nevo melanocítico). Linfoma. Leucemia*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuentes: Poco frecuentes: Raras: Frecuencia no conocida:	Anemia Leucopenia, trombocitopenia. Pancitopenia Anemia aplásica*
Trastornos del sistema inmunológico Frecuentes:	Reacciones alérgicas (broncoespasmos, hipersensibilidad, urticaria), autoanticuerpos positivos.
Trastornos endocrinos Poco frecuentes:	Trastorno de tiroides (tales como hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Poco frecuentes:	Hiperglicemia, lípidos elevados.
Trastornos psiquiátricos Frecuentes:	Depresión, insomnio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR

Trastornos del sistema nervioso Frecuentes: Poco frecuentes:	Mareo, parestesias, cefalea. Trastornos desmielinizantes, alteraciones del equilibrio, disgeusia.
Trastornos oculares: Poco frecuentes:	Trastornos visuales (tales como visión borrosa y disminución de la agudeza visual), conjuntivitis, alergia ocular (tales como prurito e irritación).
Trastornos cardíacos Poco frecuentes:	Insuficiencia cardíaca congestiva (nueva aparición o empeoramiento), arritmia, trastorno isquémico de las arterias coronarias.
Trastornos vasculares Frecuentes: Poco frecuentes:	Hipertensión. Trombosis (tales como venosa profunda y aórtica), fenómeno de Raynaud, rubefacción.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Poco frecuentes: Raras:	Asma y síntomas relacionados (tales como sibilancias e hiperactividad bronquial). Enfermedad pulmonar intersticial.
Trastornos gastrointestinales Frecuentes: Poco frecuentes:	Estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal. Alteraciones gastrointestinales inflamatorias (tales como gastritis y colitis), enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis
Trastornos hepatobiliares Frecuentes: Poco frecuentes:	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada. Colelitiasis, trastornos hepáticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes: Poco frecuentes:	Alopecia, dermatitis, prurito, rash. Psoriasis (por nueva aparición o empeoramiento de psoriasis pre-existente, palmar/plantar y pustular), urticaria.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Raros:	Síndrome tipo lupus.
Trastornos renales y urinarios Poco frecuentes: Raros:	Trastorno vesical Trastornos renales

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.: RF242871/10

Reg. I.S.P. N° B-2197/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR

Trastornos del aparato reproductor y de la mama Poco frecuentes:	Trastornos de la mama, trastornos menstruales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes:	Pirexia, astenia, reacción en la zona de inyección (tales como eritema, urticaria, induración, dolor, cardenales, prurito, irritación y parestesias en la zona de inyección), alteración de la cicatrización, malestar torácico.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos Poco frecuentes:	Fracturas óseas
*: Observado con otros antagonistas del TNF, pero no observados en los ensayos clínicos con golimumab.	

Infecciones

La reacción adversa más frecuente notificada en los ensayos de fase III hasta la semana 16 en AR, APs y EA fue la infección del tracto respiratorio superior, presente en el 7,2 % de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por paciente y año: 0,26; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,22 – 0,31) en comparación con el 5,8 % de los pacientes control (incidencia por paciente y año: 0,23; IC del 95%: 0,17 – 0,31). La incidencia por paciente y año (IC del 95 %) de las infecciones del tracto respiratorio superior durante un año de seguimiento fue de 0,23 episodios (0,21 – 0,25) en los tratados con golimumab y de 0,25 episodios (0,20 – 0,31) en los controles.

En los ensayos de fase III controlados hasta la semana 16 en AR, APs y EA, se observaron infecciones en el 28,3 % de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por paciente y año: 1,28; IC del 95 %: 1,18 – 1,38) en comparación con el 24,7 % de los pacientes control (incidencia por paciente y año: 1,17; IC del 95 %: 1,02 – 1,33). La incidencia por paciente y año (IC del 95 %) de las infecciones durante un año de seguimiento fue de 1,32 episodios (1,27 – 1,38) en los tratados con golimumab y de 1,31 episodios (1,18 – 1,44) en los controles.

En los ensayos de fase III controlados hasta la semana 16 en AR, APs y EA, se observaron infecciones graves en el 1,4 % de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por paciente y año: 0,06; IC del 95 %: 0,04 – 0,08) y en el 1,3 % de los pacientes control (incidencia por paciente y año: 0,04; IC del 95 %: 0,02 – 0,08). Las infecciones graves detectadas en los pacientes tratados con golimumab fueron tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida sepsis y neumonía, infecciones fúngicas invasivas y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido un desenlace mortal. La incidencia por paciente y año (IC del 95 %) de las infecciones graves durante un año de seguimiento fue de 0,05 episodios (0,04 – 0,06) en los

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR**

pacientes tratados con golimumab y de 0,06 episodios (0,04 - 0,09) en los pacientes control (ver sección 4.4).

Neoplasias***Linfoma***

En la fase controlada de los ensayos clínicos de fase IIB y III y durante un año de seguimiento, la incidencia de linfoma en los pacientes con AR, APs y EA tratados con Simponi fue mayor que la esperada en la población general. Se diagnosticó linfoma en dos pacientes (ambos de los grupos de tratamiento con golimumab 100 mg), siendo la incidencia (IC del 95 %) por 100 pacientes y año de seguimiento de 0,10 (0,01 - 0,37) episodios con golimumab y de 0,00 (0,00 - 0,90) episodios con placebo. Ver sección 4.4.

Neoplasias distintas al linfoma

En la fase controlada de los ensayos clínicos de fase IIB y III realizados con Simponi en pacientes con AR, APs y EA y durante un año de seguimiento, la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluido el cáncer de piel no melanoma) fue similar en el grupo tratado con Simponi y en el grupo control.

Durante el año de seguimiento de los ensayos de fase IIB y III en indicaciones reumatológicas se diagnosticó cáncer de piel no melanoma en 19 pacientes (cinco tratados con placebo, seis con golimumab 50 mg y ocho con golimumab 100 mg), siendo la incidencia (IC del 95 %) por 100 pacientes y año de seguimiento de 0,72 (0,39 - 1,20) episodios con golimumab y de 1,51 (0,49 - 3,52) episodios con placebo.

Durante el año de seguimiento de los ensayos de fase IIB y III en indicaciones reumatológicas se diagnosticaron neoplasias, sin incluir linfoma y cáncer de piel no melanoma, en 12 pacientes (dos tratados con placebo, seis con golimumab 50 mg y cuatro con golimumab 100 mg), siendo la incidencia (IC del 95 %) por 100 pacientes y año de seguimiento de 0,51 (0,24 - 0,94) episodios con golimumab y de 0,60 (0,07 - 2,17) episodios con placebo. Ver sección 4.4.

Casos notificados en los ensayos clínicos en asma

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

Durante la fase controlada con placebo del ensayo, la incidencia (IC del 95 %) de todas las neoplasias por 100 pacientes y año de seguimiento en el grupo de tratamiento con golimumab fue de 3,19 (1,38 - 6,28). En este ensayo, la incidencia (IC del 95 %) por 100 pacientes y año de seguimiento en los tratados con golimumab fue de 0,40 (0,01 - 2,20) para el linfoma, de 0,79 (0,10 - 2,86) para el cáncer de piel

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF242871/10

Reg. I.S.P. N° B-2197/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELENADA AUTOINYECTOR**

no melanoma y de 1,99 (0,64 – 4,63) para otras neoplasias. En los pacientes que recibieron placebo, la incidencia (IC del 95 %) por 100 pacientes y año de seguimiento de estas neoplasias fue de 0,00 (0,00 – 2,94). Se desconoce la relevancia de este dato.

Elevación de las enzimas hepáticas

En los ensayos controlados de fase III hasta la semana 16, la proporción de pacientes tratados con golimumab y de controles que presentaron elevación leve de la ALT (> 1 y < 3 x límite superior de la normalidad [LSN]) fue similar en los ensayos en AR y APs (del 22,1 % al 27,4 %); en el ensayo en EA, se observó una elevación leve de la ALT en un mayor número de pacientes tratados con golimumab (25,6 %) que de controles (3,9 %). En los ensayos en AR y APs, la incidencia de la elevación leve de la ALT durante el año de seguimiento también fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control. En la población con EA, la elevación leve de la ALT tuvo una incidencia más alta en los tratados con golimumab que en el grupo control.

En los ensayos en AR y EA hasta la semana 16, la elevación de la ALT ≥ 5 x LSN fue poco frecuente y se detectó en más pacientes tratados con golimumab (del 0,4 % al 0,9 %) que pacientes control (0,0 %). No se observó esta tendencia en la población con APs. La elevación de la ALT ≥ 5 x LSN durante un año de seguimiento tuvo una incidencia similar en los grupos tratados con golimumab y de control en los ensayos de fase III en AR, APs y EA. Por lo general, estas elevaciones fueron asintomáticas y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron al continuar o suspender el tratamiento con golimumab o al modificar la medicación concomitante.

Dentro del programa de fase II y III en AR, APs y EA, un paciente con alteraciones hepáticas previas y medicación como factor de confusión que había recibido golimumab sufrió una hepatitis icterica no infecciosa que resultó mortal. No puede excluirse el papel de golimumab como un factor contribuyente o agravante.

Reacción en la zona de inyección

En los ensayos de fase III controlados hasta la semana 16 en AR, APs y EA, el 5,8 % de los pacientes tratados con golimumab presentaron reacciones en la zona de inyección, frente al 2,2 % en los pacientes control. La presencia de anticuerpos anti-golimumab puede incrementar el riesgo de reacciones en la zona de inyección. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección fueron leves o moderadas, siendo la manifestación más frecuente el eritema en la zona de inyección. Las reacciones en la zona de inyección no suelen requerir que se interrumpa el tratamiento.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR

Autoanticuerpos

Durante el año de seguimiento de los ensayos de fase II en AR, APs y EA, el 4,0 % de los pacientes tratados con golimumab y el 2,6 % de los pacientes control tuvieron un resultado positivo para ANA (título de 1:160 o mayor). La presencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA) al año de seguimiento fue poco frecuente en los pacientes que en al inicio del tratamiento habían sido negativos para dichos anticuerpos.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF242871/10

Reg. I.S.P. N° B-2197/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR

Eficacia clínica

Artritis reumatoide

Se demostró la eficacia de Simponi en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 889 pacientes de edad igual o superior a 18 años que presentaban AR activa de moderada a grave, diagnosticada según los criterios del American College of Rheumatology (ACR) como mínimo tres meses antes de la selección. Los pacientes presentaban dolor en al menos cuatro articulaciones y tumefacción en al menos cuatro articulaciones. Se administró Simponi o placebo por vía subcutánea cada cuatro semanas. Se recogieron y analizaron los datos de eficacia en comparación con placebo hasta la semana 24.

En el ensayo GO-FORWARD se evaluaron 444 pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX en dosis estables de al menos 15 mg por semana que no habían recibido con anterioridad antagonistas del TNF. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo más MTX, Simponi 50 mg más MTX, Simponi 100 mg más MTX o Simponi 100 mg más placebo.

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

La variable (co-)principal de eficacia en los ensayos GO-FORWARD y GO-AFTER fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ACR 20 en la semana 14. La otra variable principal de eficacia del ensayo GO-FORWARD fue la mejoría en el Cuestionario de evaluación de la salud (HAQ) en la semana 24 respecto al estado basal. Además de las variables principales de eficacia, se llevaron a cabo otras evaluaciones del efecto del tratamiento con Simponi sobre los signos y síntomas de la artritis, la función física y la calidad de vida relacionada con la salud.

En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en términos de eficacia entre las pautas posológicas de Simponi 50 mg y Simponi 100 mg administrados de forma concomitante con MTX.

Signos y síntomas

En la Tabla 2 se recogen los principales resultados ACR con la dosis de 50 mg, que se describen a continuación. La respuesta se observó en la primera evaluación (semana 4) tras la dosis inicial de Simponi y se mantuvo hasta la semana 24.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR

Tabla 2
Principales resultados de la eficacia en los ensayos GO-FORWARD y GO-AFTER.

	GO-FORWARD AR activa a pesar del MTX		GO-AFTER AR activa, tratamiento previo con uno o más antagonistas del TNF	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg
N°	133	89	150	147
% de pacientes evaluados				
ACR 20				
Semana 14	33 %	55 %*	18 %	35 %*
Semana 24	28 %	60 %*	16 %	31 % p=0,002
ACR 50				
Semana 14	10 %	35 %*	7 %	15 % p=0,021
Semana 24	14 %	37 %*	4 %	16 %*
ACR 70				
Semana 14	4 %	14 % p=0,008	2 %	10 % p=0,005
Semana 24	5 %	20 %*	3 %	9 % p=0,009

^a N indica los pacientes aleatorizados; el número real de pacientes evaluables para cada variable de valoración varía en cada punto cronológico.
 * p ≤ 0,001.

En los ensayos GO-FORWARD y GO-AFTER se observaron respuestas clínica y estadísticamente significativas en la escala de actividad de la enfermedad (DAS 28) en todas las evaluaciones programadas especificados en semanas 14 y 24 (p ≤ 0,001).

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

La función física y la discapacidad se evaluaron en los ensayos GO-FORWARD y GO-AFTER mediante el índice de discapacidad del HAQ como variable de eficacia independiente. En estos ensayos se observó con Simponi una mejoría del HAQ con respecto al período basal que era clínica y estadísticamente significativa en comparación con los controles en la semana 24.

En el ensayo GO-FORWARD se detectó una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la calidad de vida relacionada con la salud, determinada mediante la puntuación del componente físico del SF-36, en los pacientes tratados con Simponi en comparación con placebo. En los ensayos GO-FORWARD y GO-AFTER, la mejoría de la

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF242871/10

Reg. I.S.P. N° B-2197/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR

fatiga, determinada mediante la escala de fatiga para la evaluación funcional en el tratamiento de enfermedades crónicas (FACIT-F), fue estadísticamente significativa.

Artritis psoriásica

La seguridad y la eficacia de Simponi se evaluaron mediante un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (GO-REVEAL) en 405 adultos con APs activa (dolor en tres o más articulaciones y tumefacción en tres o más articulaciones) a pesar del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o con FAMEs. Los pacientes de este ensayo tenían una APs diagnosticada como mínimo seis meses antes y una psoriasis como mínimo leve. Se incluyeron pacientes con todos los subtipos de artritis psoriásica, como artritis poliarticular sin nódulos reumatoides (43 %), artritis periférica asimétrica (30 %), artritis de las articulaciones Interfalángicas distales (IFD) (15 %), espondilitis con artritis periférica (11 %) y artritis mutilante (1 %). No estaba permitido el tratamiento previo con un antagonista del TNF. Se administró Simponi o placebo por vía subcutánea cada cuatro semanas. Los pacientes se asignaron al azar al tratamiento con placebo, Simponi 50 mg o Simponi 100 mg.

Alrededor del cuarenta y ocho por ciento de los pacientes continuaron con una dosis estable de metotrexato (≤ 25 mg a la semana). La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ACR 20 en la semana 14. Se recogieron y analizaron los datos de la eficacia en comparación con placebo hasta la semana 24.

En la Tabla 3 se recogen los principales resultados con la dosis de 50 mg, que se describen a continuación. En general, las determinaciones de la eficacia no mostraron diferencias clínicamente significativas entre las pautas posológicas de Simponi 50 mg y 100 mg.

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

	Placebo	Simponi 50 mg*
Nº	113	146
% de pacientes evaluados		
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 %

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR

Semana 24	1 %	19 %
PASI^b 75^c		
Semana 14	3 %	40 %
Semana 24	1 %	56 %
<p>* $p < 0,05$ en todas las comparaciones; el cálculo del valor p se basa en la comparación de las medianas de las variables continuas. ^a N indica los pacientes aleatorizados; el número real de pacientes evaluables para cada variable de valoración varía en cada punto cronológico. ^b Índice de superficie afectada y gravedad de la psoriasis. ^c En el subgrupo de pacientes con afectación ≥ 3 % del BSA (Superficie Corporal Afectada) en el período basal: 79 pacientes (69,9 %) del grupo placebo y 109 (74,3 %) del grupo de tratamiento con Simponi 50 mg.</p>		

La respuesta de la DAS28 en las semanas 14 y 24 ($p < 0,05$) también fue estadísticamente significativa. En la primera evaluación (semana 4) tras la administración de Simponi se observó una mejoría en los principales indicadores de actividad que se mantuvo hasta la semana 24. La respuesta ACR 20 en la semana 14 fue similar en los subtipos de artritis poliarticular sin nódulos reumatoides y artritis periférica asimétrica. El número de pacientes con otros subtipos de APs era demasiado bajo como para hacer una evaluación adecuada. No hubo diferencias en la respuesta observada en los grupos de tratamiento con Simponi entre los pacientes que recibieron MTX concomitante y los que no lo recibieron.

En los pacientes tratados con Simponi se apreció una mejoría de los parámetros de actividad periférica de la artritis psoriásica (por ejemplo, número de articulaciones con tumefacción, número de articulaciones con dolor, dactilitis y entesitis).

El tratamiento con Simponi produjo una mejoría importante de la función física, evaluada mediante el HAQ, así como de la calidad de vida relacionada con la salud, determinada mediante la puntuación de los componentes físico y mental del SF-36.

Espondilitis anquilosante

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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF242871/10

Reg. I.S.P. N° B-2197/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR

En la Tabla 4 se recogen los principales resultados obtenidos con la dosis de 50 mg, que se describen a continuación. En general, las determinaciones de la eficacia no mostraron diferencias clínicamente significativas entre las pautas posológicas de Simponi 50 mg y 100 mg.

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

	Placebo	Simponi 50 mg*
N ^a	78	138
% de pacientes evaluados		
ASAS 20		
Semana 14	22 %	59 %
Semana 24	23 %	56 %
ASAS 40		
Semana 14	15 %	45 %
Semana 24	15 %	44 %
ASAS 5/6		
Semana 14	8 %	50 %
Semana 24	13 %	49 %
* p ≤ 0,001 en todas las comparaciones		
^a N indica los pacientes aleatorizados; el número real de pacientes evaluables para cada variable de valoración varía en cada punto cronológico.		

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

El tratamiento con Simponi indicó mejoras significativas en la función física evaluada por los cambios desde la visita basal en BASFI (Índice funcional de Bath para la espondilitis anquilosante) a las 14 semanas y a las 24. En las semanas 14 y 24 se observó además una mejoría significativa de la calidad de vida relacionada con la salud determinada mediante el componente físico del SF-36.

Immunogenicidad

En los ensayos de fase III en AR, APs y EA hasta la semana 24, se detectaron anticuerpos frente a golimumab, casi todos neutralizantes in vitro, en el 4,3 % (57 de 1.322) de los pacientes tratados con golimumab. La tasa fue similar en todas las

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR

indicaciones reumatológicas. El tratamiento concomitante con MTX dio lugar a una menor proporción de pacientes con anticuerpos frente a golimumab en comparación con los que recibieron golimumab sin MTX (alrededor del 2 % [14 de 719] frente al 7 % [43 de 603], respectivamente).

En los datos conjuntos de los estudios en APs y los dos en AR, hasta la semana 52, se detectaron anticuerpos antigolimumab en el 5,2 % (67 de 1294) de los pacientes tratados con golimumab. La incidencia en los pacientes que no recibieron tratamiento concomitante con MTX fue del 8,9 % (37 de 417), frente al 3,4 % (30/877) en los que recibieron golimumab más MTX.

La presencia de anticuerpos frente a golimumab puede incrementar el riesgo de aparición de reacciones en la zona de inyección (ver sección 4.4). El bajo número de pacientes que dio positivo para anticuerpos frente a golimumab limita la capacidad de extraer conclusiones definitivas sobre la relación entre estos anticuerpos y la eficacia clínica o los datos de seguridad.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

En los pacientes con AR, la farmacocinética de golimumab tras la administración de una dosis intravenosa única fue casi proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 0,1 a 10 mg/kg. El clearance sistémico de golimumab se calculó en $6,9 \pm 2,0$ ml/día/kg, y el volumen de distribución medio en 115 ± 19 ml/kg. La vida media de eliminación estimada fue de aproximadamente 12 ± 3 días en los sujetos sanos, y en los pacientes con AR, APs y EA presentó valores parecidos.

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

Cuando se administraron 50 mg de golimumab por vía subcutánea cada cuatro semanas a pacientes con AR, APs o EA, la concentración sérica en el estado estacionario se alcanzó en la semana 12. Con la administración concomitante de MTX, el tratamiento con 50 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas dio lugar a una concentración sérica media (\pm desviación estándar) en el estado de equilibrio de $0,6 \pm 0,4$ μ g/ml en los pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX, de

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF242871/10

Reg. I.S.P. N° B-2197/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR

0,5 ± 0,4 µg/ml en los pacientes con APs activa y de 0,8 ± 0,4 µg/ml en los pacientes con EA.

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

Se puso de manifiesto que el aclaramiento aparente de golimumab tiende a aumentar con el peso corporal (ver sección 4.2).

En general, los pacientes que desarrollaron anticuerpos antigolimumab tenían una concentración sérica de golimumab en el estado estacionario más baja (ver sección 5.1).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción.

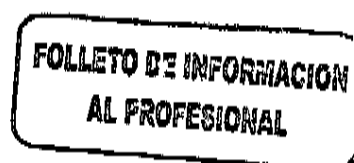
No se han llevado a cabo con golimumab estudios de mutagenicidad, estudios de fertilidad animal ni estudios carcinogénicos a largo plazo.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sorbitol
L-histidina
Monohidrocloreuro de L-histidina monihidrato
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C y 8°C. No congelar.

Conservar la pluma prellenada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.4 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de solución en una pluma prellenada (1,0 ml de vidrio Tipo 1) con una aguja fija (de acero inoxidable) y una tapa de la aguja (de goma que contiene látex).

Simponi no debe utilizarse si la solución cambia de color, está turbia o contiene partículas extrañas visibles.

6.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Simponi se presenta como una pluma prellenada de un solo uso.

Cada envase de Simponi incluye instrucciones de administración que describen detalladamente el uso de la pluma.

Después de sacar la pluma prellenada mantenida entre 2°C y 8°C, se deben esperar 30 minutos para que ésta alcance temperatura ambiente antes de inyectar Simponi.

No debe agitarse la pluma.

La solución es entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a amarillo claro y puede contener algunas partículas de proteína pequeñas translúcidas o blancas. Este aspecto es habitual en soluciones que contienen proteína.

El prospecto contiene instrucciones detalladas para la preparación y administración de Simponi en una pluma prellenada.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.: RF242871/10 Reg. I.S.P. N° B-2197/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMPONI SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL PLUMA
PRELLENADA AUTOINYECTOR

Tarjeta de Alerta para el Paciente de Simponi

Esta tarjeta de alerta para el paciente contiene información importante de seguridad que necesita conocer antes y durante el tratamiento con Simponi.

Muestre esta tarjeta a los médicos que le estén tratando.

1. Infecciones

Durante el tratamiento con Simponi, podría contraer infecciones más fácilmente. Las infecciones pueden progresar más rápidamente y pueden ser más graves. Además, algunas infecciones previas pueden volver a aparecer.

1.1. Antes del tratamiento con Simponi:

- Informe a su médico si presenta una infección. No debe ser tratado con Simponi si presenta tuberculosis (TB) o cualquier otra infección grave.

- Debe someterse a las pruebas de TB. Es muy importante que le diga a su médico si tuvo alguna vez TB, o si ha estado en contacto con alguien que haya tenido TB. Pida a su médico que escriba debajo el tipo y la fecha de la(s) última(s) prueba(s) de tuberculosis:

Prueba _____ Fecha _____

Prueba _____ Fecha _____

- Informe a su médico si sabe o sospecha que es portador del virus de la hepatitis B.

1.2. Durante y tras el tratamiento con Simponi:

- Si tiene síntomas que sugieran infecciones, como fiebre, cansancio, tos (persistente), dificultad al respirar, o síntomas pseudogripales, pérdida de peso, sudoración nocturna, diarrea, heridas, problemas dentales y una sensación de quemazón al orinar, debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

2. Insuficiencia cardíaca

2.1. Antes del tratamiento con Simponi:

- Informe a su médico si tiene antecedentes de insuficiencia cardíaca. No debe ser tratado con Simponi si tiene insuficiencia cardíaca de moderada a grave.

2.2. Durante y tras el tratamiento con Simponi:

- Si tiene síntomas de insuficiencia cardíaca (por ejemplo dificultad al respirar o hinchazón de los pies), póngase en contacto con su médico inmediatamente.

3. Fechas del tratamiento con Simponi:

1ª administración: _____

Administraciones posteriores: _____

4. Otra información

Nombre del paciente: _____

Nombre del médico: _____

Teléfono del médico: _____

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

- Cuando vaya al médico, asegúrese también de llevar anotados todos los demás medicamentos que esté usando.

- Guarde esta tarjeta durante 6 meses desde la última dosis de Simponi, ya que los efectos adversos pueden aparecer un tiempo después de la última dosis de Simponi.

- Lea detenidamente el prospecto de Simponi antes de empezar a usar este medicamento.