



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-1110-000178-18-1

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-178-18-1 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A. solicita la autorización de nueva indicación terapéutica, rótulos externos, prospectos e información para el paciente / guía de manejo del paciente para la Especialidad Medicinal denominada: CIMZIA / CERTOLIZUMAB PEGOL, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 56.729.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que a 631 a 633 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1.490/92 y 101 de fecha de 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A. la nueva indicación terapéutica, rótulos externos, prospectos e información para el paciente / guía de manejo del paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada: CIMZIA / CERTOLIZUMAB PEGOL, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 56.729.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones que figura como documento IF-2018-35332223-APN-DECBR#ANMAT; el que deberá ser anexado al certificado de autorización correspondiente.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de rótulo externo que consta en el Anexo IF-2018-34305300-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptese el texto de prospectos que consta en el Anexo IF-2018-34306138-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Acéptese el texto de información para el paciente / guía de manejo del paciente que consta en el Anexo IF-2018-34305705-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 6°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-000178-18-1

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A. la modificación de los datos característicos correspondientes al Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.729 de acuerdo con los datos que figuran en tabla al pie, del producto:

Nombre comercial/ Genérico/s: CIMZIA / CERTOLIZUMAB PEGOL

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
NUEVA INDICACION TERAPEUTICA	Anexo de Disposición ANMAT N° 6188/2016	Psoriasis en placa: Cimzia está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a severa en adultos que son candidatos para la terapia sistémica. (Además de las autorizadas anteriormente)

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-178-18-1

IF-2018-35332223-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-35332223-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 24 de Julio de 2018

Referencia: 1110-178-18-1 ANEXO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.24 16:19:08 -03'00'

Patricia Ines Aprea

Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.24 16:19:16 -03'00'

PROYECTO ROTULOS- ESTUCHE



Cimzia[®]

Certolizumab pegol

Solución inyectable subcutánea 200 mg/ml

Caja con:

2 jeringas prellenadas

2 almohadillas impregnadas de alcohol

Vía de administración: Subcutánea

Léase instructivo anexo

Fórmula:

Cada jeringa prellenada contiene:

Certolizumab pegol 200 mg

Excipientes:

Acetato de sodio, Cloruro de Sodio, Agua para inyección USP
c.s.p. 1 ml.

Posología: Ver prospecto adjunto

Venta bajo receta

Mantener fuera del alcance de los niños

Conservar en heladera. Variación admitida entre 2°C y 8°C.

No congelar. Proteger de la luz.

No retirar del envase hasta el momento de uso.

Si no se administra todo el producto, "deséchese el sobrante".

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

1/2



PROYECTO ROTULOS- ESTUCHE

Deséchese inmediatamente después de su uso.

Industria Belga

Bajo licencia de:

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60,

B-1070 Bruselas, Bélgica

Elaborado por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG Eisenbahnstrasse 2-4

88085 Langenargen, Alemania

Importado, comercializado y distribuido por:

Química Montpellier S.A.

Virrey Liniers 673

(C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56729



GTIN: [01]07795378004882

Vence:
Lote:
SN:

2/2

QUIMICA MONTEPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-34305300-APN-DECBR#ANMAT
QUIMICA MONTEPELLIER S. A.

página 2 de 2

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-34305300-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 18 de Julio de 2018

Referencia: Rotulo CIMZIA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.18 15:32:52 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.18 15:32:54 -03'00'

VAL



**Cimzia®
Certolizumab pegol
Solución Inyectable subcutánea**

Industria Belga
Venta bajo receta

Cada jeringa prellenada contiene:

Certolizumab Pegol.....**200 mg**

Excipientes:

Acetato de sodio, 1,36 mg; Cloruro de sodio 7,31 mg; Agua para Inyección USP c.s.p.
1 ml

ADVERTENCIAS:

INFECCIONES SERIAS

Los pacientes tratados con Cimzia® se encuentran en un riesgo aumentado de desarrollar infecciones graves que pueden dar lugar a una hospitalización o la muerte. La mayoría de los pacientes que desarrollan dichas infecciones estaban tomando inmunosupresores concomitantes tales como metotrexato o corticoesteroides.

Se debe suspender Cimzia® si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis.

Las infecciones reportadas incluyen:

- Tuberculosis activa, incluyendo reactivación de la tuberculosis latente. Pacientes con tuberculosis han presentado con frecuencia enfermedad diseminada o extrapulmonar. Se debe probar la presencia de tuberculosis latente en los pacientes antes de utilizar Cimzia® y durante la terapia. El tratamiento de la infección latente se debe iniciar previo a la utilización de Cimzia®.
- Infecciones fúngicas invasivas, incluyendo histoplasmosis, coccidioidomicosis, candidiasis, aspergilosis, blastomicosis y neumocistosis. Las pacientes con histoplasmosis u otras infecciones fúngicas invasivas pueden presentar la enfermedad diseminada en lugar de localizada. La prueba de antígenos y anticuerpos para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con la infección activa. Se deberá considerar la terapia anti-fúngica empírica en los pacientes en riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollen enfermedades sistémicas graves.
- Infecciones bacterianas, virales y de otro tipo debidas a patógenos oportunistas, incluyendo Legionella y Listeria.

Los riesgos y beneficios del tratamiento con Cimzia® deben ser considerados cuidadosamente antes de iniciar la terapia en los pacientes con infección crónica o recurrente.

Se debe vigilar estrechamente en los pacientes el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Cimzia®, incluyendo el posible desarrollo de tuberculosis en pacientes que dieron una prueba negativa para la infección de tuberculosis latente previa al inicio de la terapia.

NEOPLASIAS

Se han reportado linfoma y otros tumores malignos en niños y adolescentes tratados con bloqueadores del TNF, de los cuales Cimzia® es un miembro. Cimzia® no está indicado para utilizarse en pacientes pediátricos.

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-34306138-APN-DECBR#ANMAT
QUIMICA MONTPELLIER S. A.

página 1 de 42
ROBANA LAURA KELMAN
APODERADA

ORIGINAL



ACCION TERAPEUTICA:

Cimzia® (Certolizumab pegol) es un bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF). Cimzia® es un fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante, con especificidad contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) humano, conjugado con una cadena de polietilenglicol de aproximadamente 40kDa (PEG2MAL40K). El fragmento Fab' se fabrica en *E. coli* y posteriormente se somete a purificación y conjugación con PEG2MAL40K, para generar certolizumab pegol. El fragmento Fab' se compone de una cadena liviana con 214 aminoácidos y una cadena pesada con 229 aminoácidos. El peso molecular de certolizumab pegol es de aproximadamente 91 kilodalton (kD).

Cimzia® se suministra como solución estéril en una jeringa de vidrio de 1 mL prellenada de uso único para inyección subcutánea.

Cimzia® es una solución transparente a opalescente que es incolora a amarilla y esencialmente libre de partículas. No contiene conservantes.

Código ATC: L04AB05

INDICACIONES:

Enfermedad de Crohn

Cimzia® está indicado para la reducción de los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn y para el mantenimiento de la respuesta clínica en pacientes adultos con enfermedad activa, moderada a severa, quienes han tenido una respuesta inadecuada con la terapia convencional.

Artritis Reumatoidea

Cimzia® en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR) activa de moderada a severa en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) incluyendo metotrexato, haya sido inadecuada.

Cimzia® puede administrarse en monoterapia cuando exista intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento con metotrexato no sea adecuado.

Cimzia® está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR) severa, activa y progresiva en pacientes adultos, no tratados previamente con metotrexato u otros FARMEs.

Cimzia® ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular valorado radiográficamente y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Espondiloartritis axial

Cimzia está indicado para el tratamiento de espondiloartritis axial activa grave en pacientes adultos, que comprenden:

Espondilitis anquilosante (EA)

Adultos con espondilitis anquilosante activa grave que hayan tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

Adultos con espondiloartritis axial activa grave sin evidencia radiográfica de AS pero con signos objetivos de inflamación por Proteína C reactiva elevada (PCR) y/o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que hayan tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a los AINEs.

Artritis Psoriásica

Cimzia® en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos, cuando la respuesta previa al tratamiento con FARMEs haya sido inadecuada.

Cimzia® puede administrarse en monoterapia cuando exista intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea adecuado.

Psoriasis en placas

Cimzia® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a severa en adultos que son candidatos para la terapia sistémica.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

Certolizumab pegol se une al TNF α humano con un KD de 90pM. TNF α es una citocina proinflamatoria clave con una función central en los procesos inflamatorios. Certolizumab pegol neutraliza selectivamente al TNF α . (IC₉₀ de 4 ng/mL para la inhibición del TNF α humano en el ensayo *in vitro* de citotoxicidad L929 de fibrosarcomamurino) pero no neutraliza la linfotoxina (TNF β). Certolizumab pegol presenta una pobre reacción cruzada con el TNF de roedores y conejos, por lo tanto, se evaluó la eficacia *in vivo* usando modelos animales en los cuales el TNF α humano fue la molécula fisiológicamente activa.

Se demostró que Certolizumab pegol neutraliza el TNF α humano asociado a la membrana y es soluble en una forma dependiente de la dosis. La incubación de monocitos con certolizumab pegol resultó en una inhibición dependiente de la dosis de TNF α inducido por LPS y la producción de IL-1 β en monocitos humanos.

Certolizumab pegol no contiene una región cristalizable del fragmento (Fc), que normalmente está presente en un anticuerpo completo, y por lo tanto no fija complemento ni causa citotoxicidad mediada por la célula dependiente del anticuerpo *in vitro*. No induce la apoptosis *in vitro* en monocitos o linfocitos obtenidos de sangre periférica humana, ni tampoco la degranulación de neutrófilos.

Se llevó a cabo un estudio de reactividad del tejido *ex vivo* para evaluar la potencial reactividad cruzada de Certolizumab pegol con criosecciones de tejidos humanos normales. Certolizumab pegol no mostró reactividad con un panel estándar designado de los tejidos humanos normales.

Farmacodinamia

Las actividades biológicas atribuidas al TNF α incluyen la regulación de las moléculas de adhesión celular y las quimiocinas, regulación de las moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor (CHM) clase I y clase II, y la activación directa de los leucocitos. El TNF α estimula la producción de los mediadores de la cascada inflamatoria, incluyendo la interleucina-1, prostaglandinas, factor activador de las plaquetas y óxido nítrico.

Los niveles elevados de TNF α se han implicado en la patología de la enfermedad de Crohn. El TNF α se expresa fuertemente en las paredes intestinales en las áreas afectadas por la enfermedad de Crohn y las concentraciones fecales del TNF α en los pacientes con la enfermedad de Crohn han demostrado reflejar la gravedad clínica de la enfermedad. Después del tratamiento con certolizumab pegol, los pacientes con la enfermedad de Crohn demostraron una disminución en los niveles del marcador de inflamación de la fase aguda, la proteína C-reactiva (PCR). Los niveles elevados de TNF α han estado implicados en la patología de la artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial y psoriasis en placas. Cimzia® se enlaza al TNF α , inhibiendo su papel como mediador clave de la inflamación, del avance de la enfermedad y de la destrucción de articulaciones asociado con dichas enfermedades.

Farmacocinética

Absorción

Un total de 126 sujetos sanos recibieron dosis de hasta 800 mg de certolizumab pegol de manera subcutánea (sc) y hasta 10 mg/kg de forma intravenosa (IV) en cuatro estudios farmacocinéticos. Los datos de estos estudios demuestran que las dosis únicas intravenosas y subcutáneas de certolizumab pegol tienen concentraciones plasmáticas predecibles relacionadas con la dosis con una relación lineal entre la dosis administrada y

la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el Área Bajo la Curva (ABC) de la concentración plasmática versus tiempo de certolizumab pegol. Una C_{max} media de aproximadamente 43 a 49 mcg/mL ocurrió en la Semana 5 durante el período de dosis de impregnación inicial usando el régimen de dosis recomendado para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoidea (400 mg sc en las Semanas 0, 2 y 4 seguido por 200 mg semana por medio).

Las concentraciones plasmáticas de certolizumab pegol fueron ampliamente proporcionales a la dosis y la farmacocinética observada en pacientes con artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn y psoriasis en placas fueron consistentes con las observadas en sujetos sanos.

Después de la administración subcutánea, las concentraciones plasmáticas pico de certolizumab pegol se alcanzaron entre 54 y 171 horas posterior a la inyección. Certolizumab pegol tiene una biodisponibilidad (F) de aproximadamente el 80% (que oscila entre 76% a 88%) después de la administración subcutánea comparado con la administración intravenosa.

Distribución

El volumen de distribución en estado estable (VD) se estimó entre 4.7 a 8 L en los análisis de farmacocinética de la población para pacientes con enfermedad de Crohn y pacientes con artritis reumatoidea y pacientes adultos con psoriasis en placas.

Metabolismo

No se ha estudiado el metabolismo de certolizumab pegol en sujetos humanos. Los datos en animales indican que una vez eliminado del fragmento Fab' la fracción PEG se excreta principalmente en la orina sin metabolismo adicional.

Eliminación

El proceso de PEGilación, es la unión covalente de los polímeros PEG a los péptidos de la cadena pesada, retarda el metabolismo y la eliminación de estas entidades de la circulación a través de una variedad de mecanismos, incluyendo disminución del aclaramiento renal, proteólisis e inmunogenecidad. En consecuencia, certolizumab pegol es un fragmento Fab' de anticuerpo, conjugado con un polímero de PEG con el fin de aumentar la vida media de eliminación plasmática terminal ($t_{1/2}$) del Fab'. La vida media de la fase de eliminación terminal ($t_{1/2}$) fue de aproximadamente 14 días para todas las dosis analizadas. El aclaramiento después de la administración IV a sujetos sanos osciló de 9,21 mL/h a 14,38 mL/h. El aclaramiento después de la dosificación subcutánea fue estimado en 17 mL/h en los análisis de PK de la población con enfermedad de Crohn con una variabilidad intersujeto de 38% (CV) y una variabilidad interocasión del 16%. De igual manera, el aclaramiento después de la dosificación subcutánea fue estimado como 21,0 mL/h en los análisis de PK de la población con RA con una variabilidad intersujeto del 30,8% (%CV) y una variabilidad interocasión del 22,0%. El aclaramiento después de la administración subcutánea de la dosis en pacientes con psoriasis en placas fue de 14 ml/h con una variabilidad inter-sujeto del 22.2% (CV).

No se ha estudiado la vía de eliminación de certolizumab pegol en sujetos humanos. Los estudios en animales indican que la vía principal de eliminación del componente PEG es a través de la excreción urinaria.

Poblaciones especiales

Los análisis farmacocinéticos de la población se realizaron sobre los datos de pacientes con artritis reumatoidea y pacientes con enfermedad de Crohn, para evaluar el efecto de la edad, la raza, el género, el uso de metotrexato, la medicación concomitante, el aclaramiento de creatinina y la presencia de anticuerpos contra certolizumab sobre la farmacocinética de certolizumab pegol. También se realizó un análisis farmacocinético de la población de pacientes con psoriasis en placas para evaluar el efecto de la edad, el sexo, el peso corporal y la presencia de anticuerpos anti-certolizumab pegol.

Solo el peso corporal y la presencia de anticuerpos contra certolizumab afectaron significativamente la farmacocinética de certolizumab pegol. La exposición farmacocinética estuvo inversamente relacionada con el peso corporal pero el análisis farmacodinámico de la respuesta mostró que no debería esperarse un beneficio terapéutico adicional de un régimen de dosis ajustada por el peso. La presencia de anticuerpos contra certolizumab se asoció con un incremento de ≥ 3 a 4 veces en la velocidad de aclaramiento.

Edad: La farmacocinética de certolizumab pegol no fue diferente en pacientes de edad avanzada comparada con adultos jóvenes.

Género: La farmacocinética de certolizumab pegol fue similar en sujetos hombres y mujeres.

Insuficiencia renal: Se realizaron estudios clínicos específicos para evaluar el efecto del deterioro de la función renal sobre la farmacocinética de Cimzia®. Se espera que la farmacocinética de la fracción del PEG (polietilenglicol) de certolizumab pegol sea dependiente de la función renal pero no ha sido evaluado en el deterioro renal. Hay datos insuficientes para proporcionar una recomendación de dosificación en el deterioro renal moderado y severo.

Raza: Un estudio clínico específico no mostró diferencia en la farmacocinética entre los sujetos caucásicos y japoneses.

Insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos clínicos específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética del certolizumab pegol.

Estudios de Interacción Medicamentosa

La farmacocinética de metotrexato no está alterada por la administración concomitante con Cimzia® en pacientes con artritis reumatoidea. No se estudió el efecto del metotrexato sobre la farmacocinética de Cimzia®. Sin embargo, los pacientes tratados con metotrexato tienen una incidencia inferior de anticuerpos para Cimzia®. Por lo tanto, existe una mayor probabilidad de que los niveles plasmáticos terapéuticos se mantengan cuando Cimzia® se administra con metotrexato en pacientes con artritis reumatoidea.

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa formales con Cimzia® con respecto a la administración concomitante con corticosteroides, drogas antiinflamatorias no esteroides, analgésicos o inmunosupresores.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis y Fertilidad

Los estudios pivotaes de seguridad pre-clínica se llevaron a cabo en mono cinomolgus. La histopatología reveló vacuolación celular, presente principalmente en los macrófagos, en un número de órganos (nódulos linfáticos, sitios de la Inyección, bazo, glándulas adrenales, útero, cérvix, plexo coroide del cerebro y en las células epiteliales del plexo coroide). Es probable a que este hallazgo fue causado por la entrada a las células de la fracción PEG. Estos hallazgos fueron parcialmente reversibles después de períodos de recuperación de 13 y 26 semanas. Se observó la prolongación del TTPA y del TP en algunos estudios, sin embargo, este hallazgo no se tradujo en eventos de sangrado anormal en los animales.

No se han realizado estudios en animales a largo plazo con Cimzia® para evaluar su potencial carcinogénico. Certolizumab pegol no resultó genotóxico en la prueba de Ames, el ensayo de aberración cromosómica de linfocitos de sangre periférica humana o el ensayo de micronúcleo de médula ósea del ratón.

Ya que el certolizumab pegol no presenta una reacción cruzada con el TNFo de ratón o rata, los estudios de reproducción se realizaron en ratas utilizando un fragmento Fab anti-murina TNFo pegilado (cTN3 PF), similar al certolizumab pegol. El cTN3 PF no tuvo efectos sobre la fertilidad y el desempeño reproductivo general de las ratas hembra y macho a dosis intravenosas de hasta 100 mg/kg, administrada dos veces a la semana.

Estudios de distribución han demostrado que la transferencia del cTN3 PF a través de la placenta o de la leche a la circulación fetal y neonatal es insignificante. Certolizumab

pegol no se une al receptor Fc de neonatos humanos (FcRn). Datos de un circuito cerrado humano de modelo de transferencia placentaria *ex vivo* sugieren una baja o insignificante transferencia al compartimento fetal. Además, experimentos de transcitosis mediada por FcRn en células transfectadas con FcRn humano demostraron una transferencia insignificante.

ESTUDIOS CLÍNICOS
Enfermedad de Crohn

La eficacia y la seguridad de Cimzia® fueron evaluadas en dos estudios a doble ciego, randomizados y con control de placebo en pacientes de 18 años o más con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa, según lo definido por el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CAI¹) de 220 a 450 puntos. Cimzia® se administró de forma subcutánea con dosis de 400 mg en ambos estudios. Se permitieron los medicamentos concomitantes estables para la enfermedad de Crohn.

Estudio CD1

El estudio CD1 fue un estudio randomizado con control de placebo realizado en 662 pacientes con enfermedad de Crohn activa. Se administró Cimzia® o placebo en las Semanas 0, 2 y 4 y luego cada cuatro semanas hasta la Semana 24. Se realizaron evaluaciones en las Semanas 6 y 26. La respuesta clínica se definió como al menos una reducción de 100 puntos en la puntuación de CAI en comparación con la admisión y la remisión clínica se definió como una puntuación de CAI absoluta de 150 puntos o inferior.

Los resultados para el Estudio CD1 se presentan en la Tabla 1. En la Semana 6, la proporción de respondedores clínicos fue mayor con una relevancia estadística para los pacientes tratados con Cimzia® comparado con los controles. La diferencia en los índices de remisión clínica no fue estadísticamente significativa en la Semana 6. La diferencia en la proporción de pacientes que tuvieron una respuesta clínica tanto en la Semana 6 como en la 26 también fue estadísticamente significativa, demostrando el mantenimiento de la respuesta clínica.

Tabla 1 Estudio CD1-Respuesta Clínica y Remisión, Población General del Estudio

Intervalo de Tiempo	% Respuesta o Remisión (IC del 95%)	
	Placebo (N = 328)	Cimzia® 400 mg (N=331)
Semana 6		
Respuesta Clínica #	27% (22%, 32%)	35% (30%, 40%)*
Remisión Clínica#	17% (13%, 22%)	22% (17%, 26%)
Semana 26		
Respuesta Clínica	27% (22%, 31%)	37% (32%, 42%)*
Remisión Clínica	18% (14%, 22%)	29% (25%, 34%)*
Semana 6 y 26		
Respuesta Clínica	16% (12%, 20%)	23% (18%, 28%)*
Remisión Clínica	10% (7%, 13%)	14% (11%, 18%)

* valor p <0,05 análisis de regresión logística
La respuesta clínica está definida como una disminución en CAI de al menos 100 puntos, y la remisión clínica está definida como CAI ≤ 150 puntos

Estudio CD2

El Estudio CD2 fue un estudio aleatorizado, de retiro del tratamiento en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Todos los pacientes que ingresaron en el estudio fueron dosificados inicialmente con 400 mg de Cimzia® en las Semanas 0, 2 y 4 y luego evaluados por la respuesta clínica en la Semana 6 (según lo definido por al menos una reducción de 100 puntos en la puntuación CAI). En la Semana 6, se aleatorizó a un grupo de 428 a respondedores, para recibir tanto 400 mg de Cimzia® o placebo, cada

cuatro semanas comenzando en la Semana 8, como terapia de mantenimiento hasta la Semana 24. Los no respondedores en la Semana 6 fueron retirados del estudio. La evaluación final se basó en la puntuación CDAI en la Semana 26. Los pacientes que se retiraron o que recibieron terapia de rescate se consideraron sin respuesta clínica. Tres respondedores aleatorizados no recibieron las inyecciones del estudio y fueron excluidos del análisis ITT.

Los resultados para la respuesta clínica y la remisión se muestran en la Tabla 2. En la Semana 26, una proporción mayor estadísticamente significativa de los respondedores de la Semana 6 tuvo una respuesta clínica y una remisión clínica en el grupo tratado con Cimzia® comparado con el grupo tratado con placebo.

Tabla 2 Estudio CD2 – Respuesta Clínica y Remisión Clínica

	% Respuesta o Remisión (IC del 95%)	
	Cimzia® 400 mg x3+ Placebo N=210	Cimzia® 400 mg N= 215
Semana 26		
Respuesta Clínica#	36% (30%, 43%)	63% (56%, 69%)*
Remisión Clínica#	29% (22%, 35%)	48% (41%, 55%)*
* p<0,05 * La respuesta clínica se define como una disminución en CDAI de al menos 100 puntos, y la remisión clínica se define como CDAI ≤ 150 puntos		

El uso en la admisión de inmunosupresores o corticosteroides no tuvo impacto sobre la respuesta clínica a Cimzia®.

Artritis reumatoidea

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de Cimzia® en cuatro estudios aleatorizados, con control de placebo, a doble ciego (RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV) en pacientes ≥ 18 años de edad con artritis reumatoidea activa de moderada a severa diagnosticada de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR). Los pacientes tuvieron ≥ 9 articulaciones inflamadas y dolorosas y tuvieron una AR activa al menos 6 meses antes de la admisión. Cimzia® se administró de manera subcutánea en combinación con MTX con dosis estables de al menos 10 mg por semana en los Estudios RA-I, RA-II y RA-III. Cimzia® se administró como monoterapia en el Estudio RA-IV.

El Estudio RA-I y el Estudio RA-II evaluaron a los pacientes que habían recibido MTX durante al menos 6 meses antes de la medicación del estudio, pero tuvieron una respuesta incompleta al MTX solo. Los pacientes fueron tratados con una dosis de inducción de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4 (para ambos grupos de tratamiento) o placebo seguido por ya sea 200 mg o 400 mg de Cimzia® o placebo semana por medio, en combinación con MTX durante 52 semanas en el Estudio RA-I y durante 24 semanas en el Estudio RA-II. Los pacientes fueron evaluados por los signos y los síntomas y el daño estructural usando la respuesta ACR20 en la Semana 24 (RA-I y RA-II) y la Puntuación Total de Sharp modificada (mTSS) en la Semana 52 (RA-I). El estudio de seguimiento complementario abierto reclutó a 846 pacientes que recibieron 400 mg de Cimzia® semana por medio.

El Estudio RA-III evaluó a 247 pacientes que tenían enfermedad activa a pesar de recibir MTX durante al menos 6 meses antes del reclutamiento del estudio. Los pacientes recibieron 400 mg de Cimzia® cada cuatro semanas durante 24 semanas sin una dosis de inducción previa. Los pacientes fueron evaluados por los signos y los síntomas de RA usando la ACR20 en la Semana 24.

El Estudio RA-IV (monoterapia) evaluó a 220 pacientes que habían fracasado con el uso de al menos una DMARD antes de recibir Cimzia®. Los pacientes fueron tratados con 400 mg de Cimzia® o placebo cada cuatro semanas durante 24 semanas. Los pacientes fueron evaluados por los signos y los síntomas de RA activa usando ACR20 en la Semana 24.

Estudio C-EARLY:

Se evaluó la eficacia de Cimzia® en pacientes adultos sin exposición previa a FAMES con AR activa en un estudio clínico de asignación aleatoria, controlado por placebo, doble-ciego (C-EARLY). En el estudio C-EARLY, los pacientes eran mayores de 18 años de edad y cada uno tenía > 4 articulaciones inflamadas y sensibles y debían estar diagnosticados con AR activa de moderada a severa en avance en un plazo de 1 año (según lo definido por los criterios de clasificación de 2010 del Colegio Americano de Reumatología (ACR) / Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR)). Los pacientes tenían un tiempo promedio desde su diagnóstico de 2.9 meses y no tenían exposición previa a FAMES (incluyendo MTX). Se administró Cimzia® por vía sub-cutánea combinado con MTX.

Se trató a los pacientes con una dosis de carga de 400 mg en la Semana 0, 2 y 4, o con placebo seguido de 200 mg de Cimzia® o placebo cada 2 semanas durante 52 semanas. Para ambos brazos, Cimzia® y placebo, el MTX se inició en la Semana 0 (10 mg/semana), se valoró hasta una dosis máxima tolerada en la Semana 8 (min 15 mg/semana, máx 25 mg/semana permitidos), y se mantuvo a lo largo del estudio (dosis promedio de MTX después de la Semana 8 para el placebo y Cimzia® fue de 22.3 mg / semana y 21.1 mg /semana, respectivamente). Se evaluó en los pacientes los signos y síntomas utilizando la proporción de sujetos en remisión sostenida en la Semana 52. La remisión sostenida se define como DAS 28[ESR] < 2.6 tanto en la Semana 40 como 52). También se valoró el daño estructural.

Respuesta Clínica

El porcentaje de pacientes tratados con Cimzia® que lograron respuestas ACR20, 50 y 70 en los Estudios RA-I y RA-IV se muestra en la Tabla 3. Los pacientes tratados con Cimzia® tuvieron índices de respuesta ACR20, 50 y 70 mayores a los 6 meses en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los resultados en el estudio RA-II (619 pacientes) fueron similares a los resultados en RA-I en la Semana 24. Los resultados en el estudio RA-III (247 pacientes) fueron similares a los observados en el estudio RA-IV. A lo largo del Estudio RA-I de un año, el 13% de los pacientes tratados con Cimzia® lograron una respuesta clínica importante, definida como el logro de respuesta ACR20 en un período continuo de 6 meses, comparado con el 1% de los pacientes tratados con placebo.

Tabla 3: Respuestas ACR en los Estudios RA-I y RA-IV (porcentaje de Pacientes)

Respuesta	Estudio RA-I Combinación con Metotrexato (24 y 52 semanas)			Estudio RA-IV Monoterapia (24 semanas)		
	Placebo + MTX N=199	Cimzia® (a)200 mg + MTX cada 2 semanas N=393	Cimzia® (a)200 mg + MTX- Placebo + MTX (IC del 95%) ^(d)	Placebo N=109	Cimzia® (b) 400 mg cada 4 semanas N=111	Cimzia® (b) 400 mg- Placebo (IC del 95%) ^(d)
ACR20 Semana 24 Semana 52	14% 13%	59% 53%	45% (38%, 52%) 40% (33%, 47%)	9% N/A	46% N/A	36% (25%, 47%)
ACR50 Semana 24 Semana 52	8% 8%	37% 38%	30% (24%, 36%) 30% (24%, 37%)	4% N/A	23% N/A	19% (10%, 28%)

ACR70 Semana 24 Semana 52	3% 4%	21% 21%	18% (14%, 23%) 18% (13%, 22%)	0% N/A	6% N/A	6% (1%, 10%)
Respuesta Clínica Principal ^(c)	1%	13%	12% (8%, 15%)			

^(a)Cimzia® administrado cada 2 semanas precedido por una dosis de ataque de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4

^(b)Cimzia® administrado cada 4 semanas no precedido por un régimen de dosis de ataque

^(c)La respuesta clínica principal se define como el logro de la respuesta ACR70 a lo largo de un período continuo de 6 meses

^(d)Intervalos de Confianza del 95% contruidos usando la aproximación de una muestra grande con la Distribución Normal.

Tabla 4: Componentes de la Respuesta ACR en los Estudios RA-I y RA-IV

Parámetro [±]	Estudio RA-I				Estudio RA-IV			
	Placebo + MTX N=199		Cimzia® ^(a) 200 mg + MTX cada 2 semanas N=393		Placebo + MTX N=109		Cimzia® ^(b) 400 mg cada 4 semanas Monoterapia N=111	
	Admisión	Semana 24	Admisión	Semana 24	Admisión	Semana 24	Admisión	Semana 24
Cantidad de articulaciones sensibles (0-68)	28	27	29	9	28 (12,5)	24 (15,4)	30 (13,7)	16 (15,8)
Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)	20	19	20	4	20 (9,3)	16 (12,5)	21 (10,1)	12 (11,2)
3 (1,0)	4 (0,7)	56	65	25	4 (0,6)			3 (1,1)
Evaluación general del paciente ^(c)	67	60	64	32	3 (0,8)	3 (1,0)	3 (0,8)	3 (1,0)
Dolor ^{(c)(d)}	65	60	65	32	55 (20,8)	60 (26,7)	58 (21,9)	39 (29,6)
Índice de incapacidad (HAQ) ^(e)	1,75	1,63	1,75	1,00	1,55 (0,65)	1,62 (0,68)	1,43 (0,63)	1,04 (0,74)
CRP (mg/L)	16,0	14,0	16,0	4,0	11,3	13,5	11,6	6,4

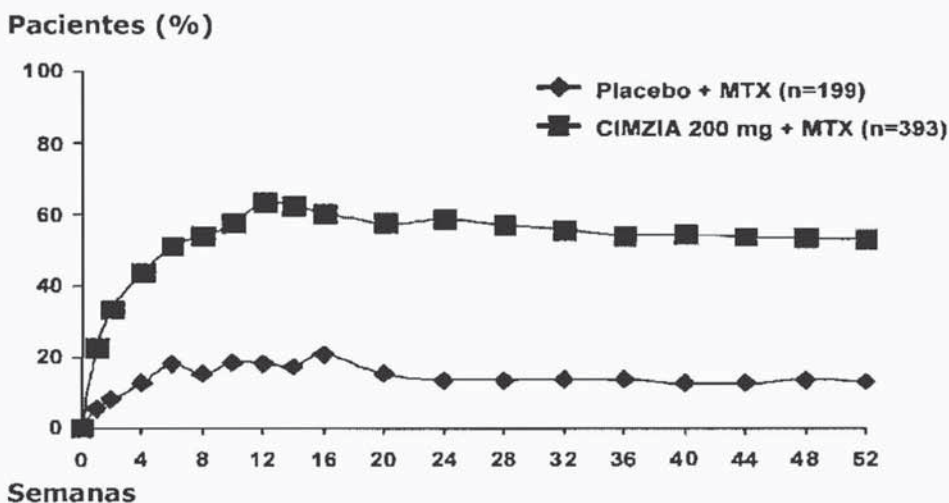
^(a)Cimzia® administrado cada 2 semanas precedido por una dosis de ataque de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4

^(b)Cimzia® administrado cada 4 semanas no precedido por un régimen de dosis de ataque

- (c) Estudio RA-I – Escala Análoga Visual: 0 = mejor, 100 = peor. Estudio RA-IV- Escala de Cinco Puntos: 1 = mejor, 5 = peor
 - (d) Evaluación del Paciente de Dolor por Artritis. Escala Análoga Visual: 0= mejor, 100 = peor
 - (e) Cuestionario de Evaluación de Salud de Índice de Incapacidad; 0= mejor, 3 = peor, mide la capacidad del paciente para realizar lo siguiente: vestirse/arreglarse, levantarse, comer, caminar, extenderse, agarrar, higienizarse y mantener la actividad cotidiana. Todos los valores corresponden a la última observación obtenida.
- Para el Estudio RA-I, se presenta el promedio. Para el Estudio RA-IV, se presenta la media (DE) excepto para CRP que presenta la media geométrica.

El porcentaje de pacientes que lograron las respuestas ACR20 por visita para el Estudio RA-I se muestra en la Figura 1. Entre los pacientes que recibieron Cimzia®, las respuestas clínicas se observaron en algunos pacientes dentro de una a dos semanas después de la iniciación de la terapia.

Figura 1 Estudio RA-I Respuesta ACR20 a lo largo de 52 Semanas*



Semanas

*Los mismos pacientes pueden no haber respondido en cada intervalo de tiempo

El estudio C-EARLY logró su punto final primario y secundario. Los resultados clave del estudio se presentan en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5: Estudio C-EARLY: porcentaje de pacientes en remisión sostenida y actividad baja sostenida de la enfermedad en la Semana 52

Respuesta	Placebo+MTX N= 213	Cimzia® 200 mg + MTX N= 655
Remisión sostenida* (DAS28(ESR) <2.6 tanto en la Semana 40 y Semana 52)	15.0 %	28.9%**
Actividad baja sostenida de la enfermedad (DAS28(ESR) ≤3.2 tanto en la Semana 40 y Semana 52)	28.6 %	43.8%**

ORIGINAL



*Punto final primario del estudio C-EARLY (hacia la Semana 52).

Conjunto de Análisis Completo, imputación de los no-respondedores para los valores faltantes

**Cimzia® + MTX vs placebo+MTX: p<0.001. El valor de P se estimó a partir de un modelo de regresión logístico con factores para el tratamiento, región y tiempo desde el diagnóstico de la AR en la Línea Basal (≤ 4 meses vs >4 meses).

Los pacientes en el grupo de Cimzia® + MTX tuvieron una reducción menor a partir de la basal en DAS 28 (ESR) en comparación con el grupo de Placebo+MTX, observada tan pronto como la Semana 2 y continuó hasta la Semana 52 (p<0.001 en cada cita).

Tabla 6: Resultados de la Eficacia en el Estudio C-EARLY (porcentaje de pacientes)

Respuesta	Placebo+MTX N=213	Cimzia® 200 mg + MTX Cada 2 semanas N=655
Remisión (DAS28(ESR) <2.6)		
Semana 12	12.2%	18.9%*
Semana 24	13.1%	26.1%**
Semana 52	26.8%	42.6%**
Actividad baja de la enfermedad (DAS28(ESR) ≤ 3.2)		
Semana 12	18.8%	31.6%**
Semana 24	30.5%	39.7%*
Semana 52	39.4%	54.7%**
ACR 50		
Semana 12	40.8%	51.0%*
Semana 24	50.2%	56.5%
Semana 52	52.6%	61.8%*
ACR70		
Semana 12	19.7%	33.1%**
Semana 24	29.1%	41.1%*
Semana 52	39.9%	51.3%*

Conjunto de análisis completo, imputación de no-respondedores para los valores faltantes.

*p<0.05, **p<0.001

Cimzia® + MTX / PBO + MTX (y el valor de p correspondiente) provienen de un modelo de regresión logístico con factores para el tratamiento, región y tiempo desde el diagnóstico de la AR en la Basal (≤ 4 meses vs > 4 meses).

Respuesta Radiográfica

En el Estudio RA-I, se evaluó radiográficamente la inhibición de la progresión del daño estructural y se expresó como el cambio en la Puntuación Total Sharp modificada (mTSS)

y sus componentes, la Puntuación de la Erosión (ES) y la puntuación de la Disminución del Espacio Articular (JSN), en la Semana 52, comparado con la admisión. Cimzia® inhibió la progresión del daño estructural comparado con placebo más MTX después de 12 meses de tratamiento como se muestra en la Tabla 5. En el grupo placebo, el 52% de los pacientes no experimentó progresión radiográfica (mTSS $\leq 0,0$) en la Semana 52 comparado con el 69% en el grupo de tratamiento con 200 mg de Cimzia® semana por medio. El Estudio RA-II mostró resultados similares en la Semana 24.

Tabla 7: Cambios radiográficos en los meses 6 y 12 en el Estudio RA-I

	Placebo + MTX N= 199 Media (DE)	Cimzia® 200 mg + MTX N=393 Media (DE)	Cimzia® 200 mg + MTX - Placebo + MTX Diferencia media
mTSS			
Admisión	40 (45)	38 (49)	--
Semana 24	1,3 (3,8)	0,2 (3,2)	-1,1
Semana 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Puntuación de Erosión			
Admisión	14 (21)	15 (24)	--
Semana 24	0,7 (2,1)	0,0 (1,5)	-0,7
Semana 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
Puntuación JSN			
Admisión	25 (27)	24 (28)	--
Semana 24	0,7 (2,4)	0,2 (2,5)	-0,5
Semana 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

Se utilizó una prueba de ANCOVA para analizar el cambio clasificado desde la admisión para cada medición con la región y el tratamiento como factores y la clasificación en la admisión como una covariable.

En C-EARLY, Cimzia® + MTX Inhibieron el avance radiográfico en comparación con placebo + MTX en la Semana 52 (ver la Tabla 8). En el grupo con placebo + MTX, el 49.7% de los pacientes no presentaron avance radiográfico (cambio en mTSS ≤ 0.5) en la Semana 52, en comparación con el 70.3% en el grupo de Cimzia® + MTX ($p < 0.001$).

Tabla 8. Cambio radiográfico en la Semana 52 en el estudio C-EARLY

	Placebo +MTX N= 163 Promedio (DE)	Cimzia® 200 mg + MTX N = 528 Promedio (DE)	Cimzia® 200 mg + MTX - Placebo +MTX Diferencia*
mTSS Semana 52	1.8 (4.3)	0.2 (3.2)**	-0.978 (-1.005, -0.500)
Erosion score Semana 52	1.1 (3.0)	0.1 (2.1)**	-0.500 (-0.508, -0.366)
JSN score Semana 52	0.7 (2.3)	0.1 (1.7)**	0.000 (0.000, 0.000)

Conjunto radiográfico con extrapolación lineal.

ORIGINAL



*Punto estimado de Hodges-Lehmann de variación e intervalo de confianza (Moses) asintótico al 95%.

**Cimzia® + MTX vs placebo + MTX $P \leq 0.001$. El valor de p se estimó con un modelo ANCOVA en los rangos con tratamiento, región, tiempo desde el diagnóstico de AR en la Basal (≤ 4 meses vs > 4 meses) como factores y el rango de la Basal como co-variable.

Respuesta de la Función Física y resultados relacionados a la salud

En los estudios RA-I y RA-II, los pacientes tratados con Cimzia® reportaron mejorías significativas en la función física como lo evaluó el Cuestionario de Evaluación Médica - Índice de Discapacidad (HAQ-DI) y en el cansancio (fatiga) según lo reportado por la Escala de Evaluación de la Fatiga (FAS, por sus siglas en Inglés) a partir de la Semana 1 hasta la conclusión de los estudios en comparación con el placebo. En ambos estudios, los pacientes tratados con Cimzia® reportaron mejorías significativamente mayores en los apartados del SF-36: Componentes Físicos y Mental y en todas las calificaciones del dominio. Las mejorías en la función física y HRQoL se mantuvieron a través de 2 años en la ampliación de etiqueta abierta del RA-I. Los pacientes tratados con Cimzia® reportaron mejorías estadísticamente significativas en la Encuesta para la Productividad Laboral en comparación con el placebo.

En C-EARLY, los pacientes tratados con Cimzia® +MTX reportaron mejoras significativas en la Semana 52 en comparación con el placebo+MTX en la función física evaluada con HAQ-DI y en el dolor evaluado con la Evaluación del Paciente del Dolor Artrítico (PtAAP) ($p < 0.001$ y $p < 0.05$, respectivamente). En la Semana 52, el 48.1% de los pacientes en el grupo con Cimzia® +MTX logró una función física normativa (calificación HAQ-DI < 0.05) en comparación al 35.7% en el grupo con placebo+MTX ($p < 0.01$).

Artritis psoriásica

Se evaluó la eficacia y seguridad de Cimzia® en un estudio controlado por placebo multicéntrico, asignado aleatoriamente, doble ciego (PsA001) en 409 pacientes de ≥ 18 años de edad con artritis psoriásica activa de inicio en edad adulta por al menos 6 meses según lo definido por el Criterio de Clasificación para la Artritis Psoriásica (CASPAR). Los pacientes tenían ≥ 3 articulaciones inflamadas y dolorosas y reacciones de fase aguda. Los pacientes también tenían lesiones psoriásicas en la piel o un historial documentado de psoriasis y habían fracasado con 1 o más DMARDs. Se permitió el tratamiento previo con antagonistas del TNF y el 20% de los pacientes tuvieron una exposición previa a antagonistas del TNF. Los pacientes recibieron una dosis de carga de Cimzia® de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4 (para ambos brazos de tratamiento) o placebo seguidos ya sea por 200 mg de Cimzia® cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas o placebo cada 2 semanas. Los pacientes que recibieron AINEs concomitantes y DMARDs convencionales fueron el 72.6% y 70.2%, respectivamente. Los puntos finales primarios fueron el porcentaje de pacientes que lograron la respuesta ACR20 en la Semana 12 y el cambio a partir de la línea basal en la Calificación Total de Sharp modificada (mTSS, por sus siglas en inglés) en la Semana 24. El periodo del ensayo de 24 semanas de tratamiento, doble ciego, controlado con placebo fue seguido por un periodo de 24 semanas de tratamiento a dosis ciega y un periodo de 168 semanas de tratamiento abierto. La duración total del ensayo fue de 216 semanas. Todos los pacientes recibieron Cimzia en los periodos a dosis ciega y el periodo de seguimiento abierto. Un total de 264 pacientes (64.5%) completaron el estudio hasta la semana 216.

Respuesta Clínica

El porcentaje de pacientes tratados con Cimzia® que lograron las respuestas ACR20, 50 y 70 en el estudio PsA001 se muestra en la Tabla 10. Los pacientes tratados con Cimzia® tuvieron una respuesta ACR20 estadísticamente significativa mayor en la Semana 12 y en la Semana 24 en comparación con los pacientes tratados con placebo ($p < 0.001$). Los pacientes tratados con Cimzia® también tuvieron mejorías significativas en la proporción de las respuestas ACR50 y 70 y para cada componente de ACR en la Semana 12 y 24 en el estudio PsA001 en comparación al placebo (ver la Tabla 9). Las

ORIGINAL



respuestas fueron similares en los pacientes que recibieron Cimzia® 200 mg cada 2 semanas o bien Cimzia® 400 mg cada 4 semanas. También, las respuestas ACR20 observadas en los pacientes tratados con Cimzia® fueron similares en los pacientes que recibieron y que no recibieron DMARDs concomitantes. Entre los pacientes que permanecieron en el estudio, las frecuencias de las respuestas ACR 20, 50 y 70 siguieron aumentando hasta la Semana 48 y se mantuvieron desde ese momento en adelante hasta la Semana 216

Tabla 9: Respuestas ACR en el estudio PsA001 (porcentaje de pacientes)

Respuesta	Placebo	Cimzia® ^(a) 200 mg	Cimzia® ^(b) 400 mg
	N=136	C/2 Semanas N=138	C/4 Semanas N=135
ACR20			
Semana 12	24%	58%**	52%**
Semana 24	24%	64%**	56%**
ACR50			
Semana 12	11%	36%**	33%**
Semana 24	13%	44%**	40%**
ACR70			
Semana 12	3%	25%**	13%**
Semana 24	4%	28%**	24%**

^(a)Cimzia® administrada cada 2 semanas precedidas por una dosis de carga de 400 mg en Semanas 0, 2 y 4.

^(b)Cimzia® administrada cada 4 semanas precedidas por una dosis de carga de 400 mg en Semanas 0, 2 y 4.

**p<0.001, Cimzia® vs. placebo

* p < 0.01, Cimzia® vs. placebo

Los resultados provienen del conjunto asignado de forma aleatoria. Diferencia en el Tratamiento: Cimzia® 200 mg-placebo, Cimzia® 400 mg-placebo (y el correspondiente IC 95% y el valor-p) se estiman utilizando un una asintótica estándar de Wald de dos lados, se utiliza el error estándar de la Imputación del Sujeto sin Respuesta (NRI, por sus siglas en inglés).

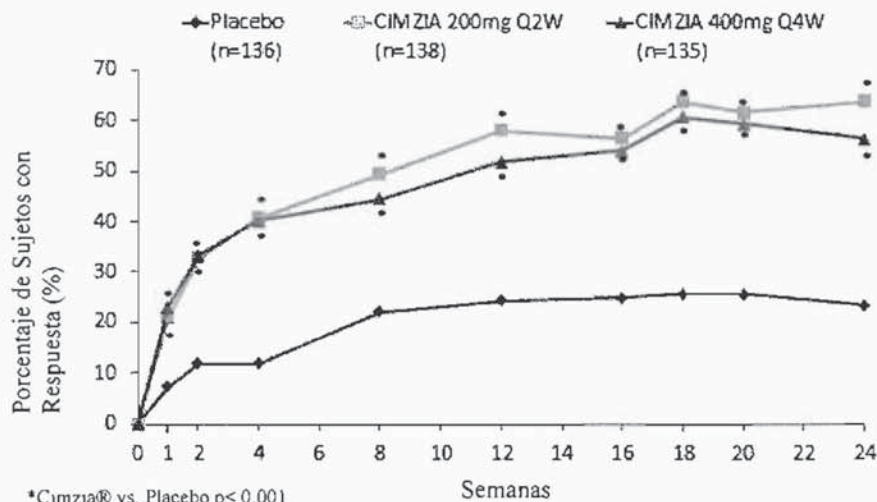
Tabla 10: Componentes de la Respuesta ACR en el estudio PsA001

Parámetros	Placebo N=136			Cimzia® ^(a) 200 mg C/2 semanas N=138			Cimzia® ^(b) 400 mg C/4 semanas N=135		
	Línea Basal	Semana 12	Semana 24	Línea Basal	Semana 12	Semana 24	Línea Basal	Semana 12	Semana 24
Número de articulaciones dolorosas (0-68) ^(c)	19.9	16.5	17.0	21.5	11.2*	8.5*	19.6	11.2*	9.4*
Número de articulaciones inflamadas (0-66) ^(c)	10.4	8.7	9.9	11.0	4.0*	3.1*	10.5	4.7*	3.0*
Evaluación global del Médico ^(c, d)	58.7	44.1	42.2	56.8	24.8*	19.6*	58.2	28.7*	21.1*
Evaluación global del paciente ^(c, d)	57.0	50.2	49.0	60.2	32.6*	31.1*	60.2	39.6*	32.5*
Dolor ^(c, e)	60.0	50.2	48.8	59.7	32.8*	31.1*	61.1	38.6*	32.7*
Índice de Incapacidad (HAQ) ^(c, f)	1.30	1.15	1.13	1.33	0.87*	0.81*	1.29	0.90*	0.86*
PCR (mg/L)	18.56	14.75	14.66	15.36	5.67*	4.58*	13.71	6.34*	7.37*

- (a) Cimzia® administrado cada 2 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4
 - (b) Cimzia® administrado cada 4 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4
 - (c) Se utiliza la última observación extrapolada hacia adelante para los datos faltantes, retiros tempranos o escape del placebo
 - (d) Evaluación global del Paciente y del Médico de la Actividad de la Enfermedad, EVA 0 = mejor, 100 = peor
 - (e) La escala HAQ-DI de 4 puntos, 0 = sin dificultad y 3 = incapacitado para hacerlo
- Todos los valores que se han presentado representan el promedio
 Los resultados provienen del conjunto asignado de forma aleatoria (ya sea por imputación o caso observado)
 *p < 0.001, Cimzia® vs. placebo

El porcentaje de pacientes que logran la respuesta ACR 20 por visita en el estudio PsA001 se muestra en la Figura 2. El porcentaje de sujetos con la respuesta ACR20 fue clínicamente relevante y significativamente mayor para los grupos del tratamiento con Cimzia® 200 mg cada 2 semanas y Cimzia® 400 mg cada 4 semanas en comparación con el grupo del placebo en cada visita después de la Línea Basal hasta la Semana 24 ($p \leq 0.001$ en cada cita).

Figura 2: Estudio PsA001 - Respuesta ACR20 a lo largo de 24 semanas



*Cimzia® vs. Placebo $p \leq 0.001$
 Conjunto asignado aleatoriamente (NRI)

Se evaluó en los pacientes con psoriasis que involucra al menos el 3% del área de superficie corporal la mejoría en las manifestaciones cutáneas utilizando las respuestas del Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis (PASI, por sus siglas en inglés). En la Semana 24, la proporción de pacientes que lograron el PASI 75 y PASI 90 fueron el 61% y 42%, respectivamente, en el grupo de Cimzia® (n=166), todas las dosis (200 mg cada 2 semanas + 400 mg cada 4 semanas) en comparación con el 15% y 6%, respectivamente, en el grupo con el placebo (n= 86) ($p < 0.001$) (ver la Tabla 11). Entre los pacientes que permanecieron en el estudio, el porcentaje de los respondedores PASI 75 y PASI 90 se mantuvo hasta la Semana 216.

Tabla 11: Proporción de Sujetos con Respuesta PASI en el estudio PsA001

Proporción de respuestas	Placebo N=86		Cimzia® ^(a) 200 mg C/2 Semanas N=90		Cimzia® ^(b) 400 mg C/ 4 Semanas N=76		Cimzia® todos los regímenes de dosificación ^(c) N=166	
	Semana 12	Semana 24	Semana 12	Semana 24	Semana 12	Semana 24	Semana 12	Semana 24
PASI75	14%	15%	47%*	62%*	47%*	61%*	47%*	61%*
PASI90	5%	6%	22%*	47%*	20%**	36%*	21%*	42%*

^(a)Cimzia® administrado cada 2 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4

^(b)Cimzia® administrado cada 4 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4

^(c)Cimzia® todos los regímenes de dosificación = datos obtenidos de Cimzia® 200 mg administrados cada 2 semanas precedidos por una dosis de carga de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4 más Cimzia® 400 mg administrado cada 4 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4

*p < 0.001, Cimzia® vs. Placebo

**p < 0.01, Cimzia® vs. Placebo

Los resultados provienen del conjunto de asignación aleatoria

Diferencia del tratamiento: Cimzia® 200 mg - placebo, Cimzia® 400 mg - placebo (y el correspondiente IC 95% y valor-p) se estiman utilizando los errores estándar asintóticos de Wald de dos colas. Nota: se utilizó la imputación de no respondedores (NRI).

En los pacientes con entesitis en la Línea Basal se evaluó la mejoría promedio en el Índice para la Entesitis de Leeds (LEI, por sus siglas en inglés). Los pacientes tratados con Cimzia®, ya sea con 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas mostraron una reducción mayor en la entesitis (-1.8; -1.7) en comparación con los pacientes tratados con placebo (-0.9) en la semana 12 (p<0.001 y p<0.01, respectivamente) y en la Semana 24 (200 mg cada 2 semanas: -2.0; 400 mg cada 4 semanas: -1.8; placebo: -1.1) (p<0.001; p<0.01, respectivamente). También, los mismos regímenes de dosis mostraron una reducción mayor en la dactilitis (cambio promedio a partir de la línea basal -30.40; 45.46) en comparación con pacientes tratados con placebo (-16.79) en la semana 12 (p<0.05 y p<0.001, respectivamente) y en la semana 24 (200 mg cada 2 semanas; -40.69; 400 mg cada 4 semanas: -53.47, placebo: -22.04) (p<0.01; p<0.001, respectivamente). Las mejorías en el puntaje para la entesitis y dactilitis se mantuvieron hasta la Semana 216.

Respuestas Radiográfica

En el estudio PsA001, se evaluó la inhibición del avance del daño estructural de forma radiográfica y expresado como el cambio en la Calificación Total de Sharp modificada (mTSS) y sus componentes, la Calificación de la Erosión (ES) y la Calificación del Estrechamiento del Espacio Articular (JSN) en la Semana 24, en comparación con la Línea Basal. Se modificó la calificación mTSS para la artritis psoriásica al añadir las articulaciones inter-falanges distales de la mano.

El tratamiento con Cimzia® inhibió el avance radiográfico en comparación con el tratamiento con placebo en la Semana 24 al medirlo como el cambio a partir de la Línea Basal en la Calificación mTSS total (la calificación LS promedio [\pm ES] fue de 0.28 [\pm 0.07] en el grupo del placebo en comparación con 0.06 [\pm 0.06] en el grupo de Cimzia® todas las dosis; p = 0.007). Entre los pacientes que permanecieron en el estudio, se mantuvo la inhibición del avance radiográfico con el tratamiento con Cimzia® hasta la Semana 216.

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud:

En el Estudio PsA001, los pacientes tratados con Cimzia® reportaron mejorías significativas en la función física al ser evaluados con el Cuestionario de Evaluación de la Salud - Índice de Incapacidad (HAQ - DI) y en el dolor evaluado por medio de la

ORIGINAL



Evaluación del Paciente del Dolor por la Artritis (PAAP, por sus siglas en inglés) a partir de la Semana 1 hasta la Semana 24 en comparación con el placebo (ver Tabla 10). Los pacientes tratados con Cimzia® reportaron mejorías significativas en el cansancio (fatiga) según lo reportado por medio de la Escala de Evaluación de la Fatiga (FAS) a partir de la Semana 2 hasta la Semana 24 en comparación con el placebo. Los pacientes tratados con Cimzia® reportaron mejorías significativas en la calidad de vida relacionada con la salud de acuerdo a lo medido por medio de QoL de la artritis psoriásica (PsAQoL) y los Resúmenes de los Componentes Físicos y Mentales en las calificaciones de todos los dominios desde la Semana 4 hasta la Semana 24. Los pacientes tratados con Cimzia® reportaron mejorías en la productividad relacionada a la artritis psoriásica en el trabajo y dentro de su hogar, según lo reportado por medio de la Encuesta de Productividad Laboral a partir de la Semana 4 hasta la Semana 24 en comparación con el placebo. La mejoría en todos los resultados mencionados anteriormente se mantuvo hasta la Semana 216.

Espondiloartritis axial

Se evaluó la eficacia y seguridad de Cimzia® en un estudio multicéntrico, asignado aleatoriamente, doble-ciego, controlado por placebo (AS001) en 325 pacientes ≥ 18 años de edad con inicio en la edad adulta de la espondiloartritis axial activa durante al menos 3 meses, según lo definido por los Criterios de Clasificación de la Evaluación de la Sociedad Internacional de la Espondiloartritis (ASAS) para la espondiloartritis axial. Espondiloartritis axial se refiere a espondiloartritis con involucramiento predominantemente axial e incluye el sub-grupo espondilitis anquilosante de la enfermedad, así como también a un sub-grupo sin una evidencia definitiva de sacroilitis en radiografías simples, a la cual se refiere como espondiloartritis axial no-radiográfica. La población de espondiloartritis axial se incluyó en el estudio con ambas sub-poblaciones de espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica. Los pacientes padecían la enfermedad activa según lo definido por el Índice de Actividad de la Enfermedad Espondilitis Anquilosante (BASDAI) ≥ 4 , dolor de la columna ≥ 4 , en una Escala de Calificación Numérica (NRS) del 0 al 10 y PCR aumentada o la evidencia actual de sacroilitis con Imágenes de Resonancia Magnética (IMR). Los pacientes debían haber sido intolerantes o haber tenido una respuesta inadecuada al menos a un fármaco AINE. En general, el 16% de los pacientes había tenido una exposición previa a un antagonista del TNF. Se trató a los pacientes con una dosis de carga de Cimzia® de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4 (para ambos brazos de tratamiento) o placebo seguido ya sea con una dosis de 200 mg de Cimzia® cada 2 semanas o bien 400 mg de Cimzia® cada 4 semanas o placebo. El 87.7% de los pacientes recibió AINEs concomitantes. La variable primaria para la eficacia fue la proporción de respuestas ASAS 20 en la Semana 12. Participaron 153 pacientes en un sub-estudio de imagenología. El periodo del ensayo de 24 semanas de tratamiento, doble ciego, controlado con placebo fue seguido por un periodo de 24 semanas de tratamiento a dosis ciega y un periodo de 156 semanas de tratamiento abierto. La duración total del ensayo fue de 204 semanas. Todos los pacientes recibieron Cimzia en los periodos a dosis ciega y el periodo de seguimiento abierto. Un total de 199 pacientes (61.2 % de los pacientes aleatorizados) completaron el estudio hasta la semana 204.

Respuesta Clínica

En el Estudio AS001, en la Semana 12, se lograron las respuestas ASAS20 en el 58% de los pacientes que recibieron Cimzia® 200 mg cada 2 semanas y 64% de los pacientes que recibieron Cimzia® 400 mg cada 4 semanas en comparación al 38% de los pacientes que recibieron placebo ($p < 0.01$). En las Semanas 12 y 24, el porcentaje de sujetos con una respuesta ASAS 40 fue mayor en los grupos tratados con Cimzia® en comparación con el placebo. Las respuestas fueron similares en los pacientes que estuvieron recibiendo Cimzia® 200 mg cada 2 semanas o bien Cimzia® 400 mg cada 4 semanas (vea la Tabla 12). Se lograron resultados similares tanto para las sub-poblaciones de la espondilitis anquilosante como de espondiloartritis axial (vea la Tabla 13).

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-34306138-APN-DECBR#ANMAT

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

página 17 de 42

ROBANA LAURA KELMAN
APODERADA

Los pacientes tratados con Cimzia® también tuvieron una mejoría significativa en comparación con el placebo en los componentes múltiples de la actividad de la enfermedad de espondiloartritis axial (vea la Tabla 14). Entre los pacientes que permanecieron en el estudio, las mejoras en ASAS20, 40, 5/6, remisión parcial y BASDAI-50, así como en los componentes múltiples de la actividad de la enfermedad de espondiloartritis axial se mantuvieron hasta la Semana 204 en el total de la población, así como en las sub-poblaciones.

Tabla 12: Respuesta de la Eficacia en AS001: reducción de los signos y síntomas en la población en general (porcentaje de los pacientes)

Parámetros	Placebo N=107	Cimzia® ^(a) 200 mg C/2 Sem. N=111	Cimzia® ^(b) 400 mg C/4 Sem. N=107	Cimzia® todos los regímenes de dosificación ^(c) N=218
ASAS 20^(d,e)				
Semana 12	38%	58%*	64%**	61%**
Semana 24	29%	67%**	70%**	68%**
ASAS 40^(d,f)				
Semana 12	18%	43%**	49%**	46%**
Semana 24	15%	51%**	52%**	52%**
ASAS 5/6^(d,f)				
Semana 12	8%	45%**	41%**	43%**
Semana 24	5%	37%**	48%**	42%**
Remisión parcial^(d,f)				
Semana 12	4%	23%**	24%**	24%**
Semana 24	9%	31%**	30%**	30%**
BASDAI-50^(d,f)				
Semana 12	13%	45%**	44%**	45%**
Semana 24	18%	51%**	54%**	52%**

^(a)Cimzia® administrado cada 2 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4

^(b)Cimzia® administrado cada 4 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4

^(c)Cimzia® todos los regímenes de dosificación = datos obtenidos de Cimzia® 200 mg administrados cada 2 semanas precedidos por una dosis de carga de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4 más Cimzia® 400 mg administrado cada 4 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4

^(d)Diferencia del tratamiento: Cimzia® 200 mg - placebo, Cimzia® 400 mg - placebo (y el correspondiente IC 95% y valor-p) se estiman utilizando los errores estándar asintóticos de Wald de dos colas. Se utiliza la Imputación del Sujeto sin Respuesta (NRI).

^(e)Los resultados provienen del conjunto de asignación aleatoria

^(f)Los resultados provienen del conjunto de análisis completo

*p < 0.01, Cimzia® vs. placebo,

** p < 0.001, Cimzia® vs. placebo

Tabla 13: Respuesta de la Eficacia en AS001: reducción de los signos y síntomas en las sub-poblaciones de la espondilitis anquilosante y de la espondiloartritis axial (porcentaje de los pacientes)

Parámetros	Espondilitis anquilosante		Espondiloartritis axial no-radiográfica	
	Placebo N=57	Cimzia® todos los regímenes de dosificación ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia® todos los regímenes de dosificación ^(a) N=97
ASAS20^(b,c)				
Semana 12	37%	60%*	40%	61%*
Semana 24	33%	69%**	24%	68%**

ORIGINAL



ASAS40^(c,d)				
Semana 12	19%	45%**	16%	47%**
Semana 24	16%	53%**	14%	51%**
ASAS 5/6^(c,d)				
Semana 12	9%	42%**	8%	44%**
Semana 24	5%	40%**	4%	45%**
Remisión parcial^(c,d)				
Semana 12	2%	20%**	6%	29%**
Semana 24	7%	28%**	10%	33%**
BASDAI 50^(c,d)				
Semana 12	11%	41%**	ND	ND
Semana 24	16%	49%**	ND	ND

(a) Cimzia® todos los regímenes de dosificación = datos obtenidos de Cimzia® 200 mg administrados cada 2 semanas precedidos por una dosis de carga de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4 más Cimzia® 400 mg administrado cada 4 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4

(b) Los resultados provienen del conjunto de asignación aleatoria

(c) Diferencia del tratamiento: Cimzia® 200 mg - placebo, Cimzia® 400 mg - placebo (y el correspondiente IC 95% y valor-p) se estiman utilizando los errores estándar asintóticos de Wald de dos colas. Se utiliza la Imputación del Sujeto sin Respuesta (NRI).

(d) Conjunto de Análisis Completo

ND = No disponible

*p < 0.05, Cimzia® vs. placebo,

** p < 0.001, Cimzia® vs. placebo

Tabla 14: Componentes de la actividad de la enfermedad espondiloartritis en el estudio AS001 en la población en general

Parámetros	Placebo N=106			Cimzia® ^(a) 200 mg C/2 Semanas N=111			Cimzia® ^(b) 400 mg C/ 4 Semanas N=107		
	Línea Basal	Semana 12	Semana 24	Línea Basal	Semana 12	Semana 24	Línea Basal	Semana 12	Semana 24
Criterios de la Respuesta ASAS20									
-Evaluación Global [PtGADA] ^(c, d)	6.84	5.65	5.92	7.14	4.17**	3.64**	7.00	3.87**	3.79**
-Dolor [Dolor espinal total] ^(c, e)	7.08	5.68	5.75	7.06	4.04**	3.81**	6.92	4.01**	3.70**
-Función [BASFI] ^(c, f)	5.49	4.93	4.97	5.26	3.34**	2.86**	5.40	3.40**	3.10**
-Inflamación [BASDAI promedio de Q5/6] ^(c, g)	6.61	5.40	5.39	6.61	3.48**	3.05**	6.55	3.38**	3.04**
Dolor espinal nocturno ^(c, h)	6.90	5.52	5.62	6.94	3.74**	3.27**	6.86	3.65**	3.25**
BASDAI ^(c, i)	6.42	5.31	5.34	6.49	3.81**	3.33**	6.39	3.71**	3.31**
-BASDAI-Fatiga ^(c, j)	6.48	5.63	5.63	6.77	4.51**	4.14**	6.74	4.52**	3.99**
BASMI ^(c, k)	3.99	3.85	3.83	3.71	3.14**	3.10**	3.81	3.36*	3.23**

(a) Cimzia® administrado cada 2 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4

(b) Cimzia® administrado cada 4 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4

(c) Modelo ANCOVA con tratamiento, región, criterio NS modificado (S/N) y exposición previa a un antagonista del TNF (S/N) como factores y la calificación en la Línea Basal como co-variable. Nota: Se utiliza la extrapolación hacia adelante de la última observación (LOCF, por sus siglas en inglés)

(d) PtGADA, NRS, en donde 0 = no activo y 10 = muy activo

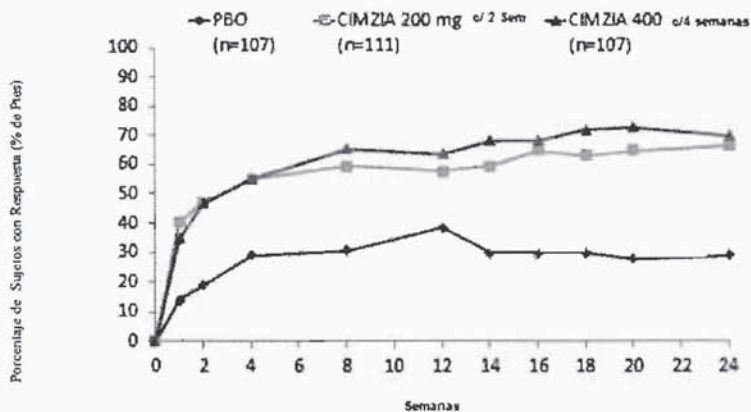
(e) Dolor espinal total NRS en donde 0 = sin dolor y 10 = el dolor más severo

(f) BASFI NRS en donde 0 = fácil y 10 = imposible

- (g) BASDAI Q5 es una NRS en donde 0 = ninguno y 10 es muy severo; BASDAI Q 6 es una NRS en donde 0 = 0 hrs y 10 = 2 ó más horas
 - (h) Dolor Espinal Nocturno, NRS en donde 0 = sin dolor y 10 = el dolor más severo
 - (i) BASDAI NRS en donde 0 = ninguno y 10 = muy severo (excepto las cuestiones de rigidez matutina)
 - (j) BASDAI fatiga NRS en donde 0 = ninguno y 10 = muy severo
 - (k) BASMI consiste en 5 medidas clínicas (rotación cervical, tragus a la distancia de la pared, flexión lateral de la espina, prueba modificada de Schober y distancia inter-maleolar)
- Todos los valores presentados representan el promedio en el conjunto del análisis completo
 ** p < 0.001, Cimzia® vs. placebo
 *p = 0.005, Cimzia® vs. placebo,

El porcentaje de los pacientes que logran las respuestas ASAS20 por visita para el estudio AS001 se muestra en la Figura 3. El porcentaje de sujetos con la respuesta ASAS20 fue clínicamente relevante y significativamente mayor para los grupos de tratamiento con Cimzia® 200 mg cada 2 semanas y Cimzia® 400 mg cada 4 semanas en comparación con el grupo con el placebo en cada visita posterior a la línea basal hasta la Semana 24 (p ≤ 0.01 en cada cita).

Figura 3: Estudio AS001: respuesta ASAS20 a lo largo de 24 semanas en la población en general



**p ≤ 0.01 para ambos brazos de Cimzia® vs. Placebo en cada punto temporal
 Conjunto asignado aleatoriamente (NRI)**

Movilidad de la columna

Se evaluó la movilidad de la columna en el periodo doble ciego, controlado con placebo a través del BASMI en varios puntos en el tiempo, inicio, semana 12 y semana 24. Se demostraron diferencias clínicas y estadísticamente significativas en pacientes tratados con Cimzia® en comparación con pacientes tratados con placebo en cada visita posterior al inicio.

La diferencia con el placebo en el cambio promedio con respecto al inicio en la línea del BASMI en la Semana 12 fue de -0.40 puntos en los pacientes tratados con Cimzia® (p<0.001) y de -0.44 puntos (p<0.001) en la Semana 24. La diferencia con el placebo tendió a ser mayor en la sub-población con espondiloartritis axial (-0.60 y -0.59 puntos en la Semana 12 y la Semana 24, respectivamente) que en la sub-población con espondilitis anquilosante (-0.21 y -0.32 puntos en la Semana 12 y la Semana 24, respectivamente). La mejora en la puntuación lineal de BASMI alcanzada en la Semana 24 se mantuvo hasta la Semana 204.

ORIGINAL



Calificación para la Entesitis de la Espondilitis Anquilosante de Maastricht (MASES, por sus siglas en inglés)

La evaluación de la entesitis mostró una mejoría clínicamente significativa ($p < 0.001$) en los pacientes tratados con Cimzia® en comparación con los pacientes tratados con placebo iniciando en la Semana 16 y se mantuvo hasta la Semana 24. En la Semana 48, la puntuación MASES mejoró adicionalmente y dicha mejoría se mantuvo hasta la Semana 204.

Inhibición de la inflamación en la Imagenología de Resonancia Magnética (IRM)

En un sub-estudio de imagen, se evaluaron los signos de inflamación por medio de IRM en la Semana 12 y se expresaron como cambio de la puntuación inicial para articulaciones sacroilíacas en SPARCC (Consortio de Investigación de la Espondiloartritis de Canadá) y de la puntuación en en ASspiMRI-a en las modificaciones Berlín para la columna. En la Semana 12 se observó una inhibición significativa de los signos de inflamación en las articulaciones sacroilíacas y de la columna en los pacientes tratados con Cimzia® (todos los grupos de dosis), en la totalidad de la población con espondiloartritis así como en las subpoblaciones de espondilitis anquilosante y en los pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica, pero no en los pacientes tratados con placebo.

Entre los pacientes que permanecieron en el estudio, la Inhibición de los signos inflamatorios tanto en las articulaciones sacroilíacas como en la columna se mantuvieron hasta la Semana 204 en el global de la población con espondiloartritis axial, así como también en las subpoblaciones AS y nr-axSpA.

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud:

En el Estudio AS001, los pacientes tratados con Cimzia® reportaron mejorías significativas en la función física evaluada a través de BASFI y en el dolor evaluado por la escala NRS de Dolor de Espalda Total y Nocturno a partir de la Semana 1 hasta la Semana 24 en comparación con el placebo. Los pacientes tratados con Cimzia® reportaron mejorías significativas en el cansancio (fatiga) reportado por el BASDAI-elemento de fatiga a partir de la Semana 1 hasta la Semana 24 en comparación con el placebo (vea la tabla 12). Los pacientes tratados con Cimzia® reportaron mejorías significativas en la calidad de vida relacionada con la salud medida por la espondilitis anquilosante QoL (ASQoL) y el Resumen del Componente Físico y Mentales SF-36 y todas las puntuaciones de todos los dominios en la Semana 24. Los pacientes tratados con Cimzia® reportaron mejorías significativas en espondiloartritis axial relacionadas con la productividad en el trabajo y en el hogar, según lo reportado por la Encuesta de Productividad Laboral a partir de la Semana 4 hasta la Semana 24 en comparación con el placebo. Los resultados de las mejorías anteriormente mencionadas se mantuvieron hasta la Semana 204.

Psoriasis en placas

Se evaluó la eficacia y seguridad de Cimzia® en dos estudios controlados con placebo (CIMPASI-1 y CIMPASI-2) y con un estudio controlado con el placebo y el activo (CIMPACT) en pacientes ≥ 18 años de edad con psoriasis en placas crónica de moderada a severa durante al menos 6 meses. Los pacientes presentaban una puntuación de Área de Psoriasis y un Índice de Severidad (PASI, por su acrónimo en inglés) ≥ 12 , involucramiento del área de la superficie corporal (BSA) $\geq 10\%$, Evaluación Global del Médico (PGA) de ≥ 3 , y eran candidatos para terapia sistémica y/o fototerapia y/o quimioterapia. Los pacientes que eran no respondedores "primarios" para cualquier terapia biológica previa (definidos como sin respuesta dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento) quedaron excluidos de los estudios de fase III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 y CIMPACT). La eficacia y seguridad de Cimzia® se evaluaron contra etanercept en el estudio CIMPACT.

En los estudios CIMPASI-1 y CIMPASI-2, los puntos finales principales conjuntos fueron la proporción de pacientes que lograron un PASI de 75 y PGA "claros" o "casi claros" (con una reducción de al menos 2 puntos a partir del inicio) en la Semana 16. En el estudio

ORIGINAL



CIMPACT, el punto final principal de eficacia fue la proporción de pacientes que lograron PASI 75 en la Semana 12. PASI75 y PGA en la Semana 16 fueron los puntos finales secundarios. PASI90 en la Semana 16 fue un punto final secundario clave en los 3 estudios.

Los estudios CIMPASI-1 y CIMPASI-2 evaluaron a 234 pacientes y 227 pacientes, respectivamente. En ambos estudios, los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir placebo o Cimzia® 200 mg cada 2 semanas (posterior a una dosis de carga de Cimzia® 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4) o Cimzia® 400 cada 2 semanas. En la semana 16, los pacientes asignados aleatoriamente a Cimzia® que lograron una respuesta PASI 50 siguieron recibiendo Cimzia® hasta la Semana 48 a la misma dosis asignada aleatoriamente. Los pacientes originalmente aleatorizados al placebo que lograron una respuesta PASI 50, pero no la respuesta PASI 75 en la Semana 16, recibieron Cimzia® 200 mg cada 2 semanas (con una dosis de carga de Cimzia® 400 mg en las Semanas 16, 18 y 20). Los pacientes con una respuesta inadecuada en la Semana 16 (PASI 50 no-respondedores) fueron elegibles para recibir Cimzia® 400 mg cada 2 semanas hasta la semana 48 en una forma de etiqueta abierta.

El estudio CIMPACT evaluó a 559 pacientes. Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir placebo o Cimzia® 200 mg cada 2 semanas (posterior a una dosis de carga de Cimzia® 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4), o Cimzia® 400 mg cada 2 semanas hasta la Semana 16, o etanercept 50 mg dos veces por semana, hasta la Semana 12. Los pacientes aleatorizados originalmente para Cimzia® y que lograron una respuesta PASI75 en la Semana 16 fueron reasignados aleatoriamente basándose en su esquema de dosificación original. Los pacientes con Cimzia® 200 mg cada 2 semanas se reasignaron aleatoriamente a Cimzia® 200 mg cada 2 semanas, Cimzia® 400 mg cada 4 semanas o al placebo.

Se evaluó a los pacientes en una forma doble-ciego, controlada con placebo hasta la Semana 48. Todos los pacientes que no lograron una respuesta PASI75 en la Semana 16, ingresaron a un brazo de rescate y recibieron Cimzia® 400 mg cada 2 semanas.

Los pacientes fueron en su mayoría predominantemente masculinos (64%), caucásicos (94%), con una edad promedio de 45.7 años (18 a 80 años); de estos, el 7.2% tenían \geq 65 años de edad. De los 850 pacientes asignados aleatoriamente para recibir placebo o Cimzia® en estos estudios controlados con placebo, 29% de los pacientes no tenían exposición previa a la terapia sistémica para el tratamiento de la psoriasis. El 47% había recibido fototerapia o quimioterapia previa, y el 30% habían recibido terapia biológica previa para el tratamiento de la psoriasis. El 47% había recibido fototerapia o quimioterapia, y 30% había recibido terapia biológica previa para el tratamiento de la psoriasis. De los 850 pacientes, el 14% había recibido al menos un antagonista del TNF, 13% había recibido un anti-IL-17, y 5% había recibido un anti-IL 12/23. El dieciocho por ciento de los pacientes reportaron un historial de artritis psoriásica en la línea basal. El puntaje PASI promedio de en la línea basal fue de 20 en un rango de 12 a 69. El puntaje PGA en la línea basal estuvo en un rango de moderado (70%) a severo (30%). La BSA basal promedio fue del 25% en un rango del 10% al 96%.

Respuesta Clínica en la Semana 16 y 48

Los resultados clave de los estudios CIMPASI-1 y CIMPASI-2 se presentan en la Tabla 15.

ORIGINAL



Tabla 15: Respuesta clínica en los estudios CIMPASI-1 y CIMPASI-2 en la Semana 16 y Semana 48

	Semana 16			Semana 48	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia® 200 mg C/ 2 SEM ^{a)} N=95	Cimzia® 400 mg C/ 2 SEM N=88	Cimzia® 200 mg C/ 2 SEM N=95	Cimzia® 400 mg C/ 2 SEM N=88
PGA claro o casi claro ^{b)}	4.2%	47.0%*	57.9%*	52.7%	69.5%
PASI 75	6.5%	66.5%*	75.8%*	67.2%	87.1%
PASI 90	0.4%	35.8%*	43.6%*	42.8%	60.2%
CIMPASI-2					
	Placebo N=49	Cimzia® 200 mg C/ 2 SEM ^{a)} N=91	Cimzia® 400 mg C/ 2 SEM N=87	Cimzia® 200 mg C/ 2 SEM N= 91	Cimzia® 400 mg C/ 2 SEM N= 87
PGA claro o casi claro ^{b)}	2.0%	66.8%*	71.6%*	72.6%	66.6%
PASI 75	11.6%	81.4%*	82.6%*	78.7%	81.3%
PASI 90	4.5%	52.6%*	55.4%*	59.6%	62.0%

a) Cimzia® 200 mg administrado cada 2 semanas, precedido por una dosis de carga de 400 mg en la Semana 0, 2, 4.

b) PGA escala de 5 categorías. El éxito del tratamiento como "piel limpia" (0) o "casi limpia" (1) consistía en la ausencia de signos de psoriasis o una coloración normal a rosa de las lesiones, sin engrosamiento de la placa, y una descamación focal nula a mínima.

* Cimzia® vs placebo: p<0.0001.

Las frecuencias de las respuestas y los valores-p para PASI y PGA se estimaron basándose en un modelo de regresión logístico en el cual los datos faltantes se imputaron utilizando una imputación múltiple basada en el método MCMC. Los sujetos que fueron rescatados o se retiraron (con base en el fracaso para lograr la respuesta PASI 50) recibieron tratamiento como no-respondedores en la Semana 48.

Los resultados provienen del Conjunto Asignado Aleatoriamente.

Los resultados clave del estudio CIMPACT se presentan en la Tabla 16.

Tabla 16: Respuesta clínica en el estudio CIMPACT en la Semana 12 y Semana 16

	Semana 12				Semana 16		
	Placebo N=57	Cimzia® 200 mg C/ 2 SEM ^{a)} N=165	Cimzia® 400 mg C/ 2 SEM N=167	Etanercept 50 mg 2 veces/SEM N=170	Placebo N=57	Cimzia® 200 mg C/ 2 SEM N=165	Cimzia® 400 mg C/ 2 SEM N=167
PASI 75	5%	61.3%*§	66.7%*§§	53.3%	3.8%	68.2%*	74.7%*
PASI 90	0,2%	31.2%*	34.0%*	27.1%	0.3%	39.8%*	49.1%*
PGA claro o casi claro b)	1,9%	39.8%**	50.3%*	39.2%	3.4%	48.3%*	58.4%*

a) Cimzia® 200 mg administrado cada 2 semanas, precedido por una dosis de carga de 400 mg en la Semana 0, 2, 4.

b) PGA escala de 5 categorías. El éxito del tratamiento como "claro" (0) o "casi claro" (1) consistía en la ausencia de signos de psoriasis o una coloración normal a rosa de las lesiones, sin engrosamiento de la placa, y una descamación focal nula o casi mínima.

* Cimzia® vs placebo: $p < 0.0001$.

§ Cimzia® 200 mg cada 2 semanas contra etanercept 50 mg dos veces a la semana demostró no-inferioridad (la diferencia entre etanercept y Cimzia® 200 mg cada 2 semanas fue del 8.0%, IC 95% - 2.9, 18.9, basado en un margen de no - inferioridad pre - especificado del 10%).

§§ Cimzia® 400 mg cada 2 semanas contra etanercept 50 mg dos veces a la semana demostró superioridad ($p < 0.05$).

**Cimzia® vs Placebo < 0.001 . Las frecuencias de las respuestas y los valores-p se basaron en un modelo de regresión logístico. Los datos faltantes se imputaron utilizando imputación múltiple basada en el método MCMC.

Los resultados provienen del Conjunto Asignado Aleatoriamente.

En los 3 estudios, la frecuencia de las respuestas PASI75 fue significativamente mayor para Cimzia® comparada con el placebo iniciando en la Semana 4.

Ambas dosis de Cimzia® demostraron eficacia en comparación con el placebo, independientemente de la edad, género, peso corporal, IMC, duración de la enfermedad psoriásica, tratamiento previo con terapias sistémicas y tratamiento previo con medicamentos de origen biológico.

Mantenimiento de la respuesta

En un análisis integrado de CIMPASI-1 y CIMPASI-2, entre los pacientes que fueron respondedores PASI75 en la Semana 16 y recibieron Cimzia® 400 mg cada 2 semanas o Cimzia® 200 mg cada tercer semana, las frecuencias de la respuesta de mantenimiento en la Semana 48 fueron del 98.0% y 87.5%, respectivamente. Entre los pacientes con PGA clara o casi clara en la Semana 16 y que recibieron Cimzia® 400 mg cada 2 semanas o Cimzia® 200 mg cada 2 semanas, la frecuencia de la respuesta de mantenimiento en la Semana 48 fueron del 85.9% y 84.3%, respectivamente. Estas frecuencias de la respuesta se basaron en un modelo de regresión logístico, en el que los datos faltantes se imputaron utilizando imputación múltiple (método MCMC).

En el estudio CIMPACT, entre los respondedores PASI75 en la Semana 16 que recibieron Cimzia® 400 mg cada 2 semanas y fueron reasignados aleatoriamente ya sea a Cimzia® 400 mg cada 2 semanas, Cimzia® 200 mg cada 2 semanas o placebo, hubo un porcentaje mayor de respondedores PASI 75 en la Semana 48 en los grupos con Cimzia®, en comparación con el placebo (98.0%, 80.0% y 36.0%, respectivamente). Entre los respondedores PASI75 en la Semana 16 que recibieron Cimzia® 200 mg cada 2

ORIGINAL



semanas y fueron reasignados aleatoriamente ya sea a Cimzia® 400 mg cada 4 semanas, Cimzia® 200 mg cada 2 semanas o al placebo, también existió un porcentaje mayor de respondedores PASI75 en la Semana 48 en los grupos con Cimzia® en comparación con el placebo (88.6%, 79.5% y 45.5%, respectivamente). Se utilizó la imputación del no - respondedor para los datos faltantes.

Resultados de Calidad de Vida / reportados por el paciente

Se demostraron mejorías estadísticamente significativas en la semana 16 (CIMPASI-1 y CIMPASI-2) desde la línea basal comparado con el placebo en el DLQI (Índice Dermatológico de Calidad de Vida). El promedio de disminución (mejoría) en el DLQI a partir de la línea basal estuvo en un rango de -8.9 a -11.1 con Cimzia® 200 mg cada 2 semanas, de -9.6 a -10.0 con Cimzia 400 mg cada 2 semanas, contra -2.9 a -3.3 para el placebo en la semana 16.

Además, en la Semana 16, el tratamiento con Cimzia® se asoció con una proporción mayor de pacientes que lograron un puntaje DLQ1 de 0 o 1 (Cimzia® 400 mg cada 2 semanas, 45.5% y 50.6% respectivamente); Cimzia® 200 mg cada 2 semanas, 47.4% y 46.2%, respectivamente contra placebo, 5.9% y 8.2% respectivamente.

Los pacientes tratados con Cimzia® reportaron mejorías mayores en comparación con el placebo en la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS)-D.

Las mejorías en todos los resultados arriba mencionados se mantuvieron hasta la Semana 48.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las cuales Cimzia® está indicado.

Cimzia® se administra mediante inyección subcutánea. Cimzia® debe ser aplicado cuando el líquido esté a temperatura ambiente. El contenido total (1 mL) de la jeringa prellenada debe solamente administrarse como inyección subcutánea.

Los lugares de la inyección deben rotarse y las inyecciones no deben aplicarse en áreas donde la piel es sensible, con tendencia a producir hematomas, enrojecimiento o durezas. Cuando se requiera una dosis de 400 mg (administrada como dos inyecciones subcutáneas de 200 mg), se deben aplicar las inyecciones en lugares diferentes, muslo o abdomen.

La solución debe ser inspeccionada visualmente de manera cuidadosa para detectar la presencia de material particulado y decoloración antes de su administración. La solución debe ser un líquido claro incoloro a amarillo, esencialmente libre de partículas y no debe usarse en caso de estar turbia o si existiera material particulado.

Posología

Enfermedad de Crohn, Artritis Reumatoidea, Artritis Psoriásica Espondiloartritis axial, Psoriasis en placas

•Dosis de carga

La dosis de carga recomendada de Cimzia® para pacientes adultos es 400 mg (administrada en 2 inyecciones de 200 mg cada una por vía sub-cutánea) en las semanas 0, 2 y 4. En artritis reumatoidea y artritis psoriásica, durante el tratamiento con Cimzia® se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado.

•Dosis de mantenimiento

Enfermedad de Crohn

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia® para adultos con enfermedad de Crohn es 400 mg cada 4 semanas.

ORIGINAL



Artritis reumatoidea

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia® para adultos con artritis reumatoidea es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia® 400 mg cada 4 semanas. Durante el tratamiento con Cimzia® se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado.

Espondiloartritis axial

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia® para pacientes adultos con espondiloartritis axial es de 200 mg cada dos semanas o 400 mg cada 4 semanas.

Artritis Psoriásica

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia® para pacientes adultos con artritis psoriásica es de 200 mg cada dos semanas o 400 mg cada 4 semanas. Durante el tratamiento con Cimzia® se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado.

Para las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no hayan mostrado evidencia de beneficio terapéutico dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento.

Psoriasis en placas

Después de la dosis inicial, la dosis de mantenimiento de Cimzia® para pacientes adultos con psoriasis en placas es de 200 mg cada 2 semanas. Se puede considerar una dosis de 400 mg cada 2 semanas para pacientes con respuesta insuficiente.

Los datos disponibles en adultos con psoriasis en placas sugieren que una respuesta clínica generalmente se logra dentro de las 16 semanas del tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente seguir la terapia en los pacientes que no muestran evidencia de beneficios terapéuticos dentro de las primeras 16 semanas del tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta inicial parcial pueden mejorar subsecuentemente continuando el tratamiento más allá de las 16 semanas.

Dosis olvidada

Los pacientes que hayan olvidado inyectarse una dosis se deben inyectar la siguiente dosis de Cimzia® tan pronto como lo recuerden y continuar inyectándose las dosis siguientes como se les indicó.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (< 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cimzia® en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se necesita ajuste de dosis. No se observó ningún efecto de la edad en los análisis farmacocinéticos poblacionales.

Insuficiencia hepática y renal

Cimzia® no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones de dosis.

Preparación y Administración de Cimzia® Usando la Jeringa Prellenada

Las zonas adecuadas para la inyección incluyen el muslo o el abdomen.

Un paciente se puede autoinyectar Cimzia® si un médico determina que es apropiado, con seguimiento médico, en caso de ser necesario, después de la correspondiente

capacitación en la técnica de inyección subcutánea. Los pacientes que usan Cimzia® deben ser instruidos para inyectar la cantidad total de la jeringa prellenada (1 mL). Las zonas adecuadas para la inyección incluyen el muslo o el abdomen.

Monitoreo para Evaluar la Seguridad

Antes de iniciar la terapia con Cimzia®, todos los pacientes deben ser evaluados de infección por tuberculosis tanto activa como inactiva (latente). La posibilidad de tuberculosis latente no detectada debe considerarse en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis y si tuvieron un contacto cercano con una persona con tuberculosis activa. Se deben realizar los correspondientes análisis de detección (por ejemplo, análisis en la piel de tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes.

Medicamentos Concomitantes

Cimzia® puede ser usado como monoterapia o concomitantemente con drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD) no biológicas. En el registro de los estudios clínicos de artritis reumatoidea, los pacientes que recibieron terapia con Cimzia® también tomaron metotrexato (MTX) concomitante con la dosis recomendada de Cimzia® de 200 mg semana por medio. En los estudios clínicos de la artritis psoriásica y de la espondiloartritis axial, se permitieron los corticoesteroides orales, los DMARDs (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina) (estudio clínico de la espondiloartritis axial exclusivamente) y AINEs como terapia concomitante.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves como sepsis o infecciones oportunistas.

Insuficiencia cardíaca de moderada a grave (clases III/IV según la clasificación de la NYHA)

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:

Riesgo de Infecciones Serias

Los pacientes tratados con Cimzia® se encuentran en un riesgo aumentado para desarrollar infecciones graves que involucran a varios sistemas, órganos y sitios que pueden conducir a la hospitalización o la muerte.

Con el uso de bloqueadores del TNF se han reportado infecciones oportunistas debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales, parásitos u otros oportunistas, los cuales incluyen aspergilosis, blastomycosis, candidiasis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis. Con frecuencia, los pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de sólo localizada.

El tratamiento con Cimzia® no debe iniciarse en pacientes con infección activa, incluyendo infecciones localizadas clínicamente importantes. Los pacientes mayores de 65 años de edad, pacientes en condiciones de co-morbilidad, y / o pacientes a quienes se administran inmuno-supresores concomitantes (por ejemplo: corticoesteroides o metotrexato) pueden estar un riesgo mayor de tener una infección. Los riesgos y beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento en pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- quienes hayan estado expuestos a tuberculosis
- quienes hayan residido o viajado a zonas de tuberculosis endémica o micosis endémica, tales como histoplasmosis, coccidioidomycosis o blastomycosis
- con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a la infección

ORIGINAL



Tuberculosis

Se han observado casos de reactivación de tuberculosis o nuevas infecciones por tuberculosis en pacientes que recibieron Cimzia®, incluyendo pacientes que han recibido previamente tratamiento para la tuberculosis latente o activa. Los pacientes deben ser evaluados por factores de riesgo de tuberculosis y analizados por infección latente antes de iniciar el tratamiento con Cimzia® y periódicamente durante la terapia.

El tratamiento de la infección por tuberculosis latente antes de la terapia con agentes bloqueantes de TNF ha demostrado reducir el riesgo de reactivación de la tuberculosis durante la terapia. La induración de 5 mm o mayor con análisis de piel de tuberculina debe considerarse un resultado de análisis positivo cuando se evalúa si se requiere tratamiento para tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento con Cimzia®, aún para pacientes previamente vacunados con Bacilo Calmette-Guerin (BCG).

La terapia antituberculosis también debe considerarse previo a la iniciación de Cimzia® en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar un adecuado curso del tratamiento, y para pacientes con un análisis negativo para tuberculosis latente pero que tienen factores de riesgo para la infección de tuberculosis. A pesar del tratamiento profiláctico previo o concomitante para la tuberculosis, han ocurrido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia®. Algunos pacientes que han recibido un tratamiento exitoso para tuberculosis activa han vuelto a desarrollar la tuberculosis mientras que están siendo tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia®.

Se recomienda la consulta con un médico especializado en el tratamiento de la tuberculosis para ayudar en la decisión de si es apropiado iniciar una terapia antituberculosis en el paciente.

Si se diagnostica tuberculosis latente debe iniciarse un tratamiento antituberculoso adecuado y de acuerdo con las recomendaciones locales antes de comenzar el tratamiento con Cimzia®.

La tuberculosis debe ser fuertemente considerada en pacientes que desarrollan una nueva infección durante el tratamiento con Cimzia®, especialmente en pacientes que han viajado previa o recientemente a países con una alta prevalencia de tuberculosis, o quienes han tenido un contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Se debe aconsejar a los pacientes que consulten con su médico si aparecen signos o síntomas que sugieran una infección tuberculosa (por ej. tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula, apatía) durante o después del tratamiento con Cimzia®.

Monitoreo

Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente por el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Cimzia®, incluyendo el desarrollo de tuberculosis en pacientes cuyo resultado fue negativo para la infección de tuberculosis latente antes de iniciar la terapia. Los análisis para infección de tuberculosis latente pueden también ser falsamente negativos mientras se mantiene la terapia con Cimzia®.

Cimzia® debe ser discontinuado si un paciente desarrolla una infección seria o sepsis. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con Cimzia® debe ser cuidadosamente controlado, someterse a un análisis diagnóstico inmediato, completo y apropiado para un paciente inmunocomprometido, y se debe iniciar la terapia antimicrobiana adecuada.

Infecciones Fúngicas Invasivas

Para pacientes que residen o viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infección fúngica invasiva si desarrollan una enfermedad sistémica seria. Se debe considerar la correspondiente terapia antifúngica empírica mientras se realiza un

ORIGINAL



análisis diagnóstico. Los análisis de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis pueden ser negativos en algunos pacientes con infección activa. Cuando fuera posible, la decisión de administrar terapia antifúngica empírica en estos pacientes debe plantearse en la consulta con el médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas y se debe tener en cuenta tanto el riesgo de infección fúngica severa como los riesgos de la terapia antifúngica.

Neoplasias

Se desconoce el papel potencial de los antagonistas del TNF en el desarrollo de tumores malignos. En los estudios clínicos con Cimzia® y otros antagonistas del TNF, se han reportado más casos de linfoma y otros tumores malignos entre los pacientes que reciben antagonistas del TNF que en los pacientes controlados a quienes se les administra placebo [ver *Reacciones Adversas*]. El tamaño del grupo de control y la duración limitada de las etapas controladas de los estudios excluye la capacidad para establecer conclusiones firmes.

No se han llevado a cabo estudios que incluyan a pacientes con un historial de tumores malignos, o que continúen el tratamiento en pacientes que desarrollen tumores malignos, mientras que se les administra Cimzia®. De este modo, se debe tener especial precaución al considerar el tratamiento con Cimzia® en dichos pacientes.

Los pacientes con AR, en particular aquellos con la patología altamente activa, se encuentra en un riesgo elevado para desarrollar linfoma. De forma similar, los pacientes con la enfermedad de Crohn u otras enfermedades que requieren la exposición crónica a terapias de inmunosupresión pueden encontrarse en un riesgo mayor que la población en general para desarrollar linfoma, aún en la ausencia de la terapia con un antagonista del TNF.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso post-comercialización de antagonistas del TNF en AR y para otras indicaciones. Aún en la ausencia de la terapia con antagonistas del TNF, los pacientes con AR pueden encontrarse en un riesgo mayor (aproximadamente el doble) que la población en general de desarrollar leucemia.

Con el conocimiento actual, no se puede excluir un riesgo posible para desarrollar linfoma u otros tumores malignos en los pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Se han reportado tumores malignos, algunos fatales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) quienes reciben tratamiento con antagonistas del TNF (inicio de terapia \leq 18 años de edad), de los cuales Cimzia® es un miembro. Aproximadamente, la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo el linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaron una variedad de diferentes tumores malignos e incluyeron tumores raros que usualmente están asociados con la inmunosupresión y tumores malignos que usualmente no se observan en niños y adolescentes. Los tumores malignos ocurrieron después de una mediana de 30 meses de terapia (rango de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores concomitantes. Dichos casos se reportaron de forma post-comercialización y se derivaron de una variedad de fuentes, incluyendo registros y reportes espontáneos post-comercialización. Cimzia® no está indicado para utilizarlo en pacientes pediátricos.

En pacientes tratados con antagonistas del TNF se han reportado casos post-comercialización de linfoma hepatoesplénico de las células T (HSTCL, por sus siglas en inglés), un tipo raro de linfoma de las células T que tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y usualmente es fatal. La mayoría de los casos de antagonistas del TNF reportados ocurrieron en adolescentes y adultos masculinos jóvenes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Casi la totalidad de dichos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina y/o 6-mercaptopurina de forma concomitante con un antagonista del TNF en el momento o previo al diagnóstico.

Cánceres de piel

Se ha reportado melanoma y carcinoma de las células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia®. Se recomiendan exámenes periódicos en

piel para todos los pacientes, en particular para aquellos con factores de riesgo a cáncer en piel.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista-TNF, infliximab, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más neoplasias, la mayoría de pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo importante. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice cualquier antagonista-TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir neoplasias por fumar en exceso.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Cimzia® está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave. En un ensayo clínico con otro antagonista-TNF se observó un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y un aumento de la mortalidad debido a esta patología. También se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con artritis reumatoidea que estaban recibiendo Cimzia®. Cimzia® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clases I/II de la NYHA). El tratamiento con Cimzia® debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca congestiva o presenten empeoramiento de los síntomas.

Reacciones de Hipersensibilidad

Raramente se han reportado los siguientes síntomas que pueden ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad después de la administración de Cimzia® a los pacientes: angioedema, disnea, hipotensión, enrojecimiento, enfermedad sérica y urticaria. Algunas de estas reacciones ocurren después de la primera administración de Cimzia®. Si tales reacciones ocurren, descontinúe la administración adicional de Cimzia® e instituya la terapia apropiada. No existen datos acerca de los riesgos de utilizar Cimzia® en pacientes que han experimentado una reacción severa de hipersensibilidad hacia otro antagonista del TNF; en dichos pacientes se requiere precaución [ver Reacciones Adversas].

Sensibilidad al látex El protector de la aguja en el interior de la tapa removible de la jeringa prellenada de Cimzia®, contiene un derivado de látex de hule natural. El contacto con el látex de hule natural puede provocar reacciones alérgicas severas en individuos sensibles al látex. A la fecha, no se ha detectado la proteína antigénica del látex en la tapa removible de la aguja de la jeringa prellenada de Cimzia®. Sin embargo, no se puede descartar por completo el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad en aquellos individuos sensibles al látex.

Reactivación del Virus de la Hepatitis B

Ha ocurrido la reactivación de la hepatitis B en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluyendo Cimzia®, en quienes son portadores crónicos de este virus (esto es, positivo al antígeno de superficie). En algunas instancias, la reactivación del HBV que ocurre junto con la terapia con bloqueantes de TNF ha sido fatal. La mayoría de los informes han ocurrido en pacientes que recibieron concomitantemente otros medicamentos que suprimen el sistema inmune, que también pueden contribuir a la reactivación del HBV.

Se debe realizar la prueba de HBV a los pacientes, antes de iniciar la terapia con Cimzia®. Para los pacientes con un resultado positivo de la prueba para la infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. No están disponibles los datos adecuados sobre la seguridad y la eficacia de tratar a pacientes que son portadores de HBV con la terapia antiviral junto con la terapia con bloqueante de TNF para evitar la reactivación del HBV. Los pacientes que son portadores de HBV y requieren tratamiento con Cimzia® deben ser controlados cuidadosamente por signos clínicos y de laboratorios de infección por HBV activo a lo largo de la terapia y durante varios meses después de la finalización de la terapia.

En pacientes que desarrollan reactivación del HBV, discontinuar Cimzia® e iniciar terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado. La seguridad de reanudar la terapia con bloqueante de TNF después que la reactivación de HBV esté controlada se

ORIGINAL



desconoce. Por lo tanto, actuar con precaución al considerar la reanudación de la terapia con Cimzia® en esta situación y controlar cuidadosamente a los pacientes.

Reacciones Neurológicas

La utilización de bloqueantes de TNF, de los cuales Cimzia® es miembro, se ha asociado con raros casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, y con enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome Guillain-Barré. Actuar con precaución al considerar el uso de Cimzia® en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición. En pacientes tratados con Cimzia® se han notificado raros casos de trastornos neurológicos, incluyendo trastorno convulsivo, neuritis óptica y neuropatía periférica [ver *Reacciones Adversas*].

Reacciones Hematológicas

En raras ocasiones se han notificado casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con bloqueantes de TNF. Se han notificado infrecuentemente reacciones adversas del sistema hematológico incluyendo citopenias clínicamente significativas (por ejemplo, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) con Cimzia® [ver *Reacciones Adversas*]. La relación causal de estos eventos con Cimzia® no es clara.

Aunque no se ha identificado un grupo de alto riesgo, actuar con precaución en pacientes tratados con Cimzia® que tienen antecedentes de anomalías hematológicas significativas o en curso. Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de presentar signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (por ejemplo, fiebre persistente, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con Cimzia®. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Cimzia®.

Uso con Drogas Antirreumáticas Modificadoras de la Enfermedad Biológicas (DMARD Biológicas)

Se observaron infecciones serias en estudios clínicos con el uso concurrente de anakinra (un antagonista de la interleucina-1) y otro bloqueante de TNF, etanercept, sin beneficio adicional comparado con etanercept solo. También se observó un riesgo mayor de infecciones serias con el uso en combinación de bloqueadores de TNF con abatacept y rituximab. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con esta terapia de combinación, toxicidades similares también pueden resultar con el uso de Cimzia® en esta combinación. Por lo tanto, el uso de Cimzia® en combinación con otras DMARD biológicas no está recomendado [ver *Interacciones Medicamentosas*].

Cirugía

La experiencia sobre la seguridad de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con Cimzia® es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica debe tenerse en cuenta la vida media de eliminación de 14 días de certolizumab pegol. Los pacientes tratados con Cimzia® que requieran cirugía deben ser estrechamente vigilados por la aparición de infecciones y se deben tomar las medidas apropiadas.

Autoinmunidad

El tratamiento con Cimzia® puede provocar la formación de autoanticuerpos y raramente, el desarrollo de un síndrome tipo Lupus. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Cimzia® sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas que sugieren un síndrome tipo lupus después del tratamiento con Cimzia®, se debe discontinuar el tratamiento Cimzia® no se ha estudiado específicamente en población con Lupus [ver *Reacciones Adversas*].

Inmunizaciones

Los pacientes en tratamiento con Cimzia® pueden recibir vacunaciones, con excepción de las vacunas vivas o vivas-atenuadas. No hay datos disponibles acerca de la respuesta a vacunación o la transmisión secundaria de infecciones por medio de vacunas vivas en pacientes a quienes se administra Cimzia®. No administre vacunas vivas o atenuadas de forma concurrente con Cimzia®.

En un estudio clínico controlado por medio de placebo en pacientes con artritis reumatoidea, no se detectó alguna diferencia en la respuesta de anticuerpos entre los

ORIGINAL



grupos en tratamiento con Cimzia® y con el placebo al aplicar la vacuna de polisacárido de neumococo y la vacuna de la influenza de forma concurrente con Cimzia®. Proporciones similares de pacientes desarrollaron niveles protectores de anticuerpos entre los grupos en tratamiento con Cimzia® y con el placebo; sin embargo, los pacientes que recibieron Cimzia® y metotrexato concomitante, tuvieron una respuesta humoral menor en comparación con los pacientes que recibieron Cimzia® únicamente. Se desconoce la significancia clínica de esto. Cimzia® no suprime la respuesta inmune humoral a la vacuna de polisacáridos de neumococo o a la vacuna de la influenza.

Inmunosupresión

Debido a que el TNF media la inflamación y modula la respuesta inmune celular, existe la posibilidad de que los bloqueantes de TNF, incluyendo Cimzia®, afecten las defensas del huésped contra infecciones y neoplasias. El impacto del tratamiento con Cimzia® sobre el desarrollo y el curso de las neoplasias, así como infecciones activas y/o crónicas, se desconoce en su totalidad [ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas]. La seguridad y eficacia de Cimzia® en pacientes con inmunosupresión no han sido formalmente evaluadas.

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos hubo una incidencia de infecciones aparentemente superior entre los sujetos ≥ 65 años, en comparación con sujetos más jóvenes, aunque la experiencia es limitada. Se debe tener precaución cuando se trate a los pacientes de edad avanzada y prestar especial atención a la aparición de infecciones.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas más graves observadas en los estudios clínicos con Cimzia® fueron infecciones graves, patologías malignas e insuficiencia cardíaca [ver Advertencias y Precauciones].

En los estudios controlados pre-comercialización de todas las poblaciones de pacientes combinadas, las reacciones adversas más comunes ($\geq 8\%$) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores (18%), enrojecimiento (9%) e infecciones de las vías urinarias (8%).

Enfermedad de Crohn

En estudios controlados y no-controlados de la enfermedad de Crohn, 1,564 sujetos recibieron Cimzia® al mismo nivel de dosificación, de los cuales 1,350 sujetos recibieron 400 mg de Cimzia®.

Durante los estudios clínicos controlados, la proporción de pacientes con eventos adversos graves fue del 10.8% para Cimzia® y 8.6% para el placebo.

Las reacciones adversas más comunes (ocurriendo en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Cimzia®, y con una incidencia mayor en comparación a la del placebo) en estudios clínicos controlados con Cimzia® fueron nasofaringitis (11.1% Cimzia®, 6.7% placebo), náusea (8.0% Cimzia®, 6.7% placebo), infección de vías urinarias (5.1% Cimzia®, 4.4% placebo), dolor abdominal (9.3% Cimzia®, 8.8% placebo), artralgia (6.7% Cimzia®, 3.9% placebo) y dolor de cabeza (14.8% Cimzia®, 13.8% placebo).

La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados fue del 11.3% para Cimzia® y 12.6% para el placebo. En los estudios clínicos controlados, las reacciones adversas más comunes provocaron que se discontinuara Cimzia® (para al menos 2 pacientes y con una incidencia mayor que para el placebo) fueron diarrea (0.5% Cimzia®, 0.2% placebo), dolor abdominal (0.9% Cimzia®, 0.4% placebo), y náusea (0.4% Cimzia®, 0.2% placebo).

Artritis reumatoidea

Se estudió Cimzia® en 4049 pacientes con artritis reumatoide en estudios controlados y de etiqueta abierta durante 92 meses.

En los estudios controlados por placebo, los pacientes que recibieron Cimzia® han tenido una exposición con una duración aproximadamente 4 veces mayor que los del grupo del

ORIGINAL



placebo. Dicha diferencia en exposición se debe en primera instancia a que los pacientes del placebo son más proclives a retirarse de forma temprana. Además, los estudios RA-I y RA-II tienen un retiro obligatorio para los que no tienen respuesta en la semana 16, la mayoría de los cuales estaba con el placebo.

Durante los estudios clínicos controlados, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue del 8.8% para Cimzia® y 5.4% para el placebo.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en los estudios clínicos controlados pertenecían a las infecciones e infestaciones sistémicas y orgánicas, reportadas en el 14.4 % de los pacientes con Cimzia® y en el 8.0 % de los pacientes con placebo, y a los trastornos generales y a las condiciones del sitio de administración, reportados en el 8.8 % de los pacientes con Cimzia® y el 7.4 % de los pacientes con placebo y desórdenes de la piel y tejido sub-cutáneo, reportados en el 7.0% de los pacientes con Cimzia® y 2.4% de los pacientes con placebo.

La proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas en los estudios clínicos controlados fue del 2.8 % para los pacientes tratados con Cimzia® y del 1.0 % para los pacientes tratados con el placebo. Las reacciones adversas más comunes que dieron lugar a la discontinuación de Cimzia® fueron tuberculosis (0.3%), pirexia, urticaria y neumonía (0.2%).

Se estudió Cimzia® en combinación con MTX en 879 pacientes sin exposición previa a los FARMES con AR en un estudio clínico controlado con placebo + MTX (C-EARLY) hasta por 52 semanas. El perfil de seguridad para los pacientes de AR sin exposición previa a los FARMES tratados con Cimzia® fue consistente con el perfil de seguridad observado en otros estudios de AR.

Artritis psoriásica

Cimzia® se estudió en 409 pacientes con artritis psoriásica en un estudio clínico PsA001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo, seguida de un periodo de 24 semanas a dosis ciega y un periodo de 168 semanas de tratamiento de abierto. El perfil de seguridad para los pacientes de artritis psoriásica tratados con Cimzia® fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoidea y con la experiencia previa con Cimzia®.

Espondiloartritis axial

Cimzia® se estudió en 325 pacientes con espondiloartritis axial en un estudio clínico AS001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo seguida de un periodo de 24 semanas a dosis ciega y un periodo de 156 semanas de tratamiento abierto de. El perfil de seguridad para los pacientes con espondiloartritis axial tratados con Cimzia® fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoidea y con la experiencia previa con Cimzia®.

Psoriasis en Placas

Cimzia® se estudió en 1112 pacientes con psoriasis en estudios controlados y de etiqueta abierta durante 18 meses. El perfil de seguridad de Cimzia® 400 mg cada 2 semanas y de Cimzia® 200 mg cada 2 semanas fueron en general similares.

Durante los estudios controlados hasta la Semana 16, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue del 3.5% para Cimzia® y del 3.7% para el placebo.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados fue del 1,5% para los pacientes tratados con Cimzia® y del 1,4% en los pacientes tratados con el placebo.

Las reacciones adversas más comunes reportadas hasta la Semana 16 pertenecieron a al Sistema Órgano Clase de Infecciones e infestaciones, reportadas en el 6.1% de los pacientes con Cimzia® y en el 7% de los pacientes con el placebo, los trastornos generales y condiciones en el sitio de administración, reportados en el 4.1% de los pacientes con Cimzia® y en el 2.3% de los pacientes con el placebo, y trastornos de la

ORIGINAL



Piel y tejido sub-cutáneos, reportados en el 3.5% de los pacientes con Cimzia® y el 2.8% de los pacientes con placebo.

Listado de Reacciones Adversas al Medicamento

La tabla 1 muestra las reacciones adversas basada en la experiencia de los estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Dentro de las categorías de sistemas y órganos, las reacciones adversas en las que al menos una causalidad "posible" relacionada con el certolizumab pegol se enlista bajo los encabezados de frecuencia (número de pacientes que se esperaba padecieran la reacción), utilizando las siguientes categorías: (muy común $\geq 1/10$; común $\geq 1/100$ a $<1/10$; no común $\geq 1/1000$ a $<1/100$; raras $\geq 1/10,000$ a $<1/1000$; muy raras $< 1/10,000$), desconocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento de los estudios clínicos y de la experiencia post-comercialización

Categoría Sistema Órgano	Frecuencia	Reacciones Adversas al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Común	Infecciones bacterianas (incluye tuberculosis pulmonar, extrapulmonar y diseminada,) y abscesos), infecciones virales (incluye herpes zoster, virus del papiloma, influenza)
	No común	Infecciones fúngicas (incluye las oportunistas), sepsis (incluye fallo multi-orgánico)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	No común	Tumor orgánico sólido, tumor gastrointestinal, tumor benigno y quistes (incluye papiloma de la piel)
	Raro	Tumores malignos sanguíneos y del sistema linfático, melanoma, cánceres no-melanoma de la piel, lesiones pre-cancerosas (incluye leucoplaquia oral, nevusmelanocítico)
	Desconocido	Carcinoma de células de Merkel*
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Común	Trastornos eosinofílicos, leucopenia (incluye linfopenia, neutropenia)
	No común	Anemia, trombocitopenia, leucocitosis, linfadenopatía, trombocitosis
	Raro	Pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, anomalías morfológicas de los glóbulos blancos
Trastornos del sistema inmune	No común	Vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al medicamento, trastornos alérgicos, autoanticuerpo positivo
	Raro	Edema angioneurítico, sarcoidosis, enfermedad sérica, paniculitis (incluye eritema nudoso), empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis**
Trastornos endocrinológicos	Raro	Trastornos de la tiroides
Trastornos del metabolismo y nutricionales	No común	Desbalance electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso
	Raro	Cambios de la glucosa en sangre,

ORIGINAL



Categoría Sistema Órgano	Frecuencia	Reacciones Adversas al Medicamento
		hipoalbuminemia, hipoproteinemia, hemosiderosis
Trastornos psiquiátricos	No común	Trastornos de ansiedad y del estado de ánimo (incluyendo los síntomas asociados)
	Raro	Intento de suicidio, delirios, insuficiencia mental, agresión
Trastornos del sistema nervioso	Común	Dolor de cabeza (incluye migrañas), anomalías sensoriales
	No común	Neuropatías periféricas, mareo, temblores
	Raro	Trastornos de des-mielinización (incluye neuritis del nervio craneal), ataques, desorden extrapiramidal, neuralgia del trigémino, coordinación o equilibrio disfuncional, disfonía, facies enmascaradas, trastornos del sueño
	Desconocidas	esclerosis múltiple*, Síndrome de Guillain-Barré*
Trastornos oculares	No común	Desorden visual (incluye visión disminuida), inflamación del ojo y del párpado, desorden lacrimal
Trastornos del oído y del laberinto	No común	Tinnitus, vértigo
	Raro	Pérdida de la audición
Trastornos cardíacos	No común	Trastornos isquémicos de las coronarias (incluye infarto al miocardio, angina de pecho), arritmias (incluye fibrilación atrial), palpitaciones
	Raro	Cardiomiopatías (incluye insuficiencia cardíaca), pericarditis, bloqueo de la conducción
Trastornos vasculares	No común	Hemorragia o sangrado (cualquier sitio), hipercoagulación (incluye embolia pulmonar, tromboflebitis), síncope, hipotensión, hipertensión, edema (incluye periférico, facial), equimosis (incluye hematoma, petequia)
	Raro	Shock, accidente cerebro-vascular, arterioesclerosis, fenómeno de Raynaud, livedoreticularis, telangiectasia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No común	Derrame pleural (y síntomas relacionados), asma, y síntomas relacionados, disnea, congestión del tracto respiratorio e inflamación, tos
	Raro	Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, úlcera nasal
Trastornos gastrointestinales	Común	Náusea y vómito
	No común	Signos y síntomas de EC (incluye estenosis), úlcera gastrointestinal y perforación, inflamación del tracto gastrointestinal (en cualquier sitio), dispepsia, estomatitis,

Categoría Sistema Órgano	Frecuencia	Reacciones Adversas al Medicamento
	Raro	distensión abdominal, resequedad oro-faríngea Obstrucción intestinal, ascitis, odinofagia, fisura anal, hipermotilidad
Trastornos hepatobiliares	Común	Hepatitis (incluye enzimas hepáticas elevadas)
	No común	Hepatopatía (incluye cirrosis), colestasis, bilirrubina sanguínea elevada
	Raro	Colelitiasis
Trastornos de la piel y el tejido sub-cutáneo	Común	Enrojecimiento
	No común	Alopecia, nuevo episodio o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y trastornos relacionados, dermatitis y eczema, trastornos de las glándulas sudoríparas, fotosensibilidad, trastornos de las uñas y del lecho de las uñas, acné, resequedad de la piel
	Raro	Dermatosis neutrofílica febril aguda, exfoliación de la piel y descamación, condiciones reticulares, úlcera de la piel, rosácea, pitiriasis rosea, estrías, decoloración de la piel, desorden de la textura del cabello, síndrome de Stevens- Johnson**, eritema multiforme**
Trastornos del tejido conectivo y óseo y musculoesquelético	No común	Artritis, creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada, trastornos musculares
	Raro	Tendonosis
Trastornos renales y urinarios	No común	Insuficiencia renal, sangre en orina, nefrolitiasis, síntomas uretrales y de vejiga, uro-análisis anormal
	Raro	Nefropatía (incluyendo nefritis)
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	Raro	Pérdida espontánea del producto
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	No común	Desorden del ciclo menstrual y sangrado uterino (incluye amenorrea), trastornos de las mamas
	Raro	Azoospermia, balanitis, descarga vaginal, disfunción sexual
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Pirexia, dolor (cualquier sitio), astenia, prurito (cualquier sitio), reacción en el sitio de inyección
	No común	Fistula (cualquier sitio), escalofríos, enfermedad tipo influenza, percepción alterada de la temperatura, sudoración nocturna, rubores
Exploraciones complementarias	No común	Fosfatasa alcalina sanguínea elevada, tiempo de coagulación prolongado
	Raro	Ácido úrico en sangre elevado
Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos	No común	Lesiones de la piel, cicatrización deficiente

*Estos eventos se han relacionado con la clase de antagonistas-TNF, pero no se conoce la incidencia con certolizumab pegol.

**Estos eventos se han relacionado con la clase de antagonistas de TNF.

ORIGINAL



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La incidencia de Infecciones en estudios clínicos controlados en la enfermedad de Crohn fue del 38.6% para los pacientes tratados con Cimzia® y del 30.6% para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron en primera instancia en infecciones de las vías respiratorias superiores (18.9% Cimzia®, 12.4% placebo). La incidencia de infecciones serias durante los estudios controlados fue del 2.6% para los pacientes tratados con Cimzia® y del 1.3% para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones serias observadas incluyeron infecciones bacterianas y virales, neumonía y pielonefritis.

La incidencia de nuevos casos de infecciones en los estudios clínicos controlados en artritis reumatoidea fue de 1.03 por paciente-año para todos los pacientes tratados con Cimzia® y de 0.92 por paciente-año para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron en primera instancia en infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones por herpes, infecciones de las vías urinarias e infecciones de las vías respiratorias inferiores. En los estudios clínicos controlados de artritis reumatoidea, hubo más casos nuevos de infecciones serias en el grupo de tratamiento con Cimzia® (0.07 por paciente-año, todas las dosis) en comparación con el grupo del placebo (0.02 por paciente-año). Las infecciones graves incluyeron tuberculosis, neumonía, celulitis y pielonefritis. No existe evidencia de un aumento en el riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

La tasa de incidencia de nuevos casos de infección en los estudios clínicos controlados en psoriasis fue de 1.37 por paciente-año para todos los pacientes tratados con Cimzia® y de 1.59 por año-paciente para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de las vías aéreas superiores e infecciones virales (incluyendo infecciones por herpes). La incidencia de infecciones serias fue de 0.02 por año-paciente en los pacientes tratados con Cimzia®. No se reportaron infecciones serias en los pacientes tratados con el placebo. No existe evidencia de un aumento en el riesgo por infecciones con la exposición continua en el transcurso del tiempo.

En estudios clínicos terminados y en proceso en todas las indicaciones, incluyendo 5118 pacientes tratados con Cimzia®, la proporción en general de tuberculosis es de aproximadamente 0.61 por 100 paciente-años para todas las indicaciones. La mayoría de los casos ocurrieron en países con tasas endémicas elevadas de tuberculosis. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar, extrapulmonar y diseminada. También se han reportado casos de infecciones oportunistas en dichos estudios clínicos. Algunos casos de tuberculosis e infecciones oportunistas han sido fatales. [Ver Advertencias, Precauciones y Contraindicaciones].

Tumores malignos y trastornos linfoproliferativos

En las etapas controladas de los estudios clínicos de algunos antagonistas del TNF, se han observado más casos de patologías malignas entre los pacientes que reciben antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control. Durante las etapas controladas y de etiqueta abierta de los estudios con Cimzia® de la enfermedad de Crohn y otras enfermedades, las patologías (excluyendo el cáncer de piel no-melanoma) se observaron en una proporción de (intervalo de confianza del 95%) de 0.5 (0.4, 0.7) por 100 paciente-años entre los 4,650 pacientes tratados con Cimzia® versus una proporción de 0.6 (0.1, 1.7) por 100 paciente-años entre los 1,319 pacientes tratados con placebo.

El tamaño del grupo de control y la duración limitada de las etapas controladas de los estudios excluye la capacidad para establecer conclusiones firmes.

En las porciones controladas y de etiqueta abierta de los estudios clínicos de psoriasis de fase III, se observaron neoplasias (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) con una tasa de incidencia (intervalo de confianza al 95%) del 0.5 (0.2, 1.0) por cada 100 pacientes - años entre 995 pacientes tratados con Cimzia®.

ORIGINAL



En las etapas controladas de los estudios clínicos de todos los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfoma entre los pacientes que reciben los antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control. En los estudios controlados de la enfermedad de Crohn con Cimzia® y otros usos para investigación, hubo un caso de linfoma entre los 2,657 pacientes tratados con Cimzia® y un caso de linfoma entre los 1,319 pacientes tratados con placebo.

En los estudios clínicos con Cimzia® para la AR (controlados por placebo y de etiqueta abierta), se observaron un total de cinco casos de linfoma entre 4,049 pacientes. Los pacientes con AR, en particular aquellos con la enfermedad altamente activa, se encuentran en un riesgo mayor de desarrollar el linfoma. También se observó un caso de linfoma en el estudio clínico de la artritis psoriásica de Fase III.

Las proporciones en los estudios clínicos para Cimzia® no se pueden comparar a las proporciones de los estudios clínicos de otros antagonistas del TNF y no pueden predecir las proporciones observadas cuando Cimzia® se utiliza en una población más amplia de pacientes. Los pacientes con la enfermedad de Crohn que requieren exposición crónica a terapias inmunosupresoras pueden encontrarse en un riesgo mayor que la población en general para desarrollar linfoma, aún en ausencia de la terapia de antagonistas del TNF.

Insuficiencia cardiaca

En los estudios clínicos controlados por placebo y de etiqueta abierta para artritis reumatoidea, se han reportado casos nuevos o agravamiento de insuficiencia cardiaca para los pacientes tratados con Cimzia®. La mayoría de dichos casos fueron de leve a moderados y ocurrieron durante el primer año de exposición [ver Advertencias y Precauciones].

Inmunoqenicidad

Enfermedad de Crohn

El porcentaje en general de pacientes positivos con anticuerpos fue del 8% en pacientes con exposición continua a Cimzia®, y de aproximadamente el 6% fueron neutralizantes *in vitro*. No se observó una correlación aparente del desarrollo de anticuerpos con la eficacia cuando Cimzia® se administró de acuerdo al régimen recomendado de dosificación. Los pacientes tratados con inmunosupresores concomitantes tuvieron una proporción menor de desarrollo de anticuerpos que la de los pacientes que no estaban tomando inmunosupresores en la línea basal (3% y 11%, respectivamente).

Artritis Reumatoidea

El porcentaje general de los pacientes con anticuerpos contra Cimzia® detectables en al menos una ocasión fue del 9.6 % de los estudios clínicos RA controlados con placebo. Aproximadamente un tercio de los pacientes anticuerpo-positivos tuvieron anticuerpos con actividad neutralizante *in vitro*. Los pacientes tratados con los inmunosupresores concomitantes (MTX) tuvieron una proporción menor de desarrollo de anticuerpos que los pacientes que no estaban tomando inmunosupresores en la línea basal. La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática del medicamento disminuida y en algunos pacientes, con eficacia reducida.

Espondiloartritis axial

El porcentaje en general de pacientes con anticuerpos contra Cimzia® detectables en al menos una ocasión hasta la Semana 24 fue del 4.4% en el estudio controlado por placebo de Fase III en pacientes con espondiloartritis axial. La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia® en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Artritis psoriásica

El porcentaje en general de los pacientes con anticuerpos contra Cimzia® detectables al menos en una ocasión hasta la Semana 24 fue del 11.7% en el estudio controlado por

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARAGOY MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-34306138-APN-DECBR#ANMAT

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

página 38 de 42

HOBANA LAURA KELMAN
APODERADA

ORIGINAL



placebo de Fase III en pacientes con artritis psoriásica. La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia® en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Psoriasis en placas

En los estudios de Fase III controlado con placebo y con el activo, los porcentajes de pacientes que resultaron positivos a los anticuerpos para Cimzia en al menos una ocasión durante el tratamiento hasta la Semana 48 fue del 8.3% (22/265) y del 19.2% (54/281) para Cimzia 400 mg cada 2 semanas y Cimzia 200 mg cada 2 semanas, respectivamente. En CIMPASI-1 y CIMPASI-2, sesenta pacientes fueron positivos al anticuerpo, 27 de estos pacientes fueron evaluables para anticuerpos neutralizantes y dieron una prueba positiva. La positividad al anticuerpo se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco y en algunos pacientes con eficacia reducida.

Para todas las indicaciones

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de la prueba se consideraron positivos para los anticuerpos contra el certolizumab pegol en una ELISA, y que son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad de la prueba. La incidencia de positividad observada de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en la prueba es altamente dependiente de varios factores, incluyendo la sensibilidad y especificidad del ensayo, metodología del ensayo, manejo de las muestras, tiempo de la toma de muestras, medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra certolizumab pegol con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Autoanticuerpos

En los estudios clínicos de la enfermedad de Crohn, el 4% de los pacientes tratados con Cimzia® y el 2% de los pacientes tratados con placebo que habían tenido títulos negativos de ANA en la línea basal, desarrollaron títulos positivos durante los estudios. En los estudios clínicos de los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia®, en pacientes con AR, algunos pacientes han desarrollado ANA. En ambos estudios clínicos, controlados por placebo y de seguimiento con etiqueta abierta para artritis reumatoidea y enfermedad de Crohn, se reportaron de forma poco común síndromes tipo lupus. El impacto del tratamiento a largo plazo con Cimzia® sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes no es conocido.

Reacciones de Hipersensibilidad

Se han reportado los siguientes síntomas que pudieran ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad, después de la administración de Cimzia® a los pacientes: angioedema, dermatitis alérgica, urticaria, disnea, sofocos, hipotensión, reacciones en el sitio de inyección, ataque general, pirexia, enrojecimiento, enfermedad sérica y síncope (vasovagal).

Reacciones en el lugar de la inyección

En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea controlados con placebo el 5,8% de los pacientes tratados con Cimzia® desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección como eritema, picor, hematoma, dolor o hinchazón, en comparación con el 4,8% de los pacientes que recibieron placebo. En el 1,5% de los pacientes tratados con Cimzia® se observó dolor en el lugar de la inyección, sin que en ningún caso condujera a retirada.

Aumento de la creatina fosfoquinasa

La frecuencia del aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) fue generalmente mayor en pacientes con axSpA en comparación con la población con AR. La frecuencia se

ORIGINAL



incrementó tanto en los pacientes tratados con placebo (2,8% vs 0,4% en las poblaciones de axSpA y AR, respectivamente) como en los pacientes tratados con Cimzia® (4,7% vs 0,8% en las poblaciones con axSpA y AR, respectivamente). Los aumentos de CPK en el estudio de axSpA fueron en la mayoría de leves a moderados, breves en su naturaleza y con un significado clínico no conocido y sin casos que llevaran al abandono.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Uso con Anakinra, Abatacept, Rituximab y Natalizumab

Se ha observado un aumento del riesgo de infecciones serias en estudios clínicos de otros agentes bloqueantes de TNF usados en combinación con anakinra o abatacept, sin beneficio adicional. No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con rituximab o natalizumab. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con estas combinaciones con terapia de bloqueadores de TNF, también pueden resultar toxicidades similares con el uso de Cimzia® en estas combinaciones. No hay información suficiente para evaluar la seguridad y la eficacia de dicha terapia de combinación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Cimzia® en combinación con anakinra, abatacept, rituximab o natalizumab [ver Advertencias y Precauciones].

Vacunas Vivas

No administrar vacunas vivas (incluyendo atenuadas) concurrentemente con Cimzia® [ver Advertencias y Precauciones].

Análisis de Laboratorio

Se ha detectado la interferencia con ciertos ensayos de coagulación en pacientes tratados con Cimzia®. Certolizumab pegol puede provocar un aumento erróneo en los resultados del análisis de tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) en pacientes sin anomalías de la coagulación. Este efecto se ha observado mediante el análisis de PTT-Anticoagulante Lúpico (LA) y mediante los análisis Automáticos del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado Estándar (STA-PTT) de Diagnostica Stago, y los análisis HemosIL APTT-SP líquido y HemosIL sílica liofilizada de Instrumentation Laboratories. También pueden verse afectados otros análisis aPTT. No se ha observado interferencia con las pruebas del tiempo de trombina (TT) y del tiempo de protrombina (PT). No hay evidencia de que la terapia con Cimzia® tenga efecto sobre la coagulación *in vivo*.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Mujeres en edad fértil

Debe considerarse el uso de un método anticonceptivo adecuado para las mujeres en edad fértil. Para las mujeres que planeen quedarse embarazadas, debe considerarse el uso de un método anticonceptivo durante los 5 meses posteriores a la última administración de Cimzia®, debido a su tasa de eliminación, pero debe tenerse en cuenta también la necesidad de tratamiento de la mujer (ver más abajo).

Embarazo

Los datos obtenidos de 500 embarazos seguidos de forma prospectiva y expuestos a Cimzia®, con resultado conocido, que incluían más de 400 embarazos con exposición al fármaco durante el primer trimestre, no indican un efecto de malformaciones atribuibles a Cimzia®. Sin embargo, la experiencia clínica disponible es demasiado limitada para, con una certeza razonable, concluir que no existe un riesgo aumentado asociado a la administración de Cimzia® durante el embarazo.

Los estudios en animales, utilizando un roedor anti-TNF α de rata, no mostraron evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto. Sin embargo, son insuficientes para determinar la toxicidad reproductiva en humanos. Debido a la inhibición del TNF α , la administración de Cimzia® durante el embarazo podría afectar al desarrollo normal de la respuesta inmunitaria en el recién nacido.

Cimzia® únicamente debe usarse durante el embarazo si es clínicamente necesario.

ORIGINAL



Los estudios no clínicos sugieren un nivel bajo o insignificante de transferencia placentaria de un fragmento Fab homólogo de certolizumab pegol (no región Fc).

En un estudio clínico 16 mujeres fueron tratadas durante el embarazo con certolizumab pegol (200 mg cada dos semanas o cada 400 mg cada 4 semanas). Las concentraciones plasmáticas medidas de certolizumab pegol en 14 neonatos eran inferiores al Límite de Cuantificación (ILC) en 13 muestras; en una, la concentración plasmática de certolizumab pegol fue 0,042 µg/ml con una relación plasmática hijo/madre en el momento del nacimiento del 0,09%. En las semanas 4 y 8, las concentraciones de todos los recién nacidos fueron ILC. Se desconoce el significado clínico de los bajos niveles de certolizumab pegol en los neonatos. Se recomienda esperar un mínimo de 5 meses tras la última administración de Cimzia® a la madre durante el embarazo antes de la administración de vacunas vivas o atenuadas (p. ej. vacuna BCG), a menos que el beneficio de la vacunación supere claramente el riesgo teórico de la administración de vacunas vivas o atenuadas a los neonatos.

Lactancia

En un estudio clínico en 17 mujeres en periodo de lactancia tratadas con Cimzia®, se demostró una mínima transferencia de certolizumab pegol del plasma materno a la leche. El porcentaje de la dosis materna de certolizumab pegol que llega a un lactante en un periodo de 24 horas, se estimó entre el 0,04% y 0,30%.

Además, ya que certolizumab pegol es una proteína que se degrada en el tracto gastrointestinal tras la administración oral, se espera que la biodisponibilidad absoluta del fármaco sea muy baja en un lactante.

Consecuentemente, Cimzia® puede usarse durante la lactancia.

Fertilidad

En roedores macho se observaron efectos sobre la movilidad de los espermatozoides y una tendencia a la reducción en el número de espermatozoides sin efecto aparente sobre la fertilidad.

En un ensayo clínico para evaluar el efecto de certolizumab pegol en los parámetros de calidad del semen, 20 varones sanos fueron aleatorizados para recibir una dosis única subcutánea de 400 mg de certolizumab pegol o placebo. Durante la etapa de seguimiento de 14 semanas, no se observaron efectos del tratamiento con certolizumab pegol en los parámetros de calidad del semen comparado con placebo.

Uso en Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

Uso en Pacientes Geriátricos

Los estudios clínicos de Cimzia® no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes. Los análisis farmacocinéticos de la población de pacientes reclutados en los estudios clínicos de Cimzia® concluyeron en que no hay diferencia aparente en la concentración de la droga independientemente de la edad. Debido a que hay una mayor incidencia de infecciones en la población geriátrica en general, se debe tener mucho cuidado al tratar pacientes ancianos con Cimzia® [ver *Advertencias y Precauciones*].

ORIGINAL



SOBREDOSIFICACION:

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115
Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

No se ha establecido la dosis máxima tolerada de certolizumabpegol. Las dosis subcutáneas de hasta 800 mg e intravenosas de 20 mg/kg se administraron sin evidencia de toxicidades limitantes de la dosis. En casos de sobredosis, se recomienda que los pacientes sean controlados exhaustivamente por cualquier reacción o efecto adverso, y que se instituya de manera inmediata el tratamiento sintomático apropiado.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo: dos jeringas de vidrio prellenada de 1 mL de uso único con una aguja fija. Dos gases con alcohol. El protector de la aguja es de hule butadieno estireno, el cual contiene un derivado natural del látex de hule (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en heladera. Variación admitida entre 2°C y 8°C. No congelar. Proteger de la luz. No retirar del envase hasta el momento de uso. No utilizar después de la fecha de vencimiento que está ubicada en el rótulo y estuche del producto.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Bajo licencia de UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60,
B-1070 Bruselas, Bélgica

Elaborado por Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Eisenbahnstrasse 2-4
88085 Langenarge, Alemania

Importado, comercializado y distribuido por QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado N°:56729

Fecha de última revisión:

Junio 2018

 Montpellier

**CCDS Certolizumabpegol (c2016-011+ c2017-004+c2017-010+c2017-016+c2018-002+SPC)
g2018-234**



QUIMICA MONTPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-34306138-APN-DECBR#ANMAT

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

página 42 de 42

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-34306138-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 18 de Julio de 2018

Referencia: Prospecto CIMZIA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 42 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.18 15:34:34 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.18 15:34:38 -03'00'

ORIGINAL



Cimzia®
Certolizumab pegol
Solución Inyectable subcutánea

GUÍA DE MANEJO DEL PACIENTE

Instrucciones para la preparación y administración de una inyección de Cimzia®:

Tras un entrenamiento apropiado puede inyectarse usted mismo o por medio de otra persona, por ejemplo, un familiar o un amigo. Las siguientes instrucciones explican cómo inyectar Cimzia®. Léalas con atención y sígalas paso a paso. Su médico u otro profesional le enseñará como ponerse la inyección usted mismo. No intente ponerse la inyección antes de tener la seguridad de haber entendido como la debe preparar y administrar. No se debe mezclar el contenido en la misma jeringa prellenada con ningún otro medicamento.

1. Preparación:

Retirar el envase del refrigerador.

Retire los siguientes elementos de la caja de Cimzia® y colóquelos sobre una superficie plana y limpia:

- Una o dos jeringas prellenadas, dependiendo de su dosis prescrita
- Una o dos toallitas de alcohol.

Compruebe la fecha de vencimiento de la jeringa prellenada y de la caja. No utilice Cimzia® después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y en la jeringa.

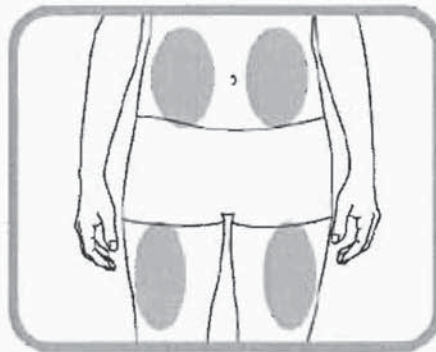
Deje que la jeringa prellenada alcance la temperatura ambiente. Esto llevará unos 30 minutos. No intente calentar la jeringa. Esto ayudará a reducir las molestias en el momento de la inyección.

-No caliente la jeringa prellenada -deje que se atempere por sí sola.

Lávese las manos meticulosamente.

2. Elección y preparación de la zona de inyección.

Elija una zona en su muslo o abdomen.



Cada nueva inyección debe ponerse en una zona separada de la última inyección.

Nunca aplique el medicamento en una zona donde la piel esté enrojecida, contusionada o endurecida.

Limpie la zona de inyección con la toallita con alcohol que se adjunta, siguiendo en movimiento circular de dentro afuera.

No vuelva a tocar en esta zona antes de la inyección.

3. Inyección

No agite la jeringa.

Compruebe el medicamento en el cuerpo de la jeringa. No use si la solución está descolorida, turbia o si puede ver partículas en ella.

Puede observar burbujas de aire. Esto es normal. Inyectar de forma subcutánea una solución, la cual contiene burbujas de aire, es inofensivo.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-034305705-APN-DECBR#ANMAT

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

1

Retire el capuchón de la aguja, tirando el anillo de plástico en línea recta, con cuidado de no tocar la aguja o de dejarla en contacto con cualquier superficie.
No doble la aguja.
Inyecte en los 5 minutos siguientes después de retirar el capuchón de la aguja.
Pellizque suavemente la zona de la piel limpia con una mano y sujétela con firmeza.



Con la otra mano sujete la jeringa prellenada formando un ángulo de 45 grados con respecto a la piel.
Con un movimiento corto y rápido, introduzca toda la aguja en la piel.
Empuje el émbolo para inyectar la solución. Puede llevar unos 10 segundos vaciar la jeringa prellenada.
Cuando la jeringa prellenada este vacía, retire la aguja de la piel con cuidado, con el mismo ángulo que cuando se introdujo.
Suelte la zona de la piel que sujetaba con la primera mano.
Usando un poco de algodón, presione sobre el lugar de la inyección durante algunos segundos. No frote el lugar de la inyección. Si fuera necesario puede cubrir la zona de la inyección con una cinta adhesiva.

4. Eliminación de los materiales

No debe reutilizar la jeringa ni volver a poner el capuchón a la aguja.
Después de la inyección, tire inmediatamente la jeringa prellenada usada en un contenedor especial tal y como le explicó su médico, enfermero/a o farmacéutico.
Mantenga el contenedor fuera el alcance y de la vista de los niños.



Junio 2018

CCDS Certolizumab pegol (c2016-011 + c2017-004+c2017-010+c2017-016+c2018-002+SPC)
g2018-234



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-34305705-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 18 de Julio de 2018

Referencia: Info paciente CIMZIA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.18 15:33:43 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.18 15:33:45 -03'00'