



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **7 5 6 4**

BUENOS AIRES, **09 DIC 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005719-13-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CIMZIA / CERTOLIZUMAB PEGOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE SUBCUTANEA 200 mg, aprobada por Certificado N° 56.729.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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 ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 7564

Que a fojas 653 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CIMZIA / CERTOLIZUMAB PEGOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE SUBCUTANEA 200 mg, aprobada por Certificado N° 56.729 y Disposición N° 3201/12, propiedad de la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., cuyos textos constan de fojas 5 a 103.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3201/12 los prospectos autorizados por las fojas 5 a 37, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7 5 6 4

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.729 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

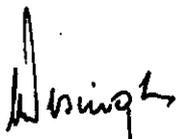
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005719-13-5

DISPOSICIÓN N°

js

7 5 6 4


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**7.5.6...4**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.729 y de acuerdo a lo solicitado por la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CIMZIA / CERTOLIZUMAB PEGOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE SUBCUTANEA 200 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3201/12.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-016703-11-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0742/13.-	Prospectos de fs. 5 a 103, corresponde desglosar de fs. 5 a 37.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., Titular del Certificado de



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Autorización N° 56.729 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....,del mes de.....**09 DIC 2013**.....

Expediente N° 1-0047-0000-005719-13-5

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

js

7564

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

7 5 6 4



**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. ml

ACCION TERAPEUTICA:

CIMZIA (certolizumab pegol) es un bloqueante 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 un polietilenglicol de aproximadamente 40kDa (PEG2MAL40K). El fragmento Fab' se fabrica en *E. coli* posteriormente se somete a purificación y conjugación con PEG2MAL40K, para generar certolizumab pegol. El frágmento 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 está indicado para el tratamiento de adultos con artritis reumatoidea (AR) activa, moderada a severa.

Artritis Psoriásica

CIMZIA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

Espondiloartritis axial

CIMZIA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica.

*R/A
A*

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Rosana Laura Kelman
ROSAÑA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Dr. Leonardo Rizzo
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

ORIGINAL



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 linfoxina (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 o 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 la molécula 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 y espondiloartritis axial. 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 un relación lineal entre la dosis administrada y la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el Área Bajo la Curva (AVC) 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 ataque 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 y enfermedad de Crohn 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.

RZA
QV

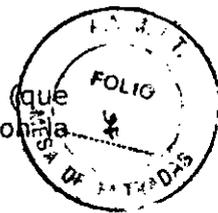
QUIMICA MONTPELLIER S. A.

ROSARY LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

 Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO



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 (V_{ss}) fue estimado como en 6 a 8 L en los análisis de farmacocinética de la población para pacientes con enfermedad de Crohn y pacientes con artritis reumatoidea.

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

La PEGilación, la unión covalente de los polímeros PEG a los péptidos, demora el metabolismo y la eliminación de estas entidades de la circulación a través de una variedad de mecanismos, incluyendo disminución del *clearance* renal, proteólisis e inmunogenecidad. En consecuencia, certolizumab pegol es un fragmento Fab' de anticuerpo conjugado con PEG para aumentar la semivida de eliminación plasmática terminal ($t_{1/2}$) del Fab'. La semivida de la fase de eliminación terminal ($t_{1/2}$) fue de aproximadamente 14 días para todas las dosis analizadas. El *clearance* después de la administración IV a sujetos sanos osciló de 9,21 mL/h a 14,38 mL/h. El *clearance* después de la dosificación sc 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 *clearance* después de la dosificación sc 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%. 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 *clearance* de creatinina y la presencia de anticuerpos contra certolizumab sobre la farmacocinética de 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 a la exposición 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 3,6 veces en el *clearance*.

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.

Deterioro renal: Se realizaron estudios clínicos específicos para evaluar el efecto del deterioro renal sobre la farmacocinética de CIMZIA. Se espera que la farmacocinética de la fracción del PEG (polietilenglicol) de certolizumab pegol sea dependiente de la dosis sobre 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.

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

RA
CV

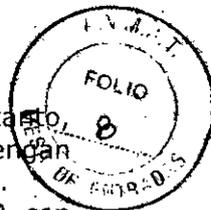
QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

 Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO



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 esteroideas, analgésicos o inmunosupresores.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis y Fertilidad

Los estudios fundamentales de seguridad no-clínica se llevaron a cabo en mono y ratón. En ratas y monos, la histopatología reveló vacuolización celular, presente principalmente en los macrófagos, en un número de órganos (nodos linfáticos, sitios de la inyección, bazo, glándulas adrenales, útero, cervix, plexo coroide del cerebro y en las células epiteliales del plexo coroide). Es probable 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 TNF α de ratón o rata, los estudios de reproducción se realizaron en ratas utilizando un fragmento Fab anti-murina TNF α 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 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 un Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI¹) de 220 a 450 puntos, inclusive. 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 CDAI en comparación con la admisión y la remisión clínica se definió como una puntuación de CDAI 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.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

Rosana Laura Kelman
ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

 **Montpellier**

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

Dr. Leonardo Rizzo
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

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 CDAI de al menos 100 puntos, y la remisión clínica está definida como CDAI ≤ 150 puntos

Estudio CD2

El Estudio CD2 fue un estudio randomizado, 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 CDAI). En la Semana 6, se randomizó 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 randomizados 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 randomizados, 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 ≥ 2 articulaciones inflamadas y sensibles y tuvieron una RA 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 ataque 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 ataque 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.

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 repuesta clínica importante, definida como el logro de repuesta 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	14%	59%	45% (38%, 52%)	9%	46%	36% (25%, 47%)
Semana 24	13%	53%	40% (33%, 47%)	N/A	N/A	
Semana 52						

RA
CS

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

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

RPA
Ch

ORIGINAL

787

FOLIO 12
MESA DE ENTRADA

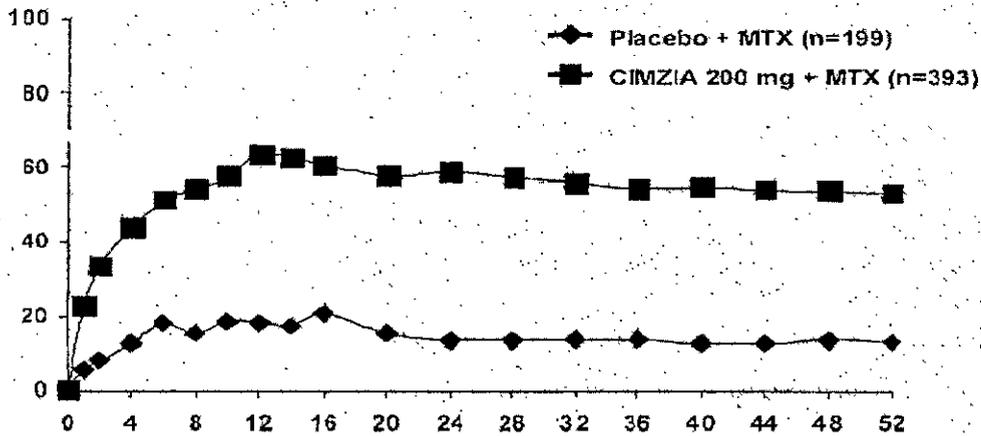
- (a) CIMZIA administrado cada 2 semanas precedido por una dosis de ataque de 400 mg en Semanas 0, 2 y 4
- (b) CIMZIA administrado cada 4 semanas no precedido por un régimen de dosis de ataque
- (c) Estudio RA-I - Escala Análoga Visual: 0 = mejor, 100 = peor. Estudio RA-IV- Escala de Cinco Puntos: 1 = 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*

Pacientes(%)



Semanas

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

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 del Pinzamiento 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 ≤ 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 5: 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

RA
CV

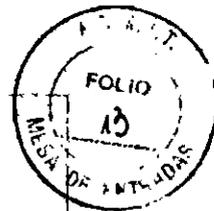
QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

ORIGINAL

7564



Puntuación de Erosión	14 (21)	15 (24)	--
Admisión	0,7 (2,1)	0,0 (1,5)	-0,7
Semana 24	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
Semana 52			
Puntuación JSN	25 (27)	24 (28)	--
Admisión	0,7 (2,4)	0,2 (2,5)	-0,5
Semana 24	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0
Semana 52			

Se ajustó un ANCOVA al 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.

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 Resúmenes SF-36 de los 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.

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 sensibles 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 65.7%, 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.

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 7. 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 8). Las 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.

RA
CZ

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

ORIGINAL

7564

**Tabla 7: 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 8: Componentes de la Respuesta ACR en el estudio PsA001

Parameter	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 sensibles (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*

QUIMISA MONTPELLIER S.A.

Rosa Laura Kelman
ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

Dr. Leonardo Rizzo
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

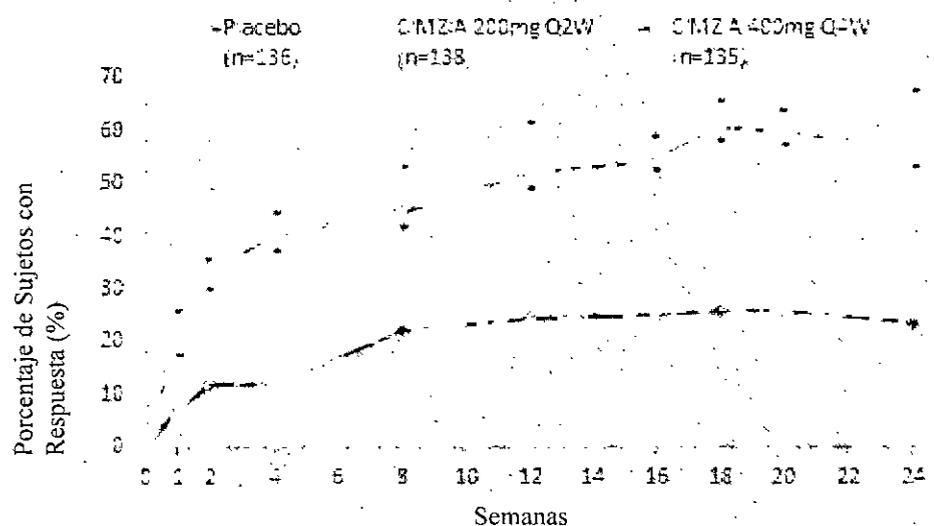
ORIGINAL

FOLIO
15
MESA DE FIRMAS

- (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 cita para 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 cita después de la Línea Basal hasta la Semana 24. (p < 0.001 en cada cita).

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



RA
C2

*CIMZIA vs. Placebo p < 0.001
Conjunto asignado aleatoriamente (NRI)

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.
Rosana Laura Kelman
ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA



QUIMICA MONTEPELLIER S.A.
Dr. Leonardo Rizzo
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

ORIGINAL

7/15

FOLIO 16
MESA DE ESTADÍSTICA

Se evaluó en los pacientes que padecen una psoriasis que involucra al menos el 3% de 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 9).

Tabla 9: 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

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 utiliza la Imputación del Sujeto sin Respuesta (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).

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).

RA
U

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 Evaluación del Paciente del Dolor por la Artritis (PAAP, por sus siglas en inglés) a partir

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.
Rosana Laura Kelman
ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA



QUIMICA MONTEPELLIER S.A.
Dr. Leonardo Rizzo
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

de la Semana 1 hasta la Semana 24 en comparación con el placebo (ver Tabla 8). 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.

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.

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 10). Se lograron resultados similares tanto para las sub-poblaciones de la espondilitis anquilosante como de espondiloartritis axial (vea la Tabla 11).

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 12).

Tabla 10: 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,h)				
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	17%	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 11: 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%**
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%**

RA
CZ

ORIGINAL

7564



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 12: 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 delante 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 Q6 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,

RAA
CS

El porcentaje de los pacientes que logran las respuestas ASAS20 por cita para el estudio AS001 se muestra en la Figura 3. El porcentaje de sujetos con la respuesta ASAS20 fue

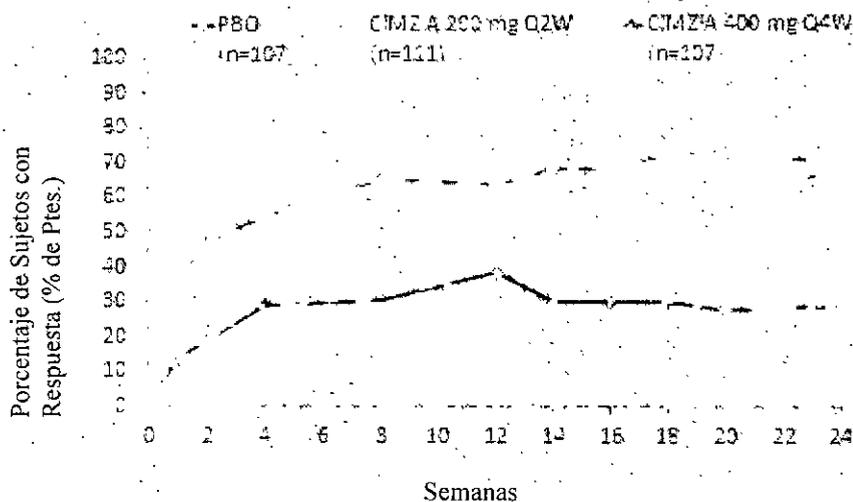
QUIMICA MONTPELLIER S. A.
Rosina Laura Kelman
ROSINA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA



QUIMICA MONTPELLIER S. A.
Dr. Leonardo Rizzo
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

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 ($p \leq 0.001$ en cada cita).

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



$p \leq 0.001$ para ambos brazos de CIMZIA vs. Placebo en cada punto temporal
Conjunto asignado aleatoriamente (NRI)

Movilidad Espinal

Se evaluó la movilidad espinal por medio del BASMI en la Línea Basal, en la Semana 12 y Semana 24. Se han demostrado diferencias estadística y clínicamente significativas en los pacientes tratados con CIMZIA en comparación con los pacientes tratados con placebo en cada cita post-línea basal. La diferencia con respecto al placebo en el cambio promedio con respecto a la línea basal 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).

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

La evaluación de la entesitis durante el curso del estudio mostró una mejoría clínicamente significativa ($p < 0.001$) en los pacientes tratados con CIMZIA en comparación con los pacientes tratados con placebo.

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

Se evaluaron los signos de la inflamación en un sub-estudio de imagenología por medio de IRM en la Semana 12 y se expresaron como el cambio a partir de la línea basal en la calificación de SPARCC (Consortio para la Investigación de la Espondiloartritis del Canadá) para las articulaciones sacro iliacas y en la calificación ASspiMRI en las modificaciones de Berlín para la espina. Se observó una inhibición significativa de los signos inflamatorios en ambas articulaciones sacro iliacas y la espina en los pacientes tratados con CIMZIA (todos los grupos de dosis), en la población en general con espondiloartritis así como también en las sub-poblaciones de la espondilitis anquilosante y en los pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica, pero no en los pacientes tratados con placebo.

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 según se evaluó con el BASFI y en el dolor según se evaluó por medio

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Rogana Laura Kelman
ROGANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Dr. Leonardo Rizzo
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

de las escalas 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) según lo 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 de acuerdo a lo medido con QOL (ASQoL) de la espondilitis anquilosante y los Resúmenes de los Componentes Físicas y Mentales SF-36 y todos las calificaciones de los dominios en la Semana 24. Los pacientes tratados con CIMZIA reportaron mejorías significativas en la productividad relacionada con la espondiloartritis axial en el trabajo y dentro de sus hogares, según lo reportado por la Encuesta de Productividad Laboral a partir de la Semana 4 hasta la Semana 24 en comparación con el placebo.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

CIMZIA se administra mediante 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. CIMZIA no contiene conservantes; por lo tanto, se deben descartar las porciones de la droga que quedan en la jeringa.

Enfermedad de Crohn

La dosis en adultos inicial recomendada de CIMZIA es de 400 mg (administrada como dos inyecciones subcutáneas de 200 mg) inicialmente, y en las semanas 2 y 4. En pacientes que obtienen una respuesta clínica, el régimen de mantenimiento recomendado es 400 mg cada cuatro semanas.

Artritis Reumatoidea

La dosis recomendada de CIMZIA para pacientes adultos con artritis reumatoidea es de 400 mg (administrada como dos inyecciones subcutáneas de 200 mg) inicialmente (semana 0) y en las semanas 2 y 4, seguida por 200 mg cada 2 semanas (dosis de mantenimiento). Alternativamente, para la dosificación de mantenimiento, se puede considerar 400 mg de CIMZIA cada 4 semanas [ver Estudios Clínicos].

Artritis Psoriásica

La dosis recomendada de CIMZIA para los pacientes adultos con artritis psoriásica es de 400 mg (administrados en dos inyecciones por vía sub-cutánea de 200 mg cada una) de forma inicial y en las semanas 2 y 4, seguidos de 200 mg cada dos semanas o 400 mg cada 4 semanas.

Espondiloartritis axial

La dosis recomendada de CIMZIA para los pacientes adultos con espondiloartritis axial es de 400 mg (administrados en dos inyecciones por vía sub-cutánea de 200 mg cada una) de forma inicial y en las semanas 2 y 4, seguidos de 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas.

Preparación y Administración de CIMZIA Usando la Jeringa Prellenada

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 (1 mL).

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

ORIGINAL

7564



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 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. CIMZIA no debe utilizarse en combinación con DMARD biológicas u otra terapia con bloqueo del factor de necrosis tumoral (TNF).

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Tuberculosis activa u otras infecciones graves como sepsis o infecciones oportunistas.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:

Riesgo de Infecciones Serias

Se ha informado infección seria, a veces fatal provocada por patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales u otros oportunistas en pacientes que recibieron agentes bloqueantes de TNF. Entre las infecciones oportunistas, las más comunes fueron: tuberculosis, histoplasmosis, aspergillosis, candidiasis; coccidioidomicosis, listeriosis y neumocistosis. Los pacientes frecuentemente han presentado enfermedad diseminada en lugar de localizada, y a menudo toman inmunosupresores concomitantes tales como metotrexato o corticosteroides con CIMZIA. El tratamiento con CIMZIA no debe iniciarse en pacientes con infección activa, incluyendo infecciones localizadas clínicamente importantes. 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, coccidioidomicosis o blastomicosis
- con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a la infección

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. 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.

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.

RJA
CE

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

Rosaria Laura Kelman
ROSARIA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

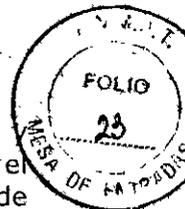


QUIMICA MONTPELLIER S.A.

Dr. Leonardo Rizzo
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

ORIGINAL

7564



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.

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 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 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,

RA
Cy

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA



QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

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.

En un estudio clínico exploratorio para evaluar el uso de otro antagonista del TNF en pacientes con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se reportaron más tumores malignos, principalmente en el pulmón o en la cabeza y cuello, en pacientes con tratamiento activo en comparación con los pacientes de control. Todos los pacientes tenían un historial como fumadores intensos. Por lo tanto, se debe tener precaución al utilizar cualquier antagonista del TNF en pacientes de EPOC, así como también en pacientes con un riesgo aumentado para tumores malignos debido a su forma de fumar intensa.

Insuficiencia Cardíaca

Insuficiencia cardíaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del 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 reumatoide 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].

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

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 anormalidades 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].

Autoinmunidad

El tratamiento con CIMZIA puede provocar la formación de autoanticuerpos y raramente, el desarrollo de un síndrome tipo Iupus. Si un paciente desarrolla síntomas que sugieren un síndrome tipo lupus después del tratamiento con CIMZIA, se debe discontinuar el tratamiento [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 reumatoide, no se detectó alguna diferencia en la respuesta de anticuerpos entre los 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.

RA
CZ

ORIGINAL

7504



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.

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 descontinuaron 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 descontinuara 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 reumatoide

Se estudió CIMZIA en 4049 pacientes con artritis reumatoide en estudios controlados y de etiqueta abierta.

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 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.

RA
CZ

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

RUBANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA



QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

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%).

Artritis psoriásica

Se estudió CIMZIA en 409 pacientes con artritis psoriásica en un estudio controlado por placebo. El perfil de seguridad para los pacientes de artritis psoriásica tratados con CIMZIA fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con CIMZIA.

Espondiloartritis axial

Se estudió CIMZIA en 325 pacientes con espondiloartritis axial en un estudio controlado por placebo. El perfil de seguridad para los pacientes con espondiloartritis axial tratados con CIMZIA fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con CIMZIA.

Listado de Reacciones Adversas al Medicamento

La tabla 1 muestra las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos de la enfermedad de Crohn, involucrando a 1564 pacientes que recibieron CIMZIA, y en los estudios clínicos de artritis reumatoide, involucrando a 4049 pacientes que recibieron CIMZIA, 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 y abscesos), infecciones virales (incluye herpes, 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)
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	Vasculitidas, lupus eritematoso, hipersensibilidad al medicamento, psoriasis y

RRA
Ch



ORIGINAL

FOLIO
28
MESA DE FARMACIAS

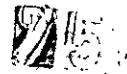
Categoría Sistema Órgano	Frecuencia	Reacciones Adversas al Medicamento
		condiciones relacionadas, trastornos alérgicos, auto-anticuerpo positivo
	Raro	Edema angioneurítico, sarcoidosis, enfermedad sérica, paniculitis (incluye eritema nudoso)
Trastornos endocrinológicos	Raro	Trastornos de la tiroides
Trastornos del metabolismo y nutricionales	No común	Desbalance electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso
	Raro	Cambios de la glucosa en sangre, 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
Trastornos oculares	No común	Desorden visual (incluye visión disminuida), inflamación del ojo y del párpado, desorden lagrimal
Trastornos del oído y del laberinto	No común	Tinnitus, vértigo
	Raro	Pérdida de la audición
Trastornos cardiacos	No común	Trastornos isquémicos de las coronarias (incluye infarto al miocardio, angina de pecho), arritmias (incluye fibrilación atrial), palpitaciones
	Raro	Cardiomiopatías (incluye insuficiencia cardiaca), 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

RA
CS

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROBANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO



Categoría Sistema Órgano	Frecuencia	Reacciones Adversas al Medicamento
	No común	Signos y síntomas de EC (incluye estenosis), úlcera gastrointestinal y perforación, inflamación del tracto gastrointestinal (en cualquier sitio), dispepsia, estomatitis, distensión abdominal, resequedad oro-faríngea
	Raro	Obstrucción intestinal, ascitis, odinofagia, fisura anal, hipermotilidad
Trastornos hepato biliares	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, dermatitis y eczema, trastornos de las glándulas sudoríparas, foto-sensibilidad, trastornos de las uñas y del lecho de las uñas, acné, resequedad de la piel
	Raro	Dermatosis neutrofilica 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
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	Fístula (cualquier sitio), escalofríos, enfermedad tipo influenza, percepción alterada de la temperatura, sudoración nocturna, rubores
Pruebas de laboratorio	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

RA
CS

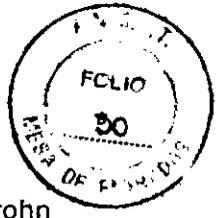
QUIMICA MONTPELLIER S.A.

 ROSALVA LAURA KELMAN
 DIRECTORA TÉCNICA



QUIMICA MONTPELLIER S.A.

 DR. LEONARDO RIZZO
 APODERADO



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 reumatoide 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 reumatoide, 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.

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 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 malignas 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 etapas controladas de los estudios clínicos de 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.

RA
CZ

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.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Rosana Laura Kelman
ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA



QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Dr. Leonardo Rizzo
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

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 reumatoide, 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].

Inmunogenicidad

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 Reumatoide

El porcentaje general de los pacientes con anticuerpos contra CIMZIA detectables en al menos una ocasión fue del 9.6 % en la fase III de los estudios clínicos RA controlados con placebo. Aproximadamente un tercio de los pacientes anticuerpo-positivos (2.6% de la población total) 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.

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 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.

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.

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.

Auto-anticuerpos

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 reumatoide 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 auto-inmunes 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, bochornos, hipotensión, reacciones en el sitio de inyección, ataque general, pirexia, enrojecimiento, enfermedad sérica y síncope (vasovagal).

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 con el potencial de embarazarse

Las mujeres con el potencial de embarazarse deben utilizar los métodos anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar con su uso durante al menos 10 semanas después del último tratamiento con CIMZIA

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.


ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

 **Montpellier**

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.


DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

ORIGINAL

7564



Embarazo

Los estudios en animales no revelaron evidencia de perjuicio en la fertilidad o daño al feto, sin embargo, estos son insuficientes con respecto a la toxicidad en la reproducción humana (**ver Sección Toxicología Preclínica**).

La transferencia placentaria activa de las IgGs está mediada por la parte Fc de un anticuerpo que se une al receptor Fc neonatal (FcRn). El certolizumab pegol está constituido únicamente de la parte Fab de un anticuerpo y no contiene una parte Fc. En estudios de reproducción en ratas, el cTN3γ1 (un anticuerpo completo subrogado hacia el certolizumab incluyendo una parte Fc) se transfirió al feto durante la gestación. Sin embargo, no hubo una transferencia medible, o bien fue mínima, del cTN3 PF (el fragmento Fab' subrogado hacia el certolizumab sin un Fc) hacia el feto cuando se le comparaba con las concentraciones plasmáticas maternas, demostrando la importancia de la transferencia placentaria del Fc.

También se han recolectado datos de respaldo en un modelo de transferencia placentaria de circuito cerrado *in vitro*, en donde se encontró que las concentraciones del certolizumab pegol estaban por debajo o cercanas al nivel más bajo de cuantificación (LLOQ, por sus siglas en inglés) en el circuito fetal.

En un estudio clínico independiente en 10 pacientes con la enfermedad de Crohn tratados con CIMZIA, se midieron las concentraciones de certolizumab pegol en la sangre materna así como también en el cordón y en la sangre del infante (n=12) en el día del nacimiento. Las concentraciones de certolizumab pegol fueron muy bajas en la sangre del cordón (<0.41 [LLOQ] - 1.66 µg/mL) y en la sangre del infante (< 0.41 - 1.58 µg/mL) en comparación a los niveles sanguíneos maternos (1.87 - 59.57 µg / mL). Las concentraciones del PEG estuvieron por debajo del LLOQ en todas las muestras sanguíneas del cordón y del infante.

Los datos clínicos y pre-clínicos sugieren la ausencia de la transferencia placentaria dependiente del FcRn del certolizumab pegol. Sin embargo, debido a que no existen estudios adecuados y bien controlados de CIMZIA en mujeres embarazadas, CIMZIA no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Debido a su inhibición del TNFα, el certolizumab pegol administrado durante el embarazo podría afectar las respuestas inmunes normales en el recién nacido. Aunque los niveles del certolizumab pegol son bajos en el infante, se desconoce la relevancia clínica de dichos niveles bajos. Los riesgos y beneficios de administrar vacunas vivas durante las primeras 12 semanas se debe discutir con un pediatra. Sin embargo, CIMZIA no suprime la respuesta inmune humoral a las vacunas no-vivas en los adultos (**vea la sección de Inmunizaciones**).

Madres en Período de Lactancia

Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias de CIMZIA en bebés lactantes, se debe decidir si discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se han observado efectos sobre las mediciones de movilidad espermática y una tendencia hacia un conteo espermático reducido en roedores machos sin efecto aparente sobre la fertilidad.

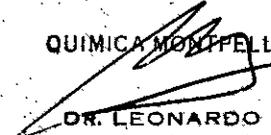
En un estudio clínico para evaluar el efecto del certolizumab pegol sobre los parámetros de calidad del semen (volumen del semen, cuenta espermática y concentración, motilidad progresiva, porcentaje de motilidad total, vitalidad y morfología), se asignaron de forma aleatoria a 20 sujetos masculinos sanos para administrárseles una sola dosis por vía sub - cutánea de 400 mg de certolizumab pegol o placebo. Durante las 14 semanas de seguimiento, no se observaron efectos del tratamiento con certolizumab pegol sobre los parámetros de calidad del semen en comparación con el placebo.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.


ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

 **Montpellier**

QUIMICA MONTPELLIER S.A.


DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

ORIGINAL



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].

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 certolizumab pegol. Las dosis subcutáneas de hasta el 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.

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, Inc.
1950 Lake Park Drive
Smyrna, GA 30080
EUA

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

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

RMA
CM

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA



QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO.

ORIGINAL

7/5/16



RA
CZ

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

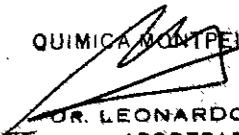
"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado N°:
Fecha de última revisión: / ... /

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA



QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

ORIGINAL

750



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 u otra persona, por ejemplo un familiar o un amigo. Las siguientes instrucciones explican cómo inyectar Cimzia. Léalas con atención y sigalas 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 con ningún otro medicamento.

1. Preparación:

Lávese las manos meticulosamente.

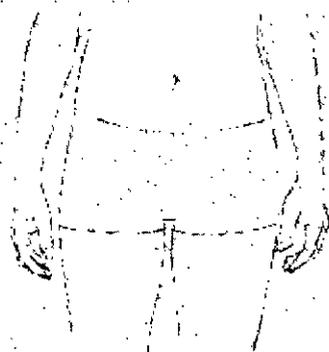
Retire los siguientes elementos de la caja de Cimzia y colóquelos sobre una superficie limpia: Una jeringa precargable. Una toallita de alcohol.

Compruebe la fecha de vencimiento de la jeringa y de la caja. No utilice Cimzia después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja después de CDA y en la jeringa después de EXP. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Deje que la jeringa prellenada alcance una temperatura ambiente. Esto llevará unos 30 minutos. No intente calentar la jeringa.

2. Elección y preparación de la zona de inyección.

Elija una zona en su muslo o vientre.



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

Nunca se pinche 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.

Retire el capuchón de la aguja, teniendo cuidado de no tocar la aguja ni dejar que ésta toque ninguna superficie.

Sujete la jeringa con la aguja boca arriba.

De unos golpecitos a la jeringa para que las burbujas suban al extremo.

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.
Rosana Laura Kelman
ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA



QUIMICA MONTEPELLIER S.A.
Dr. Leonardo Rizzo
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO



Presione lentamente el émbolo hasta que haya expulsado cualquier burbuja. Pare cuando aparezca una pequeña gota en la punta de la aguja.
Pellizque suavemente la zona de la piel limpia con una mano y sujétela con firmeza.



Con la mano sujete la jeringa 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. Cuando la jeringa 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 tirita 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 usada en un contenedor especial tal y como le explicó su médico, enfermero/a o farmacéutico. Mantenga el contenedor fuera del alcance y de la vista de los niños.

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSAÑA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO