CM Comité de Medicamentos

Anticuerpo monoclonal IgG1κ humano producido en una línea celular de hibridoma murino mediante tecnología de DNA recombinante capaz de unirse al TNF libre o unido a membrana.

USO CLÍNICO

- Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) en combinación con metrotexato (MTX) en niños a partir de 2 años que no han respondido de forma adecuada al tratamiento previo con MTX (**A**).
- Colitis ulcerosa pediátrica de moderada a grave en pacientes con edad comprendida entre 2-17 años que sean refractarios, corticodependientes, intolerantes o presenten contraindicaciones al tratamiento convencional (**E:** *off-label*).
- Enfermedad de Crohn moderada a severa con respuesta inadecuada a tratamiento convencional. Ha sido probado en series de pacientes adultos con respuesta aceptable, aunque en edad pediátrica la respuesta fue inferior a la esperada (**E:** *off-label*).
- Uveítis. El empleo de golimumab en distintos tipos de uveítis (anterior, intermedia, panuveítis) ha sido publicado en pequeñas series de pacientes con uveítis asociada a AIJ, espondiloartropatías, Behçet, Vogt-Koyanagi-Harada, vasculitis retiniana, sarcoidosis o artritis psoriásica con resultados óptimos, por lo que podría considerarse como opción en pacientes refractarios a la terapia convencional. A pesar de que ha sido empleada en pacientes adultos con AIJ, es anecdótico su empleo en pacientes con edad inferior a 16 años (**E:** *off-label*).
- Psoriasis: En el ensayo clínico que se llevó a cabo para el estudio de golimumab en pacientes con artritis psoriásica de moderada a severa, se objetivó además una mejoría de las lesiones cutáneas, aunque por el momento no ha recibido aprobado para esta indicación. Posteriormente se han publicado distintos casos (todos pacientes adultos) de psoriasis con diferentes grados de afectación que han presentado mejoría, aunque en ocasiones han precisado aumento de dosis. No obstante, durante el empleo de golimumab, al igual que ha sucedido con otros anti TNF, también se ha descrito el inicio paradójico de lesiones psoriasiformes (**E:** *off-label*).
- Otros: De manera anecdótica, se han reportado casos aislados de pacientes adultos con enfermedad de Takayasu, Behçet y déficit de ADA 2 tratados de manera exitosa con golimumab (**E:** *off-label*).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp):

- 30 mg/m^2 de golimumab por vía subcutánea (máximo 50 mg) cada 4 semanas.

Dosis de golimumab en mililitros (ml) por altura y peso de los pacientes con AIJp

Altura (cm)/peso (kg)	10-12	13-17	18-22	23-27	28-32	33-37	38-39
70-<75	0,15	0,15	0,2				
75-<85	0,15	0,15	0,2	0,2			
85-<95	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	
95-<105	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3
105-<115	0,15	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,3
115-<125	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,35
125-<135		0,2	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
135-<145		0,25	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
145-<155			0,25	0,3	0,35	0,35	0,4
155-<165			0,3	0,3	0,35	0,35	0,4
165-<175				0,35	0,35	0,4	0,4
175-<180					0,35	0,4	0,4

Colitis ulcerosa pediátrica:

Según el estudio PURSUIT-PEDS-PK:

- <45 kg: 90 mg/m^2 (máximo 200 mg) en la semana 0, 45 mg/m^2 (máximo 100 mg) en la semana 2. Mantenimiento 45 mg/m^2 (máximo 100 mg) cada 4 semanas. Los niños <45 kg tienden a tener exposiciones relativamente más bajas, por lo que, para lograr exposiciones comparables a las observadas en adultos, podría ser necesaria una dosis de inducción de 120 mg/m^2 en la semana 0 y 60 mg/m^2 en la semana 2 en este grupo de pacientes.
- >45 kg: 200 mg en semana 0 y 100 mg en semana 2. Mantenimiento con 100 mg cada 4 semanas.

Uveitis:

50 mg cada 4 semanas en pacientes adultos, 30 mg/m^2 (máximo 50 mg) cada 4 semanas en niños.

Administración:

Vía subcutánea. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse el golimumab y tras un entrenamiento adecuado en la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes se pueden autoinyectar si su médico lo considera adecuado. Si son necesarias varias inyecciones, las inyecciones se deben administrar en diferentes zonas del cuerpo.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Tuberculosis (TB) activa u otras infecciones graves como sepsis, e infecciones oportunistas.
- Insuficiencia cardiaca moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA).

PRECAUCIONES

Infecciones:

Antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar un cribaje para la detección de posibles infecciones activa e inactiva, incluyendo la tuberculosis, así como las infecciones fúngicas en aquellos pacientes provenientes de áreas endémicas.

Dado que la eliminación de golimumab puede llevar hasta 5 meses, se debe continuar el control a lo largo de este periodo.

Si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis se debe suspender el tratamiento con golimumab hasta que la infección esté controlada.

Se debe tener precaución cuando se considere la utilización de golimumab en pacientes con infección crónica o antecedentes de infección recurrente.

Tuberculosis:

Se han notificado casos de tuberculosis en pacientes que recibieron golimumab. Se ha observado que en la mayoría de estos casos la tuberculosis fue extrapulmonar, y se presentó como enfermedad local o diseminada. En caso de tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con golimumab.

Si se sospecha de tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis.

Se debe considerar el tratamiento frente a tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con golimumab en pacientes que presenten varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis y una prueba negativa para tuberculosis latente, así como en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento.

Se han producido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con golimumab durante y después del tratamiento de tuberculosis latente.

Los pacientes que reciben golimumab se deben controlar de cerca para detectar signos y/o síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula), incluidos pacientes con prueba negativa para tuberculosis latente, pacientes que están en tratamiento de tuberculosis latente, o pacientes que fueron tratados previamente de infección tuberculosa.

Reactivación del virus de hepatitis B: Se ha producido reactivación de hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista del TNF incluido golimumab, y que son portadores crónicos de este virus. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta

con un médico con experiencia en el tratamiento de hepatitis B.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos:

No se puede excluir el riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente antagonista del TNF. Se debe tener precaución cuando se considere el tratamiento con antagonistas del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia.

Neoplasias pediátricas:

Durante la poscomercialización se han notificado neoplasias, siendo la más frecuente los linfomas, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión.

Linfoma y leucemia:

Durante los ensayos clínicos, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con golimumab fue superior a la esperada en la población general. Se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con golimumab. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide (con enfermedad inflamatoria de larga duración y de alta actividad), lo que complica la estimación del riesgo.

Linfoma hepatoesplénico de células T:

Durante la poscomercialización se han notificado en raras ocasiones casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente provoca la muerte. La mayoría de los casos han ocurrido en varones adolescentes y adultos jóvenes, mientras casi todos ellos recibían tratamiento concomitante con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) para la enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con golimumab se debe considerar cuidadosamente.

Displasia/carcinoma de colon:

Se desconoce si el tratamiento con golimumab, que además se administra en pacientes con colitis ulcerosa que presentan ya de por sí un riesgo elevado, influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Cánceres de piel:

Melanoma y carcinoma de células de Merkel.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC):

Se han comunicado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y de nueva aparición de ICC.

Trastornos neurológicos:

El uso de antagonistas del TNF, incluido golimumab, ha sido asociado con la nueva aparición de casos o exacerbación de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes periféricas. En pacientes con enfermedades desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con anti-TNF antes del inicio del tratamiento con golimumab.

Cirugía:

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con golimumab en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, es limitada.

Inmunosupresión:

Existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluido el golimumab, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias.

Procesos autoinmunes:

Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con golimumab y es positivo para anticuerpos anti-DNA de doble cadena, se debe interrumpir el tratamiento con golimumab.

Reacciones hematológicas:

Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido golimumab.

Administración concomitante de antagonistas del TNF y anakinra o abatacept:

En la administración concomitante de antagonistas del TNF con anakinra o abatacept se observaron infecciones graves, sin beneficio clínico añadido. No se recomienda la administración conjunta de golimumab con estos fármacos.

Administración concomitante con otros tratamientos biológicos:

No hay información suficiente relativa al uso concomitante de golimumab con otros tratamientos biológicos. Sin embargo, no se recomienda el uso concomitante de golimumab con otros medicamentos biológicos.

Vacunas/agentes infecciosos terapéuticos:

Los pacientes tratados con golimumab pueden recibir simultáneamente vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos.

Reacciones alérgicas:

En la experiencia poscomercialización, se han observado reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (que incluye reacción anafiláctica) tras la administración de golimumab. Algunas de estas reacciones se produjeron tras la primera administración de golimumab.

Sensibilidad al látex:

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

Insuficiencia renal y hepática:

No se han llevado a cabo ensayos específicos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Golimumab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

EFECTOS SECUNDARIOS

- Infecciones: La reacción adversa más frecuente notificada en el periodo controlado de los ensayos fue la infección del tracto respiratorio superior. Las reacciones adversas (RA) más graves que se han notificado con golimumab son infecciones graves (como sepsis, neumonía, tuberculosis, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas, reactivación del virus de la hepatitis B).
- Reacciones alérgicas: broncoespasmo, urticaria, hipersensibilidad sistémica grave (que incluye reacción anafiláctica).
- Autoinmunidad: procesos autoinmunes (síndrome tipo lupus), vasculitis.
- Alteraciones hematológicas: citopenias, linfoma y leucemia.
- Reacción en la zona de inyección: como eritema, urticaria, induración, dolor, hematomas, prurito, irritación y parestesia en la zona de inyección. La presencia de anticuerpos antigolimumab puede incrementar el riesgo de reacciones en la zona de inyección. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección son leves o moderadas y no suelen requerir que la interrupción del tratamiento.
- Otros: trastornos desmielinizantes, insuficiencia cardiaca congestiva, depresión, insomnio, mareo, cefalea, parestesias, hipertensión, asma, dispepsia, dolor abdominal, estomatitis, náuseas, elevación de transaminasas, dermatitis, alopecia, erupción, malestar torácico.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han realizado estudios de interacciones. No se recomienda la administración conjunta de golimumab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que golimumab, incluidas anakinra y abatacept.

Las vacunas de microorganismos vivos no se deben administrar de manera simultánea con golimumab.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: sorbitol (E-420), histidina, hidrocloruro de histidina monohidrato, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

Estabilidad: este medicamento no debe mezclarse con otros.

Conservación: nevera (2-8 °C). No congelar. Conservar la pluma precargada o la jeringa precargada

en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

El golimumab se puede conservar a temperaturas de hasta un máximo de 25 °C durante un único periodo de hasta 30 días, pero sin sobrepasar la fecha de caducidad inicial impresa en la caja. La nueva fecha de caducidad se debe escribir en la caja (hasta 30 días a partir de la fecha en la que se saca de la nevera).

Una vez que golimumab ha sido conservado a temperatura ambiente, no se debe devolver a la nevera.

Tras sacar la pluma o la jeringa precargadas de la nevera se deben esperar 30 minutos para que esta alcance temperatura ambiente, antes de inyectarlo. No agitar.

La solución es entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a amarillo claro y puede contener algunas partículas de proteína pequeñas translúcidas o blancas. Este aspecto es habitual en soluciones que contienen proteína. Golimumab no se debe utilizar si la solución cambia de color, está turbia o contiene partículas extrañas visibles.

Presentaciones comerciales:

Las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima, y en https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum en el enlace “Presentaciones” correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica Simponi 100 mg solución inyectable en pluma precargada [Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 24/06/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109546005/FT_109546005.html
- Barthel C, Biedermann L, Frei P, *et al*. Induction or exacerbation of psoriasis in patients with Crohn's disease under treatment with anti-TNF antibodies. Digestion. 2014;89(3):209-15
- Borrás-Blasco J, Casterá DE, Cortes X, *et al*. Effectiveness of infliximab, adalimumab and golimumab for non-infectious refractory uveitis in adults. Int J Clin Pharmacol Ther. 2015 May;53(5):377-90.
- Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, *et al.* Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. Ann Rheum Dis. 2018 Jan;77(1):21-29.
- Campochiaro C, Tomelleri A, Sartorelli S, *et al*. Drug retention and discontinuation reasons between seven biologics in patients with Takayasu arteritis. Semin Arthritis Rheum. 2020 Jan 25. pii: S0049-0172(20)30005-6.
- Cordero-Coma M, Calvo-Río V, Adán A, *et al.* Golimumab as rescue therapy for refractory immune-mediated uveitis: a three-center experience. Mediators Inflamm. 2014;2014:717598.
- Cordero-Coma M, Salom D, Díaz-Llopis M, *et al*. Golimumab for uveitis. Ophthalmology. 2011;118(9):1892. e3–e4.
- de Vries AC, Bogaards NA, Hooft L, *et al*. Interventions for nail psoriasis. Cochrane Database

Syst Rev. 2013 Jan 31;(1):CD007633.
- Faez S, Lobo AM, Sobrin L, *et al*. Treatment of seronegative spondyloarthropathyAssociated uveitis with golimumab: retrospective case series. Clin Exp Ophthalmol. 2014 May-Jun;42(4):392-5.
- Gómez-Gómez A, Loza E, Rosario MP, Espinosa G, *et al*. Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with anterior uveitis: A systematic literature review. Medicine (Baltimore). 2017 Oct;96(42):e8045.
- Greener T, Boland K, Steinhart AH, *et al*. The Unfinished Symphony: Golimumab Therapy for Anti-Tumour Necrosis Factor Refractory Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2018 Mar 28;12(4):458-464.
- Hawkins MJ, Dick AD, Lee RJ, *et al*. Managing juvenile idiopathic arthritis-associated uveítis. Surv Ophthalmol. 2016 Mar-Apr;61(2):197-210.
- Hyams JS, Chan D, Adedokun OJ, Padgett L, Turner D, Griffiths A, *et al.* Subcutaneous Golimumab in Pediatric Ulcerative Colitis: Pharmacokinetics and Clinical Benefit. Inflamm Bowel Dis. 2017 Dec;23(12):2227-2237.
- Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, *et al.* Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). Ann Rheum Dis. 2014 Sep;73(9):1689-94.
- Kerdel FA, Strober BE. Tumor necrosis factor inhibitors in psoriasis: an update. Semin Cutan Med Surg. 2014 Mar;33(2 Suppl 2):S31-6.
- Lee WK, Kim GW, Hyun-Ho Cho*, et al.* Erythrodermic Psoriasis Treated with Golimumab: A 461 Case Report. Ann Dermatol 2015;27(4):446-449.
- Madigan LM, Kaffenberger BH, Wong HK. Bullae and psoriasiform hyperkeratosis after treatment with golimumab. J Am Acad Dermatol. 2013 Jun;68(6):e195-6.
- Mateo S, García-Martínez FJ, Sánchez-Aguilar D, *et al*. Psoriasiform exfoliative erythroderma induced by golimumab. Clin Exp Dermatol. 2014 Oct;39(7):813-5.
- Merras-Salmio L, Kolho KL. Golimumab Therapy in Six Patients With Severe Pediatric Onset Crohn Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016 Sep;63(3):344-7.
- Mesquida M, Victoria Hernández M, Llorenç V, *et al*. Behçet disease-associated uveitis successfully treated with golimumab. Ocul Immunol Inflamm. 2013 Apr;21(2):160-2.
- Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I*, et al.* Long-term treatment with golimumab for severe uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2014 Apr;22(2):90-5.
- Mozaffari S, Nikfar S, Abdolghaffari AH, *et al*. New biologic therapeutics for ulcerative colitis and Crohn's disease. Expert Opin Biol Ther. 2014 May;14(5):583-600.
- Ombrello AK, Qin J, Hoffmann PM, *et al.* Treatment Strategies for Deficiency of Adenosine Deaminase 2. N Engl J Med. 2019 Apr 18;380(16):1582-1584.
- Palmou-Fontana N, Calvo-Río V, Martín-Varillas JL, *et al.* Golimumab in refractory uveitis associated to juvenile idiopathic arthritis: multicentre study of 7 cases and literature review. Clin Exp Rheumatol. 2018 Jul-Aug;36(4):652-657.
- Park J, Cheon JH. Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Intestinal Behçet's Disease. Gut Liver. 2018 Nov 15;12(6):623-632.
- Russi L, Scharl M, Rogler G, *et al*. The Efficacy and Safety of Golimumab as Third- or Fourth-Line Anti-TNF Therapy in Patients with Refractory Crohn's Disease: A Case Series. Inflamm Intest Dis. 2017 Nov;2(2):131-138.
- Soto Lopes MS, Trope BM, Rochedo Rodríguez MP, *et al*. Paradoxical Reaction to Golimumab:

Tumor Necrosis Factor α Inhibitor Inducing Psoriasis Pustulosa. Case Rep Dermatol. 2013 Nov 7;5(3):326-31.
- Suematsu R, Tashiro S, Ono N, *et al*. Successful golimumab therapy in four patients with refractory Takayasu's arteritis. Mod Rheumatol. 2018 Jul;28(4):712-715.
- Torregrosa Calatayud JL, Garcías Ladaria J, Sánchez Carazo JL, *et al.* Intensification therapy with golimumab: a new treatment strategy for moderate-severe refractory psoriasis. Int J Dermatol. 2014 Dec;53(12):e585-7.
- Tosi GM, Sota J, Vitale A, *et al.* Efficacy and safety of certolizumab pegol and golimumab in the treatment of non-infectious uveitis. Clin Exp Rheumatol. 2019 Jul-Aug;37(4):680-683.
- Vitale A, Emmi G, Lopalco G, *et al.* Long-term efficacy and safety of golimumab in the treatment of multirefractory Behçet's disease. Clin Rheumatol. 2017 Sep;36(9):2063-2069.
- William M, Faez S, Papaliodis GN, *et al*. Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. J Ophthalmic Inflamm Infect 2012;2:231-3.
- Xu Y, Adedokun OJ, Chan D, *et al.* Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Modeling Analyses of Golimumab in Children With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. J Clin Pharmacol. 2019 Apr;59(4):590-604.

Fecha de actualización: junio de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).