

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar SIMPONI en forma segura y efectiva. Vea 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 NEOPLASIA MALIGNA

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

- Se han producido infecciones graves que requieren hospitalización o son mortales como tuberculosis (TB), sepsis 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 sepsis (5.1).
- Realice el análisis de TB latente; si el resultado es 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 resultado 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).

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Advertencias y precauciones (5.2, 5.3, 5.5) 1/2016

INDICACIONES Y USO

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

- artritis reumatoide (AR) de moderada a gravemente activa, en combinación con metotrexato (1.1),
- artritis psoriásica activa (APs), solo o en combinación con metotrexato (1.2),
- espondilitis anquilosante activa (EA) (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), para:
 - 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

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- **AR, APs o EA:** 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 DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección (3):

- Autoinyector SmartJect® precargado de dosis única de 50 mg/0.5 ml
- Jeringa precargada de dosis única de 50 mg/0.5 ml
- Autoinyector SmartJect® precargado de dosis única de 100 mg/1 ml
- Jeringa precargada de dosis única de 100 mg/1 ml

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 el tratamiento y varios meses después de la terapia. Si se produce una reactivación, interrumpa la administración de SIMPONI y comience una terapia antivírica (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 anafilaxis (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 REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen Biotech, Inc. al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o a la FDA al 1-800-FDA 1088 o en 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 en el punto 17 la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 1/2016

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES Y NEOPLASIA MALIGNA

1 INDICACIONES Y USO

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

2 POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN 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 antiinflamatorios modificadores de la enfermedad biológicos
- 5.9 Citopenias hematológicas
- 5.10 Vacunas atenuadas/agentes infecciosos terapéuticos
- 5.11 Reacciones de hipersensibilidad

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia de estudios clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Metotrexato
- 7.2 Productos biológicos para tratar AR, APs y EA
- 7.3 Vacunas atenuadas/agentes infecciosos terapéuticos
- 7.4 Sustratos del citocromo P450

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres en período de 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

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción no se enumeran.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES Y NEOPLASIA MALIGNA**INFECCIONES GRAVES**

Los pacientes tratados con SIMPONI® tienen un mayor riesgo de contraer infecciones graves que pueden requerir la hospitalización o resultar mortales [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]. La mayoría de los pacientes que contrajeron estas infecciones tomaban inmunosupresores concomitantes como metotrexato o corticoesteroides.

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 con frecuencia presentaron una 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, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, candidiasis, aspergilosis, blastomicosis y neumocistosis. Los pacientes con histoplasmosis u otras infecciones fúngicas invasivas pueden presentar la enfermedad diseminada, en lugar de localizada. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para determinar histoplasmosis pueden ser negativas 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.

Supervise de cerca a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con SIMPONI, incluso la posible aparición de tuberculosis en pacientes que dieron resultado negativo para infección por tuberculosis latente antes de iniciar la terapia [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

NEOPLASIAS MALIGNAS

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 [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

1 INDICACIONES Y USO**1.1 Artritis reumatoide**

SIMPONI, en combinación con el metotrexato, 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 metotrexato, 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 moderada a gravemente activa que hayan demostrado dependencia a los corticoesteroides y que hayan tenido una respuesta inadecuada o no hayan tolerado los aminosalicilatos orales, los corticoesteroides orales, la azatioprina o 6-mercaptopurina para:

- 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 [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 (AR), se debe administrar SIMPONI en combinación con el metotrexato. Para pacientes con artritis psoriásica (APs) o espondilitis anquilosante (EA), puede administrarse SIMPONI con o sin metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) o biológicos. Para pacientes con AR, APs o EA, puede continuarse el uso de corticoesteroides, FARME o biológicos o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) durante el tratamiento con SIMPONI.

2.2 Posología en pacientes con colitis ulcerosa moderada a gravemente activa

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 iniciar el tratamiento con SIMPONI y periódicamente durante el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes para detectar tuberculosis activa y realizar 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 diseñado para su uso bajo la 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 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 tapa de la aguja de la jeringa precargada, así como la tapa 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 DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

La forma de dosificación de SIMPONI es para inyección subcutánea. SIMPONI está disponible en concentraciones de 50 mg y 100 mg.

Autoinyector SmartJect®

- Cada autoinyector SmartJect de dosis única de 50 mg contiene una jeringa de vidrio precargada (calibre 27, ½ pulgada) que suministra 50 mg de SIMPONI cada 0.5 ml de solución.
- Cada autoinyector SmartJect de dosis única de 100 mg contiene una jeringa de vidrio precargada (calibre 27, ½ pulgada) que suministra 100 mg de SIMPONI cada 1 ml de solución.

Jeringa precargada

- Cada jeringa de vidrio precargada (calibre 27, ½ pulgada) de dosis única de 50 mg contiene 50 mg de SIMPONI cada 0.5 ml de solución.
- Cada jeringa de vidrio precargada (calibre 27, ½ pulgada) de dosis única de 100 mg contiene 100 mg de SIMPONI cada 1 ml de solución.

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 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, los pacientes con afecciones comórbidas o los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes como corticoesteroides o metotrexato pueden sufrir 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, coccidioidomicosis, o blastomicosis, o
- con enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a una infección.

Supervisión

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 oportunistas, 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 monitóreelo de cerca.

Infección grave en ensayos clínicos

En los ensayos controlados de Fase 3 hasta la Semana 16 en pacientes con AR, APs y EA, 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 AR, APs

y EA, la incidencia de infecciones graves cada 100 pacientes-año 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.

El tratamiento de la infección por tuberculosis latente antes de la terapia con bloqueadores del TNF ha mostrado que reduce el riesgo de reactivación de la 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 con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis que colabore en la decisión de si es adecuado iniciar una terapia antituberculosa en un paciente en particular.

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 por tuberculosis latente o en los pacientes que hayan recibido tratamiento por infección por tuberculosis con anterioridad.

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 AR y de Fase 3 de AR, APs y EA, la incidencia de la tuberculosis (TB) activa fue de 0.23 y 0 cada 100 pacientes-año 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 o en los pacientes tratados con placebo. Hasta la Semana 60, la incidencia por 100 pacientes-año 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. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para determinar histoplasmosis pueden ser negativas 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 algunos casos, la reactivación del VHB junto con la terapia con el bloqueador del TNF ha sido mortal. La mayoría de estos casos se produjo en pacientes que recibieron inmunosupresores en forma concomitante.

Es necesario realizar un análisis de infección del VHB antes de iniciar la terapia con el bloqueador del TNF. Para los pacientes que obtienen un resultado positivo en el análisis del antígeno de superficie de la hepatitis B, se recomienda la interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar la terapia con el bloqueador 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

necesitan tratamiento con bloqueadores del TNF deben supervisarse atentamente a fin de detectar signos clínicos y de laboratorio de infección de VHB activa a lo largo de la terapia y por varios meses después de finalizada.

En pacientes que presentan una reactivación del VHB, se debe interrumpir la administración de los bloqueadores del TNF e iniciar una terapia antiviral con el tratamiento complementario adecuado. Se desconoce la seguridad de reanudar la administración de bloqueadores del TNF después de que la reactivación del VHB haya sido controlada. Por 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 otros casos representaron una variedad de neoplasias malignas, que incluyen neoplasias malignas poco frecuentes que se asocian usualmente a inmunodeficiencia y neoplasias malignas que no se observan usualmente en niños y adolescentes. Las neoplasias malignas se produjeron después de una mediana de 30 meses (rango de 1 a 84 meses) después de la primera dosis de terapia con bloqueadores del TNF. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores en forma concomitante. 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 referencia. Durante las partes controladas de los ensayos de Fase 2 en AR, y los ensayos de Fase 3 en AR, APs y EA, la incidencia de linfoma cada 100 pacientes-año 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 AR 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 bloqueador 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 anti-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 bloqueadores del TNF. Este raro tipo de linfoma T tiene un curso de enfermedad muy tranquilo 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 azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (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 AR, y los ensayos de Fase 3 en AR, APs y EA, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma cada 100 pacientes-año 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 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 antecedentes 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 han informado casos de melanomas en pacientes tratados con agentes bloqueadores del TNF, incluso SIMPONI. Se ha informado sobre casos de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con agentes bloqueadores del TNF. 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 bloqueadores 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 ciclofosfamida concomitante), se dio una mayor proporción de neoplasias malignas en el grupo del bloqueador del TNF comparado con el grupo de referencia. 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 referencia. 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 fatal. 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 ICC. Si se decide administrar SIMPONI en 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, pueden 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 la terapia.

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 AR. Por 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 poscomercialización de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia aplásica y trombocitopenia en pacientes que reciben bloqueadores del TNF. En los ensayos clínicos, también se produjeron casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes tratados con SIMPONI. Se debe tener precaución al usar bloqueadores del TNF, incluido SIMPONI, en pacientes que tienen o han tenido citopenias importantes.

5.10 Vacunas atenuadas/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 a la transmisión secundaria de infección por medio de las vacunas atenuadas en los pacientes que reciben un tratamiento anti-TNF son limitados. El uso de las vacunas atenuadas podría causar infecciones clínicas, incluso infecciones diseminadas.

Agentes infecciosos terapéuticos

Otros usos de agentes infecciosos terapéuticos como las bacterias vivas atenuadas (p. ej., la instilación de BCG [Bacillus de Calmette-Guérin] en la vejiga para el tratamiento de cáncer) pueden causar infecciones clínicas, incluso

infecciones diseminadas. No se recomienda que se administre agentes infecciosos terapéuticos en forma concomitante con SIMPONI.

Vacunas no atenuadas

En el ensayo de Fase 3 en APs, 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 metotrexato (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 de poscomercialización 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 de estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse en forma directa con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación se basan en 5 estudios conjuntos, aleatorizados, a doble ciego, controlados de Fase 3 en pacientes con AR, APs y EA (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 AR, 292 con APs y 278 con EA. Los datos de seguridad en 1233 pacientes con colitis ulcerosa tratados con SIMPONI de 3 ensayos conjuntos, aleatorizados, a 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 AR, APs y EA 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 AR, APs y EA 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 hasta 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 % vs. 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 AR, APs y EA 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 AR, APs y EA, 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 o 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 o 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 AR, APs y EA hasta la Semana 16, se produjeron elevaciones de ALT de ≥ 5 x 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 ≥ 3 x 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 AR, APs y EA también tomaban medicamentos que causan aumento de enzimas hepáticas (p. 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 ≥ 5 x 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 ≥ 3 x 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 AR, APs y EA 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 AR, APs y EA 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 (5.6)].

Reacciones en el lugar de la inyección

En los ensayos controlados de Fase 3 hasta la Semana 16 en AR, APs y EA, 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, un 3.4 % de los pacientes tratados con SIMPONI tuvieron reacciones en el lugar de la inyección, en comparación con un 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 AR, APs, EA y los ensayos de UC de Fase 2/3 ningún paciente tratado con SIMPONI presentó reacciones anafilácticas.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos contra SIMPONI en 57 (4 %) de los pacientes tratados con SIMPONI en los ensayos de Fase 3 en AR, APs y EA 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 SIMPONI que los pacientes que recibían SIMPONI sin MTX (cerca de un 2 % frente a un 7 %, respectivamente).

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

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

La pequeña cantidad de pacientes que dio positivo en anticuerpos contra SIMPONI limita la capacidad de obtener conclusiones definitivas con respecto a la relación entre los anticuerpos contra golimumab y la eficacia clínica o las medidas de seguridad.

Los datos mencionados reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de análisis se consideraron positivos para anticuerpos contra SIMPONI en un ensayo de ELISA y dependen en gran parte de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de positividad del anticuerpo en un estudio puede estar influida por varios factores como la manipulación de la muestra, el momento de la toma de la muestra, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra SIMPONI con la incidencia de anticuerpos a otras sustancias puede inducir a error.

Otras reacciones adversas

En la Tabla 1 se resumen las reacciones adversas del fármaco 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 AR, APs y EA.

Tabla 1: Reacciones adversas del fármaco 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 AR, APs y EA 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 alanina aminotransferasa	4 %	3 %
Aumento de 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, sulfasalazina, hidroxicloroquina, corticoesteroides en dosis bajas (≤ 10 mg de prednisona/día o equivalente) o AINE en forma concomitante durante los ensayos.

Reacciones adversas del fármaco menos comunes observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas del fármaco 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 de tejidos cutáneos y subcutáneos: 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 AR, APs y EA.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso posterior a la aprobación de SIMPONI. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente y se desconoce el tamaño de la población a considerar, no siempre es posible calcular en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a SIMPONI.

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

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos de tejidos cutáneos y subcutáneos: exfoliación de la piel, sarpullido, piel ampollada

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Metotrexato

Para el tratamiento de AR, se debe usar SIMPONI junto con metotrexato (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 APs o EA, es posible usar SIMPONI con o sin MTX en el tratamiento de APs y EA [consulte Estudios clínicos (14.2, 14.3) y Farmacología clínica (12.3)].

7.2 Productos biológicos para tratar AR, APs y EA

Se ha observado un aumento del riesgo de infecciones graves en los ensayos clínicos de AR 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 AR 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 AR, APs o EA 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 del citocromo 450 (CYP450) puede suprimirse aumentando los niveles de citocinas (p. ej., TNF α) durante la inflamación crónica. Por 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., warfarina) o la concentración del fármaco (p. ej., ciclosporina o teofilina). Además, la dosis individual del medicamento puede ajustarse según sea necesario.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo categoría B: no hay ensayos adecuados y bien controlados de SIMPONI en embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción y desarrollo en animales no siempre predicen la respuesta humana, se desconoce si SIMPONI puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas o si puede afectar la capacidad de reproducción. SIMPONI debe usarse durante el embarazo solo si es evidentemente necesario.

Se realizó un estudio toxicológico de desarrollo embriofetal en el que se trató con golimumab subcutáneo a monas cinomolgus preñadas durante el primer trimestre con dosis de hasta 50 mg/kg dos veces por semana (360 veces más que la dosis máxima recomendada para humanos, MRHD) y no reveló ninguna evidencia de daño a las hembras preñadas ni a los fetos. 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 este estudio, la exposición intrauterina a golimumab no produjo ninguna anomalía en el desarrollo del feto.

Se realizó un estudio de desarrollo pre- y posnatal en el que se trató con golimumab a monas cinomolgus preñadas durante el segundo y tercer trimestre y durante la lactancia en dosis de hasta 50 mg/kg dos veces por semana (860 veces y 310 veces más alta que los niveles máximos en sangre en estado estable en humanos para hembras preñadas y recién nacidos, respectivamente) y no reveló ninguna evidencia de daño en las hembras preñadas ni en los recién nacidos. Golimumab estaba presente en el suero neonatal desde el momento del nacimiento y por hasta seis meses después del parto. La exposición a golimumab durante la gestación y durante el período posnatal no causó anomalías en el desarrollo de los lactantes.

Se sabe que los anticuerpos IgG atraviesan la placenta durante el embarazo y se detectaron en el suero de lactantes nacidos de pacientes tratadas con estos anticuerpos. Debido a que SIMPONI es un anticuerpo contra la IgG, los lactantes nacidos de mujeres tratadas con SIMPONI durante el embarazo pueden tener un riesgo mayor 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 Advertencias y precauciones (5.10)].

8.3 Madres en período de lactancia

Se desconoce si SIMPONI se secreta en la leche humana o si se absorbe en forma sistémica después de la ingesta. Debido a que muchos fármacos e inmunoglobulinas se secretan en la leche humana, y debido al potencial de reacciones adversas de SIMPONI en lactantes, se debe tomar la decisión entre suspender la lactancia o el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

En el estudio de desarrollo pre- y posnatal en monas cinomolgus 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 seguridad y efectividad de SIMPONI en pacientes pediátricos menores de 18 años.

8.5 Uso geriátrico

En los ensayos de Fase 3 en AR, APs y EA, 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

SIMPONI (golimumab) es un anticuerpo monoclonal contra la IgG1 κ humana específico para el factor de necrosis tumoral alfa humano (TNF α) que manifiesta diversas glucofomas con masas moleculares de aproximadamente 150 a 151 kilodaltones. SIMPONI 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. SIMPONI se produce mediante una línea celular

biotecnológica cultivada por perfusión continua y se purifica a través de una serie de pasos que incluye medidas para inactivar y eliminar los virus.

El medicamento SIMPONI es una solución estéril del anticuerpo golimumab suministrado en forma de jeringa precargada de dosis única (con protección en la aguja pasiva) o autoinyector precargado de dosis única. La jeringa de vidrio Tipo 1 posee un tapón recubierto. La aguja fija de acero inoxidable (5 bisese, 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.

SIMPONI no contiene conservantes. La solución es de transparente a levemente opalescente, de incolora a amarilla claro y tiene un pH de aproximadamente 5.5. SIMPONI se suministra en dos concentraciones: 50 mg del anticuerpo golimumab en 0.5 ml de solución y 100 mg del anticuerpo golimumab en 1 ml de solución. En la concentración de 50 mg, 0.5 ml de SIMPONI contienen 50 mg de anticuerpo golimumab, 0.44 mg de L-histidina y monohidrato de monoclóhidrato de L-histidina, 20.5 mg de sorbitol, 0.08 mg de polisorbato 80 y agua para inyección. En la concentración de 100 mg, 1 ml de SIMPONI contiene 100 mg de anticuerpo golimumab, 0.87 mg de L-histidina y monohidrato de monoclóhidrato de L-histidina, 41.0 mg de sorbitol, 0.15 mg de polisorbato 80 y agua para inyección.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a las formas bioactivas solubles y transmembrana del TNF α humano. Esta interacción previene la unión del TNF α con sus receptores, inhibiendo así la actividad biológica del TNF α (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 TNF α 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 TNF α 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 citocinas 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 metaloproteínasa 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 AR, APs y EA.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Después de la administración subcutánea de SIMPONI en sujetos sanos y pacientes con AR activa, la mediana de tiempo para alcanzar las concentraciones séricas máximas (T_{máx}) osciló entre 2 y 6 días. Una inyección subcutánea de 50 mg de SIMPONI en sujetos sanos produjo una concentración sérica máxima media (C_{máx}) \pm desviación estándar de 3.2 \pm 1.4 μ g/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 AR activa, el volumen medio de distribución osciló entre 58 y 126 ml/kg. El volumen de distribución de SIMPONI indica que este se distribuye principalmente en el sistema circulatorio con distribución extravascular limitada.

Metabolismo

La vía metabólica exacta de golimumab se desconoce.

Eliminación

Tras una administración IV única sobre el mismo intervalo de dosis de 0.1 a 10.0 mg/kg en pacientes con AR activa, se estimó que la depuración sistémica de SIMPONI era 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 AR activa, APs o EA.

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

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos antigolimumab por lo general tenían concentraciones séricas mínimas en estado estable de SIMPONI más bajas.

Linealidad de la dosis

SIMPONI presentó una farmacocinética (FC) proporcional a la dosis en pacientes con AR 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 AR, APs o EA cada 4 semanas, las concentraciones séricas parecieron alcanzar el estado estable para la Semana 12. Con el uso concomitante de metotrexato (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 AR activa, aproximadamente 0.5 µg/ml en pacientes con APs activa y alrededor de 0.8 µg/ml en pacientes con EA activa. Los pacientes con AR, APs y EA 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 AR, SIMPONI debe usarse con MTX. En los ensayos de APs y EA, 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 SIMPONI 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 APs y EA, no se observaron diferencias significativas en la eficacia clínica entre los subgrupos por cuartil de peso. El ensayo de AR 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 especiales

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 AR, APs y UC. En el ensayo de EA, 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 SIMPONI. Los pacientes de ≥ 65 años tuvieron una depuración aparente de SIMPONI 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 como 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 anti-TNF α de ratón que no mostró alteración de la fertilidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Artritis reumatoide

Se evaluaron la eficacia y seguridad de SIMPONI en 3 ensayos multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego y controlados (Ensayos RA-1, RA-2 y RA-3) en 1542 pacientes de ≥ 18 años de edad con AR 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 a doble ciego hasta la Semana 24. Se permitió que los pacientes continuaran con dosis estables de corticoesteroides en bajas dosis concomitantes (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona por día) y/o antiinflamatorios no esteroides (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, sulfasalazina (SSZ) y/o hidroxilcloroquina (HCQ) concomitantes durante el ensayo. Estaba prohibido el uso de otros FARME, incluidos agentes citotóxicos u otros productos biológicos.

El Ensayo RA-2 evaluó a 444 pacientes que padecían AR 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, incluidos SSZ, HCQ, agentes citotóxicos u otros productos biológicos.

En el Ensayo RA-3, se evaluó a 637 pacientes con AR 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, incluidos 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 AR 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 corticoesteroides de dosis baja, respectivamente, en los 3 ensayos conjuntos de AR.

Respuesta clínica

En los 3 ensayos de AR, 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. En la Tabla 2 se 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 AR activa tratada previamente con una o más dosis de bloqueadores del TNF		Ensayo RA-2 AR activa, a pesar de usar MTX		Ensayo RA-3 AR activa, sin tratamiento previo con MTX	
	Placebo ± FARME ^b	SIMPONI 50 mg ± FARME ^b	MTX de fondo	SIMPONI 50 mg + 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 AR.

^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 14a

	MTX de fondo	SIMPONI 50 mg + 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 %

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

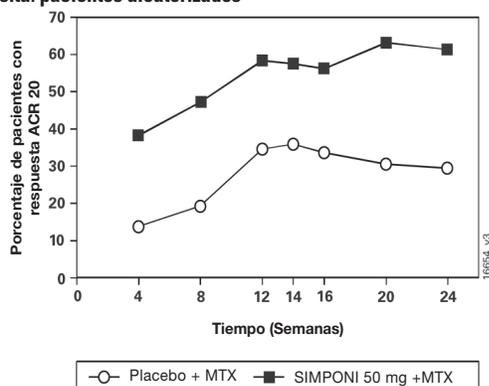
	MTX de fondo	SIMPONI 50 mg + MTX de fondo
Evaluación general de la actividad de la enfermedad por parte del paciente (0-10)		
Valores iniciales	5.3	6.0
Semana 14	15 %	45 %
Evaluación general de la actividad de la enfermedad por parte del médico (0-10)		
Valores iniciales	5.7	6.1
Semana 14	35 %	55 %
Puntuación 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 AR

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, a doble ciego y controlado con placebo en 405 pacientes adultos con APs 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 APs 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, HCO, 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 APs, entre ellos la 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 APs era 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 APs

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 APs. 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 APs. 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.

Tabla 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 %, 16 % y 72 % de los pacientes recibieron dosis estables de MTX (≤ 25 mg/día), corticoesteroides 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 principal de valoración.

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

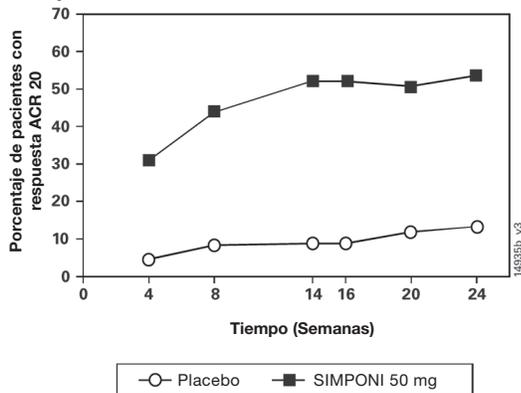
	Placebo ± MTX ^a	SIMPONI 50 mg ± MTX ^a
N ^b	113	146
Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)		
Valores iniciales	10.0	11.0
Semana 14	8 %	60 %
Cantidad de articulaciones doloridas (0-68)		
Valores iniciales	18.0	19.0
Semana 14	0 %	54 %
Evaluación del dolor por parte del paciente (0-10)		
Valores 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 %, 16 % y 78 % de los pacientes recibieron dosis estables de MTX (≤ 25 mg/día), corticoesteroides 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 APs 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 APs

En el Ensayo PsA, el grupo de SIMPONI 50 mg demostró una mejora mayor en comparación con el grupo 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 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, a 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, sulfasalazina (SSZ), hidroxicloroquina (HCQ), corticoesteroides 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 (ASessment in Ankylosing Spondylitis, ASAS) 20 en la Semana 14. Se recolectaron y analizaron los datos de la eficacia controlada con placebo hasta la Semana 24.

En el Ensayo AS, la mediana de duración de la enfermedad EA 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 EA

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 responde ASAS 20		
Semana 14	22 %	59 %
Semana 24	23 %	56 %
ASAS 40		
Semana 14	15 %	45 %
Semana 24	15 %	44 %

^a Durante el estudio, 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 %

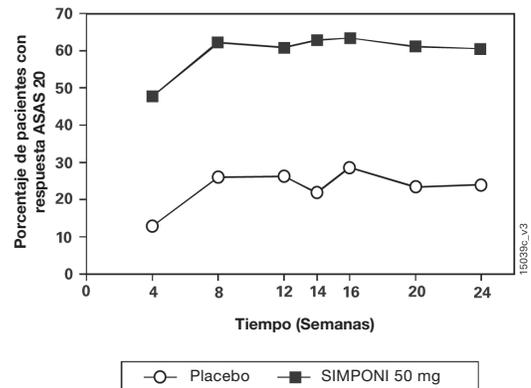
^a Durante el estudio, el uso concomitante de dosis estables de FARME fue el siguiente: MTX (21 %), SSZ (25 %) y HCQ (1 %). Cerca del 16 % y el 89 % de los pacientes recibieron dosis estables de esteroides orales en dosis baja y AINE durante el ensayo, respectivamente.

^b N representa los pacientes aleatorizados.

^c BASFI es la sigla de Índice funcional de Bath para la espondilitis anquilosante.

^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 EA 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 cuatro 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 corticoesteroides (es decir, no podían reducir exitosamente los corticoesteroides sin que regresaran los síntomas de UC) o tuvieron una respuesta inadecuada a o no toleraron como mínimo uno de los siguientes tratamientos: aminosalicilatos orales, corticoesteroides orales, azatioprina o 6-mercaptopurina.

El Ensayo UC-1 se dividió en 2 partes. En la Parte 1 (búsqueda de la posología), los pacientes fueron asignados 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), azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP) o metotrexato (MTX). Se excluyeron las pacientes que recibieron bloqueadores 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 $\geq 30\%$ 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, azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato. 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 $\geq 30\%$ 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 con 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 %) [†]
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

- 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

Cada autoinyector precargado o jeringa precargada de SIMPONI viene en una caja de cartón que bloquea el paso de la luz. SIMPONI está disponible en paquetes de 1 jeringa precargada de dosis única o 1 autoinyector SmartJect precargado de dosis única. Tanto la jeringa precargada como el autoinyector SmartJect son para un único uso y no pueden dividirse.

Autoinyector SmartJect precargado

- Cada autoinyector SmartJect de dosis única de 50 mg contiene una jeringa de vidrio precargada (calibre 27, ½ pulgada) que suministra 50 mg de SIMPONI cada 0.5 ml de solución. El número de NDC para el autoinyector SmartJect precargado de 50 mg es 57894-070-02.
- Cada autoinyector SmartJect de dosis única de 100 mg contiene una jeringa de vidrio precargada (calibre 27, ½ pulgada) que suministra 100 mg de SIMPONI cada 1 ml de solución. El número de NDC para el autoinyector SmartJect precargado de 100 mg es 57894-071-02.

Jeringa precargada

- Cada jeringa de vidrio precargada (calibre 27, ½ pulgada) de dosis única de 50 mg contiene 50 mg de SIMPONI cada 0.5 ml de solución. El número de NDC para la jeringa precargada de 50 mg es 57894-070-01.
- Cada jeringa de vidrio precargada (calibre 27, ½ pulgada) de dosis única de 100 mg contiene 100 mg de SIMPONI cada 1 ml de solución. El número de NDC para la jeringa precargada de 100 mg es 57894-071-01.

Almacenamiento y manipulación

SIMPONI debe refrigerarse entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) y debe estar protegido de la luz. Mantenga el producto en la caja original para protegerlo de la luz hasta el momento del uso. No lo congele. No lo agite. 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.

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 inmune 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

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

Otras afecciones médicas

Recomiende a los pacientes que informen todo signo de afección médica 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 bajo 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 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
N.º de licencia en los EE. UU. 1864
© Janssen Biotech, Inc. 2014

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 inmune. SIMPONI puede disminuir la capacidad del sistema inmune 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 debe realizarle un análisis de TB y hepatitis B antes de comenzar el tratamiento con SIMPONI.
- Su 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, informe a su médico si:

- cree que tiene una infección o tiene síntomas de una infección como:
 - fiebre, sudoración o escalofríos
 - pérdida de peso
 - olores musculares
 - piel caliente, enrojecida o sensible o úlceras en el cuerpo
 - tos
 - diarrea o dolor de estómago
 - dificultad para respirar
 - ardor al orinar u orinar con más frecuencia que lo normal
 - sangre en las flemas
 - cansancio intenso
- está siendo tratado por una infección
- tiene muchas infecciones o infecciones recurrentes
- tiene diabetes, VIH o está inmunodeprimido. Las personas con estas condiciones tienen mayor riesgo de contraer infecciones.
- padece TB o ha estado en contacto cercano con alguien que padece TB
- vive, ha vivido, o ha viajado a ciertas partes del país (como los valles del Río Misisipi y Ohio y el Suroeste) donde hay una mayor posibilidad de sufrir ciertas clases de infecciones fúngicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis, 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, comuníquese con 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 desarrollar 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, artritis 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 hepatoesplénico de células T. Este tipo de cáncer a menudo causa la muerte. La mayoría de estas personas eran adolescentes de sexo masculino u hombres jóvenes. Además, la mayoría de las personas recibió tratamiento para la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa con un bloqueador de la TNF y otro medicamento llamado azatioprina o 6-mercaptopurina (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 visitar a su médico periódicamente para realizar exámenes de piel, sobre todo si tiene antecedentes 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 metotrexato para tratar la artritis reumatoide (AR) moderada a gravemente activa,
- para tratar la artritis psoriásica (APs) solo o con metotrexato,
- para tratar la espondilitis anquilosante (EA),
- 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.

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

SIMPONI puede no ser un medicamento adecuado para usted. Antes de comenzar a usarlo, informe a su médico acerca de todas sus afecciones médicas, incluso si usted:

- tiene una infección (consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre SIMPONI?”).
- 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 tratamiento 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 a la goma o el 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. Usted y su médico deben decidir si recibir SIMPONI o amamantar. No debe hacer ambas cosas sin consultar primero con el médico.

Informe a su médico todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos de venta con receta o de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

En especial, informe a su médico si usted:

- utiliza ORENCIA (abatacept) o KINERET (anakinra). No debe tomar 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).

Consulte a su médico si no está seguro de si su medicamento es uno de los enumerados en la lista anterior.

Mantenga una lista de todos los medicamentos que toma para mostrársela 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, usted deberá capacitarse para preparar e inyectar SIMPONI correctamente. No intente inyectarse SIMPONI hasta que su médico o enfermera 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 condición médica.
- 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 administrar las inyecciones de SIMPONI en el 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 acerca de cuándo debe inyectar SIMPONI, comuníquese con su 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?"

Infección de 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 administrarle SIMPONI. El médico debe solicitar análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento y mientras dura el tratamiento. Diga 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
 - deposiciones 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 experimenta un episodio nuevo o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca mientras recibe SIMPONI, es posible que deba ser tratado en un hospital, y puede llevar a la muerte.

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

Trastornos 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 piernas,
- entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Trastornos del sistema inmune. En raras ocasiones, las personas que utilizan bloqueadores del TNF han presentado síntomas similares a los síntomas del Lupus. Informe al médico si tiene alguno de estos síntomas:

- una erupción cutánea en las mejillas u otras partes del cuerpo,
- sensibilidad al sol,
- dolores articulares o musculares nuevos,
- cansancio intenso,
- dolor de pecho o dificultad para respirar,
- inflamación en los pies, tobillos o piernas.

Trastornos hepáticos. Pueden producirse trastornos hepáticos 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:

- cansancio intenso,
- piel u ojos amarillentos,
- poco apetito o vómitos,
- dolor en la parte derecha del estómago (abdomen).

Trastornos de la sangre. Se han observado bajos recuentos de células sanguíneas con el uso de bloqueadores del TNF, entre ellos SIMPONI. Es posible que el cuerpo no fabrique suficientes células sanguíneas 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 utilizan bloqueadores del TNF, entre ellos 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 de pecho.

Los efectos secundarios comunes con SIMPONI incluyen los siguientes:

- 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 efectos secundarios de SIMPONI. Informe al médico sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca. Llame al médico para pedir asesoramiento sobre los efectos secundarios. Podrá informar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar SIMPONI?

- Refrigere SIMPONI a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (2 °C y 8 °C).
- No lo congele.
- Consérvelo en la caja para protegerlo de la luz cuando no lo utiliza.
- No lo agite.

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

Información general acerca de SIMPONI

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

En esta Guía del medicamento se resume la información más importante sobre SIMPONI. Si desea 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.simponi.com o llame al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736).

¿Cuáles son los ingredientes de SIMPONI?

Componente activo: golimumab.

Ingredientes inactivos: L-histidina, monohidrato de monoclóhidrato de L-histidina, sorbitol, polisorbato 80 y agua para inyección. SIMPONI no contiene conservantes.

Fabricado por: Janssen Biotech, Inc. Horsham, PA 19044 N.º de licencia en los EE. UU: 1864© Janssen Biotech, Inc. 2013

Instrucciones de uso

SIMPONI® (SIM-po-nee) (golimumab)

Autoinyector SmartJect®



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 enfermera le hayan mostrado la forma correcta de aplicar las inyecciones.

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



Almacene en el refrigerador de **36 °F a 46 °F (2 °C a 8 °C)**

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

No agite SmartJect en ningún momento.



¿Necesita ayuda?

Comuníquese con su médico 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).

Resumen de su SmartJect



Tapa

No quite la tapa hasta que esté listo para aplicar la inyección (consulte el Paso 2).

Sello de seguridad

(en el lateral de la tapa)

Manguito de seguridad verde

Cubierta transparente

Aguja delgada oculta

Visor

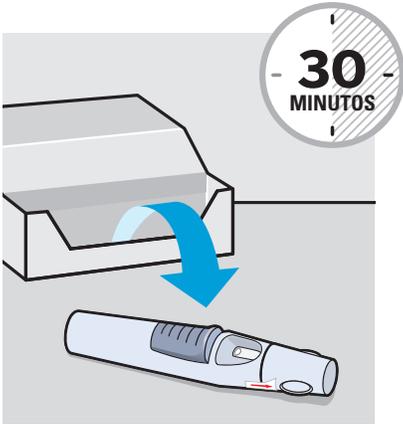
Parte levantada del botón

Presione aquí **solo** cuando SmartJect esté presionado **firmente** sobre la piel y usted esté preparado para aplicar la inyección (consulte el Paso 2).

Fecha de vencimiento

(en la parte posterior)

1. Preparación para la inyección



Saque SmartJect

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

SmartJect debe reposar a temperatura ambiente durante **30 minutos** para asegurar una inyección adecuada.

No lo caliente de ninguna otra forma.

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 aplique la inyección si el sello está roto.

Reúna los suministros

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

- **1 compresa humedecida con alcohol**
- **1 bolita de algodón o gasa**
- **1 contenedor de objetos punzantes** (consulte el Paso 3)



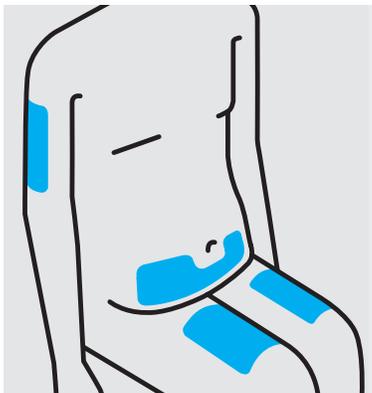
Examine el líquido en SmartJect

Después de 30 minutos, examine el líquido en el visor. Este debe ser transparente o ligeramente amarillento, y puede contener diminutas partículas blancas o transparentes.

También es normal observar una pequeña burbuja de aire.

No aplique la inyección si el líquido es turbio o está decolorado, o si tiene partículas grandes.

1. Preparación para la inyección (continuación)



Elija el lugar de la inyección

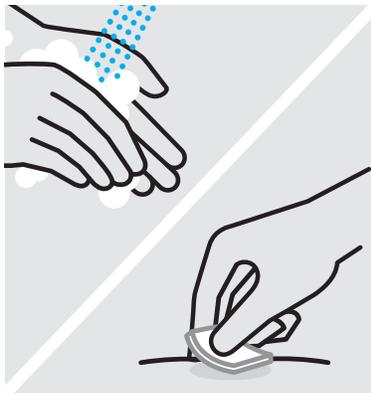
Seleccione entre las siguientes áreas para aplicar la inyección:

1. **La parte frontal de los muslos** (recomendada)
2. La parte inferior del abdomen (**no** aplique en el área de 2 pulgadas [5 cm] alrededor del ombligo)
3. La zona posterior de la parte superior de los brazos (si es el cuidador el que aplicará la inyección)

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

No inyecte en la piel que esté sensible, con hematomas, enrojecida, escamada o dura.

No aplique la inyección en áreas con cicatrices o estrías.



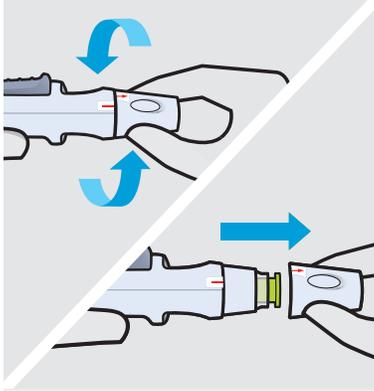
Limpie el lugar de la inyección

Lávese bien las manos con jabón y agua tibia.

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

No toque, ventile ni sople el lugar de la inyección después de limpiarlo.

2. Inyecte 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 en el plazo de 5 minutos desde la extracción de 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.

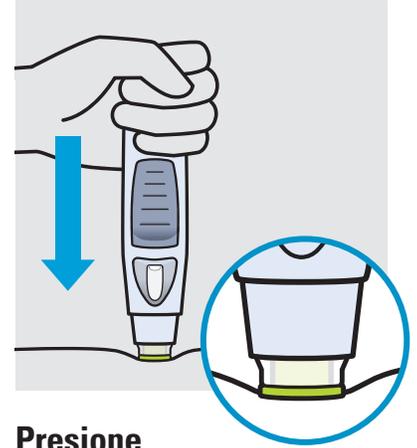


Ubique la jeringa

Sostenga SmartJect de manera cómoda y colóquelo sobre la piel, tal como se muestra.

Asegúrese de que el manguito de seguridad verde esté plano sobre la piel y que el lugar de la inyección esté lo más plano posible.

No toque ni presione el botón mientras está colocando el SmartJect sobre la piel.



Presione firmemente

Presione SmartJect **firmente** sobre la piel para que el manguito de seguridad verde se deslice en la cubierta transparente.

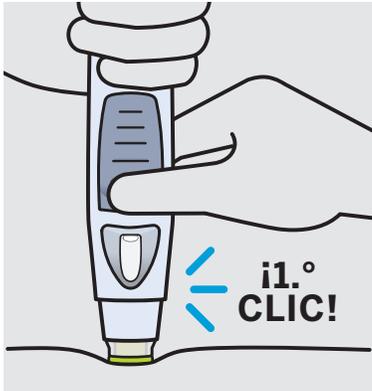
No toque ni presione el botón mientras está presionando SmartJect sobre la piel.



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

No podrá presionar el botón para comenzar a aplicar la inyección hasta que presione SmartJect con la firmeza suficiente sobre la piel para que el manguito se deslice en la cubierta transparente.

2. Inyecte SIMPONI con SmartJect (continuación)



Presione este botón y espere

Siga manteniendo SmartJect firmemente sobre la piel. Use la otra mano para presionar la **parte levantada del botón** para comenzar la aplicación de la inyección.

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

¡No levante SmartJect todavía! Esto puede causar la pérdida del medicamento.

Después de haber presionado el botón 1 vez, no debe mantener el botón presionado.

Espere el 2.º "clic", lo que significa que su inyección está completa.

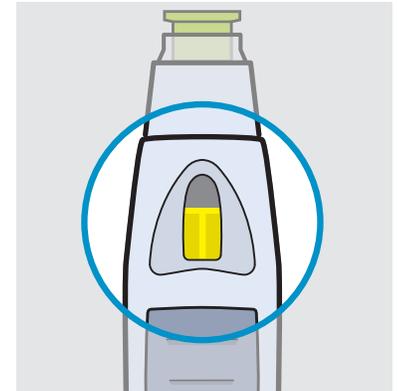


Escuche el 2.º "clic".

Siga manteniendo SmartJect firmemente sobre la piel hasta que escuche el **2.º "clic"** (3 a 15 segundos).

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

Si tiene problemas para escuchar los "clics", cuente hasta 15 después de haber presionado el botón, luego levante 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 administre una segunda dosis sin hablar con su médico.

3. Luego de aplicar la inyección



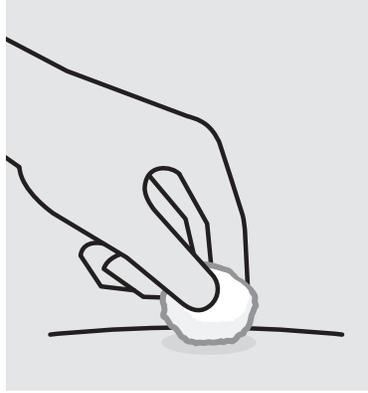
Elimine su SmartJect

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

No arroje (no deseche) las agujas sueltas y las jeringas en la basura del hogar.

No recicle el contenedor de objetos punzantes usado.

Para obtener más información, consulte "Consejos útiles".



Controle el lugar 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 lugar de la inyección.

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

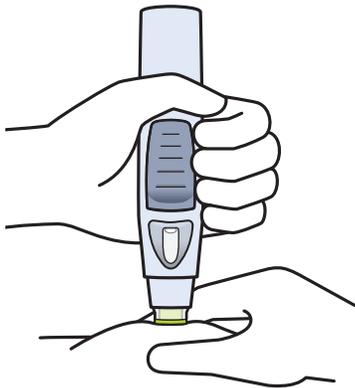
Consejos útiles

Si tiene dificultades para aplicar la inyección:

- ✓ Asegúrese de que quitó la tapa.
- ✓ Asegúrese de que SmartJect esté presionado **firmemente** sobre la piel.
- ✓ Asegúrese de presionar la **parte levantada del botón**.
- ✓ Intente presionar el botón con un poco más de fuerza.
- ✓ Pruebe aplicar la inyección en otro lugar.

Si se está pellizcando la piel para aplicar la inyección:

Use **1 mano** para colocar SmartJect sobre la piel y presionar el botón.



Información adicional sobre la eliminación:

Si no posee un contenedor de objetos punzantes que tenga autorización de la FDA, puede usar un contenedor doméstico que cumpla con los siguientes requisitos:

- que esté hecho de plástico de alta resistencia
- que pueda cerrarse con una tapa hermética y resistente a los pinchazos, sin posibilidad de que los objetos punzantes salgan
- que quede en posición vertical y estable durante su uso
- que sea resistente a las fugas
- que esté etiquetado como corresponde para advertir acerca de los desechos peligrosos que hay dentro del contenedor

Cuando su contenedor de objetos punzantes esté casi lleno, deberá seguir las pautas de su comunidad con respecto a la forma correcta de eliminar su contenedor de objetos punzantes. Es posible que existan leyes locales o estatales sobre cómo desechar las agujas y jeringas usadas.

Para obtener más información acerca de la eliminación segura de objetos punzantes, y para obtener información específica sobre la eliminación de objetos punzantes en el estado en el que vive, visite el sitio web de la FDA en: www.fda.gov/safesharpsdisposal

Estas Instrucciones de uso fueron aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos.

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

Aprobado: Septiembre de 2015

INSTRUCCIONES DE USO PARA EL PACIENTE

SIMPONI® (SIM-po-nee) (golimumab) Jeringa precargada

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 enfermera le haya mostrado la forma correcta de aplicar las inyecciones.

Es importante leer, comprender y seguir estas instrucciones para poder inyectarse SIMPONI correctamente. Llame al médico si usted o su cuidador tienen dudas acerca de la forma correcta de inyectar SIMPONI.

Información importante acerca de la jeringa precargada:

- Siempre sostenga la jeringa precargada por el cuerpo (vea la Figura B).

No debe:

- tirar hacia atrás el émbolo en ningún momento.
- agitar la jeringa precargada de SIMPONI, esto puede dañar el medicamento,
- quitar la tapa de la aguja de la jeringa precargada hasta llegar a ese paso.
- tocar las pestañas de activación del protector de la aguja para evitar cubrir la aguja con el protector demasiado pronto (vea la Figura B).
- usar SIMPONI si ha estado congelado o si no se ha almacenado en el refrigerador. Consulte la sección “¿Cómo debo almacenar SIMPONI?” en la Guía del medicamento.
- utilizar la jeringa precargada de SIMPONI si parece dañada.

Paso 1: Reúna e inspeccione los suministros para la inyección

Para una inyección de SIMPONI necesitará los siguientes suministros. Mire la Figura A.

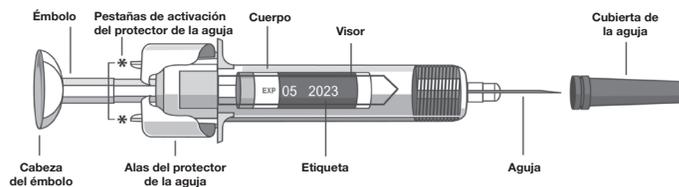
- 1 compresa humedecida con alcohol
- 1 bolita de algodón o gasa
- 1 jeringa precargada con SIMPONI del refrigerador [almacenado a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (2 °C y 8 °C)]
- 1 contenedor de objetos punzantes para desechar la jeringa precargada usada. Consulte “5.1 Eliminación de la jeringa precargada” al final de estas instrucciones.

Figura A



En la figura a continuación se muestra cómo es la jeringa precargada. Mire la Figura B.

Figura B



Paso 2: Prepárese para usar la jeringa precargada

2.1 Verifique la fecha de vencimiento

- Busque la fecha de vencimiento impresa en el panel posterior de la caja de SIMPONI, a la izquierda del logo.
- **Si la fecha de vencimiento ya pasó, no utilice la jeringa precargada. Llame a su médico o farmacéutico o al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) para solicitar ayuda.**



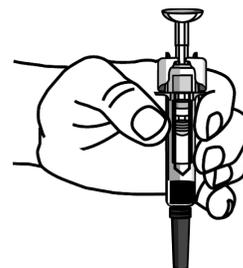
2.2 Espere 30 minutos

- Para asegurar una inyección adecuada, deje reposar la jeringa a temperatura ambiente fuera de la caja durante 30 minutos y fuera del alcance de los niños.
- **No** caliente la jeringa precargada de ninguna otra forma (p. ej., **no** la caliente en el microondas ni en agua caliente).
- **No** quite la tapa de la aguja de la jeringa precargada mientras deja que alcance la temperatura ambiente.

2.3 Examine el líquido de la jeringa precargada

- Sostenga la jeringa precargada de SIMPONI por el cuerpo con la aguja tapada apuntando hacia abajo. Mire la Figura C.

Figura C



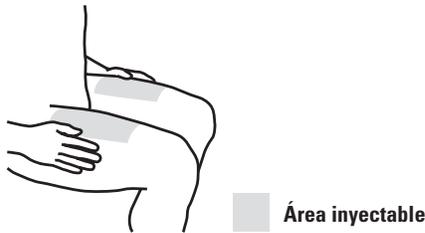
- Observe el líquido a través del visor de la jeringa precargada. Mire la Figura C. Asegúrese de que el líquido de la jeringa precargada sea transparente y de incoloro a amarillo claro. Es posible que vea una pequeña cantidad de diminutas partículas blancas o transparentes. **No** inyecte el líquido si es turbio o está decolorado o si tiene partículas grandes.
- También es posible que observe burbujas de aire. Eso es normal.

Paso 3: Elija y prepare el lugar de la inyección

3.1 Elija el lugar de la inyección

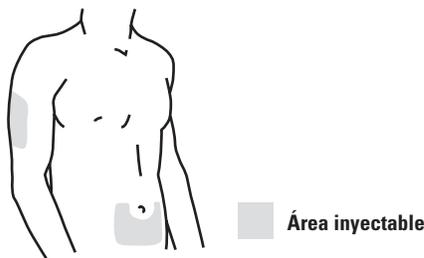
- El lugar recomendado para colocar la inyección es la parte frontal de los muslos. Mire la Figura D.

Figura D



- También puede hacer la aplicación en la parte inferior del abdomen, debajo del ombligo, excepto en el área de dos pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo. Mire la Figura E.
- Si la inyección se la aplica un cuidador, puede hacerlo en la zona externa de la parte superior del brazo. Mire la Figura E.
- Si se necesita más de una inyección para una dosis de SIMPONI, cada inyección debe aplicarse en diferentes partes del cuerpo.

Figura E



- **No** inyecte en zonas donde la piel está dolorida, con hematomas, enrojecida, escamada o dura. Evite las zonas con cicatrices y estrías.

3.2 Prepare el lugar de la inyección

- Lávese bien las manos con jabón y agua tibia.
- Limpie el lugar de la inyección con una compresa humedecida con alcohol.
- **No** toque esta zona nuevamente antes de aplicar la inyección. Deje que la piel se seque antes de inyectar.
- **No** sople ni agite el aire sobre la zona limpia.

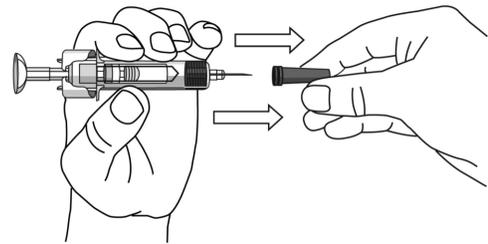
Paso 4: Inyecte SIMPONI con la jeringa precargada.

4.1 Quite la tapa de la aguja

- **No** quite la tapa de la aguja hasta estar listo para inyectar SIMPONI. Aplique la inyección dentro de los 5 minutos posteriores de quitar la tapa.
- **No** toque el émbolo mientras quita la tapa de la aguja.

- Cuando esté listo para colocar la inyección, sostenga el cuerpo de la jeringa precargada con una mano y quite la tapa de la aguja en forma recta. Mire la Figura F.

Figura F



- Tire la tapa de la aguja en la basura.
- Es posible que vea una burbuja de aire en la jeringa precargada. Eso es normal.
- También puede que vea una gota de líquido en la punta de la aguja. Eso es normal.
- **No** toque la aguja ni deje que esta toque ninguna superficie.
- **No** utilice la jeringa precargada si se cae cuando no tiene la tapa de la aguja puesta.

4.2 Posicione la jeringa precargada e inyecte SIMPONI

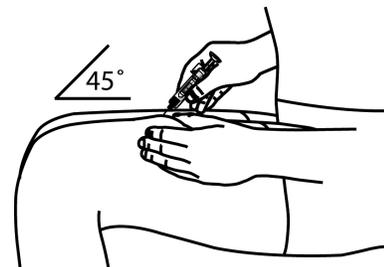
- Sostenga el cuerpo de la jeringa precargada en una mano entre el pulgar y el índice. Mire la Figura G.

Figura G



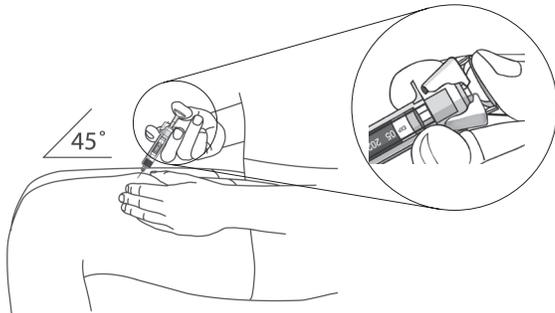
- **No** tire hacia atrás el émbolo en ningún momento.
- Utilice la otra mano para pellizcar suavemente la zona de la piel que acaba de limpiar. Sostenga con firmeza.
- Realice un movimiento rápido como si arrojara un dardo para insertar la aguja en la piel pellizcada en un **ángulo de 45°**. Mire la Figura H.

Figura H



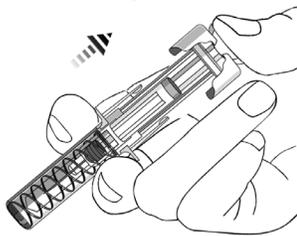
- Inyecte todo el medicamento utilizando el pulgar para presionar el émbolo hasta que la punta del émbolo quede completamente entre las alas del protector de la aguja. Mire la Figura I.

Figura I



- Cuando el émbolo haya llegado al tope, siga presionando la punta del émbolo. Extraiga la aguja de la piel y suelte la piel.
- Quite lentamente el pulgar de la punta del émbolo. Esto hará que la jeringa vacía suba hasta que la aguja entera esté cubierta por el protector de la aguja. Mire la Figura J.

Figura J



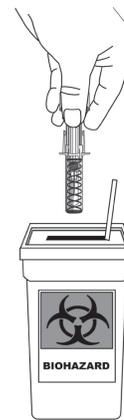
Paso 5: Después de colocar la inyección

5.1 Eliminación de la jeringa precargada usada

- Coloque su jeringa precargada usada en un contenedor de objetos punzantes que tenga autorización de la FDA inmediatamente después de su uso. **No arroje (se deshaga) de la jeringa precargada en la basura del hogar. Vea la Figura K.**
- Si no tiene un contenedor de objetos punzantes que tenga autorización de la FDA, puede usar un contenedor doméstico que cumpla con los siguientes requisitos:
 - o esté hecho de plástico de alta resistencia,
 - o pueda cerrarse con una tapa hermética y resistente a los pinchazos, sin posibilidad de que los objetos punzantes salgan,
 - o quede en posición vertical y estable durante su uso,
 - o sea resistente a las fugas, y
 - o esté etiquetado como corresponde para advertir acerca de los desechos peligrosos que hay dentro del contenedor.

- Cuando su contenedor de objetos punzantes esté casi lleno, deberá seguir las pautas de su comunidad con respecto a la forma correcta de eliminar su contenedor de objetos punzantes. Es posible que existan leyes locales o estatales sobre cómo desechar las agujas y jeringas usadas. Para obtener más información acerca de la eliminación segura de objetos punzantes, y para obtener información específica sobre la eliminación de objetos punzantes en el estado en el que vive, visite el sitio web de la FDA en: <http://www.fda.gov/safesharpsdisposal>.
- No elimine su contenedor de objetos punzantes usados en la basura del hogar a menos que las pautas de su comunidad lo permitan. No recicle el contenedor de objetos punzantes usados.

Figura K



5.2 Utilice una bolita de algodón o gasa

- Puede haber una cantidad pequeña de sangre o líquido en el lugar donde se aplicó la inyección, esto es normal.
- Puede presionar con una bolita de algodón o gasa en el lugar de la inyección durante 10 segundos. **No** frote el lugar de la inyección.
- Puede cubrir el lugar de la inyección con una venda adhesiva pequeña si es necesario.

Estas Instrucciones de uso fueron aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos.

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

Revisado: 05/2013

046642-160203

Certification

For regulatory purposes, ForeignExchange Translations certifies that services on project number **32807** for 042496-151027 (English) **046642-160203 SIMPONI CHF Autoimmunity 2-Column PI – Spanish Translation** were performed in a professional manner, using qualified individuals and in accordance with generally recognized commercial practices and standards.

ForeignExchange certifies final translations delivered to **Janssen Pharmaceuticals, Inc.** to be substantially true and accurate to the source-language original received from **Janssen Pharmaceuticals, Inc.**, both with regard to content and format.

ForeignExchange certifies that the final translation and secondary validation were performed by separate and independent linguists.

Upon notification by **Janssen Pharmaceuticals, Inc.** within ninety (90) days from delivery of final translations, ForeignExchange will, at its sole cost, correct any substantive errors, which are reported to ForeignExchange and provide **Janssen Pharmaceuticals, Inc.** with a corrected deliverable.

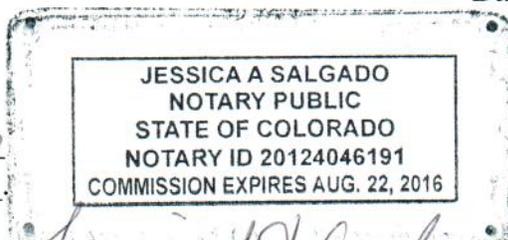


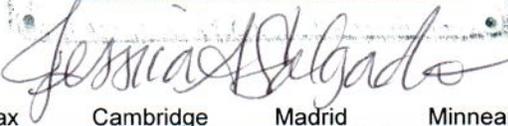
ForeignExchange Signature

March 25, 2016

Date issued

Acknowledged before me this
25th of March, 2016
by Emily Martens
County of Broomfield.





Boston Denver Halifax Cambridge Madrid Minneapolis Providence

1001 Watertown St. 3rd Floor
Newton, MA 02465
T: 617.559.9760 F: 617.559.9764

530 Compton St.
Broomfield, CO 80020
T: 303.926.7177 F: 303.926.7123

Certification

For regulatory purposes, ForeignExchange Translations certifies that services on project number **32807** for 042496-151027 (English) **046642-160203 SIMPONI CHF Autoimmunity 2-Column PI – Spanish Translation** were performed in a professional manner, using qualified individuals and in accordance with generally recognized commercial practices and standards.

ForeignExchange certifies final translation delivered to **Janssen Pharmaceuticals Inc.** was secondary validated to accurately reflect the source-language original received from **Janssen Pharmaceuticals Inc.**, with regard to content.

ForeignExchange certifies that the final translation and secondary validation were performed by separate and independent linguists.

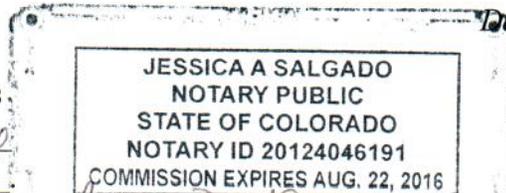
Upon notification by **Janssen Pharmaceuticals Inc.** within ninety (90) days from delivery of final translations, ForeignExchange will, at its sole cost, correct any substantive errors, which are reported to ForeignExchange and provide **Janssen Pharmaceuticals Inc.** with a corrected deliverable.

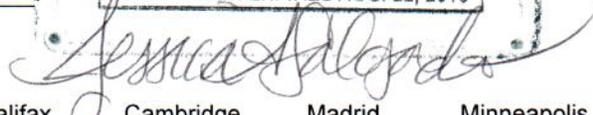


ForeignExchange Signature

March 25, 2016
Date issued

Acknowledged before me this
25th of March, 2016
by Emily Markens
County of Broomfield.





Boston Denver Halifax Cambridge Madrid Minneapolis Providence

1001 Watertown St. 3rd Floor
Newton, MA 02465
T: 617.559.9760 F: 617.559.9764

530 Compton St.
Broomfield, CO 80020
T: 303.926.7177 F: 303.926.7123