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

DISPOSICIÓN Nº 3201

BUENOS AIRES, 06 JUN 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016703-11-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones UCB PHARMA S.A., representada por QUIMICA MONTPELLIER S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal denominada CIMZIA / CERTOLIZUMAB PEGOL, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93), encuadrándose en el artículo 4º de dicho Decreto.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

DISPOSICIÓN Nº 3201

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM), en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que en particular, indica la DEM que el producto que se pretende inscribir, cuyo ingrediente farmacéutico activo (IFA) es CERTOLIZUMAB PEGOL, está indicado para reducir signos y síntomas de 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, para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea (AR) activa moderada a severa.

Que su origen es biotecnológico expresado en Escherichia Coli y se administra por vía subcutánea.

Que como antecedente, agrega la mencionada Dirección, cabe destacar que el producto en cuestión fue autorizado por la Agencia Sanitaria de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) como producto farmacéutico, bajo el certificado Nº 125160 con fecha 22/04/2008, y por la Comunidad

Europea, teniendo en cuenta que los beneficios superan a los riesgos.

Que aclara la DEM que no se ha presentado un Plan de Gestión de Riesgos ya que el IFA Certolizumab Pegol existe hace muchos años en el mercado.

Que no obstante ello, el producto será sometido a un Plan de Farmacovigilancia (FVG) Proactiva, que significa el seguimiento activo de los pacientes a fin de poder recabar información sobre los posibles efectos adversos ocurridos con el medicamento autorizado y reportarlos al Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG) una vez por año durante los primeros 5 años.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

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

DISPOSICIÓN Nº 3201

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CIMZIA y nombre/s genérico/s CERTOLIZUMAB PEGOL, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por QUIMICA MONTPELLIER S.A., representante de UCB PHARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

DISPOSICIÓN Nº 3201

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-016703-11-3

DISPOSICIÓN Nº: 3201

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 3201

Nombre comercial: CIMZIA.

Nombre/s genérico/s: CERTOLIZUMAB PEGOL.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) Elaborador del principio activo: SANDOZ GmgH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Austria. 2) Elaborador del Producto Terminado: VETTER PHARMA – FERTIGUNG GMBH & CO. KG, Eisenbahnstrasse 2-4, Langenargen, Alemania. 3) Acondicionamiento del Producto Terminado: UCB PHARMA S.A., Chemin du Foriest, Braine-I`Alleud, Bélgica. 4) Análisis del Producto Terminado: UCB MANUFACTURING INC., Clay Road 331, Rochester, New York, USA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: VIRREY LINIERS 667/73, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: CIMZIA.

Clasificación ATC: L04AB05.

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

Indicación/es autorizada/s: ENFERMEDAD DE CROHN: CERTOLIZUMAB PEGOL, 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 Y SEVERA, QUIENES HAN TENIDO UNA RESPUESTA INADECUADA CON LA TERAPIA CONVENCIONAL. ARTRITIS REUMATOIDEA: CERTOLIZUMAB PEGOL, ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON ARTRITIS REUMATOIDEA ACTIVA, MODERADA Y SEVERA.

Concentración/es: 200 mg DE CERTOLIZUMAB PEGOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CERTOLIZUMAB PEGOL 200 mg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 7,31 mg, ACETATO DE SODIO 1,36 mg, AGUA 1 ml.

Origen del producto: BIOLÓGICO.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: PRODUCTO OBTENIDO POR TECNOLOGÍA RECOMBINANTE EXPRESADO EN ESCHERICHIA COLI.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELLENADA.

Presentación: ENVASES CON 2 JERINGAS PRELLENADAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 2 JERINGAS PRELLENADAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

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

Forma de conservación: NO CONGELAR, PROTEGER DE LA LUZ; DESDE: 2°C. HASTA: 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen y procedencia, integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): BÉLGICA.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ALEMANIA Y BÉLGICA.

País de consumo, integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) Elaborador del principio activo: SANDOZ GmgH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Austria. 2) Elaborador del Producto Terminado: VETTER PHARMA - FERTIGUNG GMBH & CO. KG, Eisenbahnstrasse 2-4, Langenargen, Alemania. 3) Acondicionamiento del Producto Terminado: UCB PHARMA S.A., Chemin du Foriest, Braine-I`Alleud, Bélgica. 4) Análisis del Producto Terminado: UCB MANUFACTURING INC., Clay Road 331, Rochester, New York, USA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: VIRREY LINIERS 667/73, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: 3201

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 3201

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-016703-11-3

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3201, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por QUIMICA MONTPELLIER S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: CIMZIA.

Nombre/s genérico/s: CERTOLIZUMAB PEGOL.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) Elaborador del principio activo: SANDOZ GmgH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Austria. 2) Elaborador del Producto Terminado: VETTER PHARMA – FERTIGUNG GMBH & CO. KG, Eisenbahnstrasse 2-4, Langenargen, Alemania. 3) Acondicionamiento del Producto Terminado: UCB PHARMA S.A., Chemin du Foriest, Braine-I`Alleud, Bélgica. 4) Análisis del Producto Terminado: UCB MANUFACTURING INC., Clay Road 331, Rochester, New York, USA.

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

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: VIRREY LINIERS 667/73, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: CIMZIA.

Clasificación ATC: L04AB05.

Indicación/es autorizada/s: ENFERMEDAD DE CROHN: CERTOLIZUMAB PEGOL, 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 Y SEVERA, QUIENES HAN TENIDO UNA RESPUESTA INADECUADA CON LA TERAPIA CONVENCIONAL. ARTRITIS REUMATOIDEA: CERTOLIZUMAB PEGOL, ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON ARTRITIS REUMATOIDEA ACTIVA, MODERADA Y SEVERA.

Concentración/es: 200 mg DE CERTOLIZUMAB PEGOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CERTOLIZUMAB PEGOL 200 mg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 7,31 mg, ACETATO DE SODIO 1,36 mg, AGUA 1 ml.

Origen del producto: BIOLÓGICO.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: PRODUCTO OBTENIDO POR TECNOLOGÍA RECOMBINANTE EXPRESADO EN ESCHERICHIA COLI.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELLENADA.

Presentación: ENVASES CON 2 JERINGAS PRELLENADAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 2 JERINGAS PRELLENADAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: NO CONGELAR, PROTEGER DE LA LUZ; DESDE: 2°C. HASTA: 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen y procedencia, integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): BÉLGICA.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ALEMANIA Y BÉLGICA.

País de consumo, integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) Elaborador del principio activo: SANDOZ GmgH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Austria. 2) Elaborador del Producto Terminado: VETTER PHARMA – FERTIGUNG GMBH & CO. KG, Eisenbahnstrasse 2-4, Langenargen, Alemania. 3) Acondicionamiento del Producto Terminado: UCB PHARMA S.A., Chemin du

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

Foriest, Braine-I`Alleud, Bélgica. 4) Análisis del Producto Terminado: UCB MANUFACTURING INC., Clay Road 331, Rochester, New York, USA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: VIRREY LINIERS 667/73, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a QUIMICA MONTPELLIER S.A. el Certificado Nº 56729, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de _____ de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 3201

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

3201

PROYECTO DE RÓTULO

CIMZIA

CERTOLIZUMAB PEGOL

Solución inyectable subcutánea

Industria Belga

Condición de Venta: Venta Bajo receta.

Contenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo: Dos jeringas de vidrio prellenada de 1 mL de uso único con una aguja fija. Dos gasas con alcohol

Fórmula Cuali-cuantitativa:

Cada jeringa prellenada contiene:

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

Excipientes:

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

Posología: Ver prospecto adjunto.

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.

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 MONTPELLIER S.A.
Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: Germán Fernández Otero - Farmacéutico.

Lote Nº: Fecha de Vencimiento:

Certificado Nº:

"Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud"

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
DIRECTOR TECNICO

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Cr. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

ORIGINAL

3201

248

PROYECTO DE PROSPECTO

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 (TNFα) humano, conjugado con un polietilenglicol de aproximadamente 40kDa (PEG2MAL40K). El fragmento Fab' se fabrica en *E. coli* y posteriormente se somete a purificación y conjugación con PEG2MAL40K, para generar certolizumab pegol. El fragmento Fab' se compone de una cadena liviana con 214 aminoácidos y una cadena pesada con 229 aminoácidos. El peso molecular de certolizumab pegol es de aproximadamente 91 kilodalton (kD).
CIMZIA se suministra como solución estéril en una jeringa de vidrio de 1 mL prellenada de uso único para inyección subcutánea.
CIMZIA es una solución transparente a opalescente que es incolora a amarilla y esencialmente libre de partículas. No contiene conservantes.
Código ATC: L04AB05

INDICACIONES:

Enfermedad de Crohn
CIMZIA está indicado para la reducción de los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn y para el mantenimiento de la respuesta clínica en pacientes adultos con enfermedad activa, moderada a severa, quienes han tenido una respuesta inadecuada con la terapia convencional.
Artritis Reumatoidea
CIMZIA está indicado para el tratamiento de adultos con artritis reumatoidea (AR) activa, moderada a severa.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas
Mecanismo de Acción
Certolizumab pegol se une al TNFα humano con un KD de 90pM. TNFα es una citocina proinflamatoria clave con una función central en los procesos inflamatorios. Certolizumab pegol neutraliza selectivamente al TNFα (IC$_{90}$ de 4 ng/mL para la inhibición del TNFα humano en el ensayo *in vitro* de citotoxicidad L929 de fibrosarcoma murino) pero no neutraliza la linfotoxina (TNFβ). Certolizumab pegol presenta una pobre reacción cruzada

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN TERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Dr. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

con el TNF de roedores y conejos, por lo tanto se evaluó la eficacia *in vivo* usando modelos animales en los cuales el TNFα humano fue la molécula fisiológicamente activa. Se demostró que certolizumab pegol neutraliza el TNFα 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 TNFα inducido por LPS y la producción de IL-1β 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 TNFα incluyen la regulación de las moléculas de adhesión celular y quimiocinas, la regulación de las moléculas clase I y clase II del complejo de histocompatibilidad (MHC) principal, y la activación directa leucocitaria. TNFα estimula la producción de mediadores inflamatorios en cascada, incluyendo interleucina-I, prostaglandinas, factor de activación de plaquetas y óxido nítrico. Los niveles elevados de TNFα han estado implicados en la patología de la enfermedad de Crohn y en la artritis reumatoidea. Certolizumab pegol se una al TNFα, inhibiendo su función como un mediador principal de la inflamación. TNFα se expresa en la pared del intestino en áreas comprometidas por la enfermedad de Crohn y las concentraciones fecales de TNFα en pacientes con enfermedad de Crohn han demostrado reflejar la severidad clínica de la enfermedad. Después del tratamiento con certolizumab pegol, los pacientes con enfermedad de Crohn demostraron una disminución de los niveles de proteína C reactiva (CRP). Se hallaron niveles en aumento de TNFα en el fluido sinovial de los pacientes con artritis reumatoidea y desempeñan un rol importante en la destrucción articular que es un signo característico de esta enfermedad.

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 à 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. 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 (Vss) 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.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Cr. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

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, proteolisis 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 con metotrexato tienen una incidencia inferior de anticuerpos para CIMZIA. Por lo tanto, existe una mayor probabilidad de que los niveles plasmáticos terapéuticos se mantengan cuando CIMZIA se administra con metotrexato en pacientes con artritis reumatoidea.
No se han realizado estudios de interacción medicamentosa formales con CIMZIA con respecto a la administración concomitante con corticosteroides, drogas antiinflamatorias no esteroides, analgésicos o inmunosupresores.

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Cr. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

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.

Debido a que certolizumab pegol no presenta reacción cruzada con el TNFα del ratón o la rata, se realizaron estudios de reproducción en ratas usando un fragmento Fab pegilado de TNFα antimurino en roedores (cTN3 PF), similar a certolizumab pegol. El cTN3 PF no tuvo efectos sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo general de ratas macho y hembra con dosis intravenosas de hasta 100 mg/kg, administradas dos veces por 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 (CDAI[1]) 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.

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

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Dirección Técnica

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Dr. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

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 ≥ 9 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

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN HERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

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 Semana 24 Semana 52	14% 13%	59% 53%	45% (38%, 52%) 40% (33%, 47%)	9% N/A	46% N/A	36% (25%, 47%)
ACR50 Semana 24 Semana 52	8% 8%	37% 38%	30% (24%, 36%) 30% (24%, 37%)	4% N/A	23% N/A	19% (10%, 28%)
ACR70 Semana 24 Semana 52	3% 4%	21% 21%	18% (14%, 23%) 18% (13%, 22%)	0% N/A	6% N/A	6% (1%, 10%)
Respuesta Clínica Principal[c]	1%	13%	12% (8%, 15%)			

(a) CIMZIA administrado cada 2 semanas precedido por una dosis de ataque de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4
(b) CIMZIA administrado cada 4 semanas no precedido por un régimen de dosis de ataque
(c) La respuesta clínica principal se define como el logro de la respuesta ACR70 a lo largo de un period. o continuo de 6 meses
(d) Intervalos de Confianza del 95% construidos usando la aproximación de una muestra grande con la Distribución Normal

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ DIEPA
Director Técnico

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Cf. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

ORIGINAL

3201

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

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

[a] CIMZIA administrado cada 2 semanas precedido por una dosis de ataque de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4

[b] CIMZIA administrado cada 4 semanas no precedido por un régimen de dosis de ataque

[c] Estudio RA-I – Escala Análoga Visual: 0 = mejor, 100 = peor. Estudio RA-IV- Escala de Cinco Puntos: 1 = mejor, 5 = peor

[d] Evaluación del Paciente de Dolor por Artritis. Escala Análoga Visual; 0 = mejor, 100 = peor

[e] Cuestionario de Evaluación de Salud de Índice de Incapacidad; 0 = mejor, 3 = peor, mide la capacidad del paciente para realizar lo siguiente: vestirse/arreglarse, levantarse, comer, caminar, extenderse, agarrar, higienizarse y mantener la actividad cotidiana. Todos los valores corresponden a la última observación obtenida.

Para el Estudio RA-I, se presenta el promedio. Para el Estudio RA-IV, se presenta la media (DE) excepto para CRP que presenta la media geométrica.

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

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

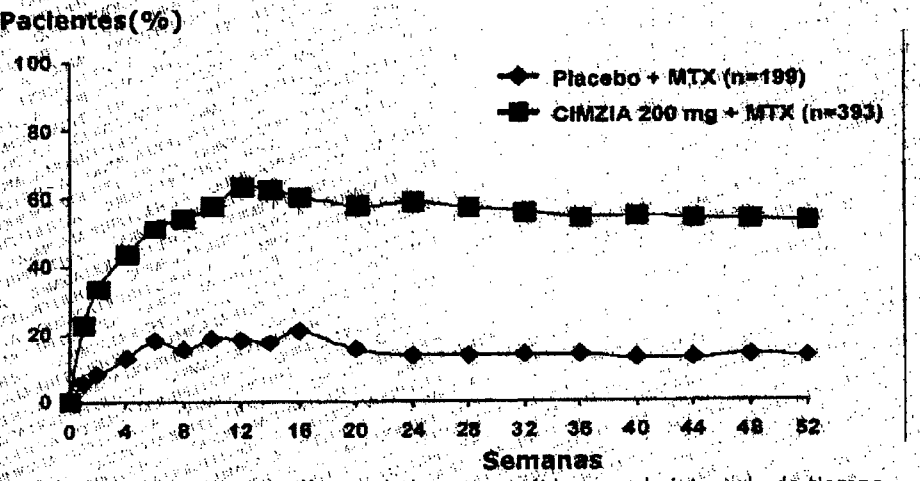
Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Dr. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

ORIGINAL

FOLIO 255

Figura 1 Estudio RA-I Respuesta ACR20 a lo largo de 52 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
Puntuación de Erosión			
Admisión	14 (21)	15 (24)	--
Semana 24	0,7 (2,1)	0,0 (1,5)	-0,7
Semana 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
Puntuación JSN			
Admisión	25 (27)	24 (28)	--
Semana 24	0,7 (2,4)	0,2 (2,5)	-0,5
Semana 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

Se 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

En los estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV, los pacientes tratados con CIMZIA lograron mayores mejoras desde la admisión que los pacientes tratados con placebo en la función

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Dr. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

FOLIO 256

física según lo evaluado por el Cuestionario de Evaluación de Salud – Índice de Incapacidad (HAQ-DI) en la Semana 24 (RA-H, RA-III y RA-IV) y en la Semana 52 (RA-I).

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]*.

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 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.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Dr. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

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, aspergilosis, 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.

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

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
CP. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

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

En los estudios clínicos controlados de algunos bloqueantes de TNF, se han observado más casos de neoplasias entre los pacientes que recibieron bloqueantes de TNF comparados con los pacientes de control. Durante las etapas controladas y abiertas de los estudios de CIMZIA en la enfermedad de Crohn y otras enfermedades, se observaron neoplasias (excluyendo cáncer de piel no melanoma) en un índice (intervalo de confianza del 95%) de 0,5 (0,4; 0,7) por 100 pacientes-años entre 4650 pacientes tratados con CIMZIA versus un índice de 0,6 (0,1; 1,7) por 100 pacientes-años entre 1319 pacientes tratados con placebo. El tamaño del grupo control y la duración limitada de las etapas controladas de los estudios impide sacar conclusiones firmes.

Las neoplasias, algunas fatales, han sido informadas entre niños, adolescentes y adultos jóvenes quienes recibieron tratamiento con agentes bloqueadores de TNF (iniciación de la terapia ≤18 años de edad), de los cuales CIMZIA es miembro. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. Los otros casos representaron una variedad de diferentes neoplasias e incluyeron algunas poco comunes usualmente asociadas con inmunosupresión y que no se observan habitualmente en niños y adolescentes. Las neoplasias ocurrieron después de un promedio de 30 meses de terapia (rango de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores concomitantes. Estos casos fueron informados posteriormente a la comercialización y derivaron de una variedad de fuentes incluyendo registros e informes espontáneos.

En las etapas controladas de los ensayos clínicos de todos los bloqueantes de TNF, se han observado más casos de linfoma entre pacientes que recibieron bloqueantes de TNF en comparación con los pacientes de control. En los estudios controlados de CIMZIA para la enfermedad de Crohn y otros usos experimentales, hubo un caso de linfoma entre 2657 pacientes tratados con CIMZIA y un caso de linfoma de Hodgkin entre 1319 pacientes tratados con placebo.

En los ensayos clínicos de RA de CIMZIA (con control de placebo y abierto) se observó un total de tres casos de linfoma 2367 pacientes. Esto es aproximadamente 2 veces superior a lo esperado en la población general. Los pacientes con RA, particularmente aquellos con enfermedad altamente activa, están en mayor riesgo para el desarrollo del linfoma.

Los índices en estudios clínicos de CIMZIA no pueden compararse con los índices de los ensayos clínicos de otros bloqueadores de TNF y no pueden predecir los índices cuando CIMZIA se usa en una población de pacientes más amplia. Los pacientes con enfermedad de Crohn que requieren exposición crónica a terapias con inmunosupresores pueden estar en mayor riesgo que la población general para el desarrollo de linfoma, aún en la ausencia de la terapia con bloqueantes de TNF *[ver Reacciones Adversas]*. Se desconoce la función potencial de la terapia con bloqueantes de TNF en el desarrollo de neoplasias en adultos.

Se han informado casos de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso de bloqueantes de TNF posterior a la comercialización en RA y otras indicaciones. Aún en ausencia de terapia con bloqueantes de TNF, los pacientes con RA pueden estar en mayor riesgo (aproximadamente el doble) que la población general para el desarrollo de leucemia.

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.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERARDO FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Dr. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

Reacciones de Hipersensibilidad

Los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad han sido informados raramente después de la administración de CIMZIA en los pacientes: angioedema, disnea, hipotensión, rash, enfermedad del suero y urticaria. Si ocurren dichas reacciones, se recomienda discontinuar la siguiente administración de CIMZIA e instituir la terapia adecuada. No hay datos sobre los riesgos de usar CIMZIA en pacientes que han experimentado una reacción de hipersensibilidad severa hacia otro bloqueante de TNF; en estos pacientes se requiere precaución *[ver Reacciones Adversas]*.

Reactivación del Virus de la Hepatitis B

El uso de bloqueantes de TNF, incluyendo CIMZIA, puede incrementar el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (HBV) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. 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 evaluar a los pacientes con riesgo de infección por HBV y con evidencia previa de infección, antes de iniciar la terapia con CIMZIA. Actuar con precaución al prescribir CIMZIA para pacientes identificados como portadores de HBV. 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

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ LEDESMA
Director Técnico

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Dr. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

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 lupus. 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

No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas o sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes que reciben CIMZIA. Las vacunas vivas o atenuadas no deben administrarse conjuntamente con CIMZIA.

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:

Experiencia en Ensayos Clínicos

Las reacciones adversas más serias fueron:

- Infecciones serias *[ver Advertencias y Precauciones]*
- Neoplasias *[ver Advertencias y Precauciones]*
- Insuficiencia Cardíaca [ver *Advertencias y Precauciones]*

En ensayos controlados antes de la comercialización en todas las poblaciones de pacientes combinadas las reacciones adversas más comunes (≥8%) fueron infecciones respiratorias de las vías superiores (18%); rash (9%) e infecciones del tracto urinario (8%).

Reacciones Adversas que Más Comúnmente Provocan la Discontinuación del Tratamiento en Ensayos Controlados Antes de la Comercialización

La proporción de pacientes con enfermedad de Crohn que discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas en estudios clínicos controlados fue del 8% para CIMZIA y del 7% para el placebo. Las reacciones adversas más comunes que provocaron la discontinuación de CIMZIA (para al menos 2 pacientes con una incidencia mayor que con placebo) fueron dolor abdominal (0,4% CIMZIA, 0,2% placebo), diarrea (0,4% CIMZIA, 0% placebo) y obstrucción intestinal (0,4% CIMZIA, 0% placebo).

La proporción de pacientes con artritis reumatoidea que discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados fue del 5% para CIMZIA y del 2,5% para el placebo. Las reacciones adversas más comunes que provocaron la discontinuación de CIMZIA fueron infecciones por tuberculosis (0,5%); y pirexia, urticaria, neumonía y rash (0,3%).

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variantes y controladas, los índices de reacciones adversas observadas en estudios clínicos de una droga no pueden compararse directamente con los índices en los estudios clínicos de otra droga, y no pueden predecir los índices observados en una población de pacientes más amplia en la práctica clínica.

Estudios Controlados con Enfermedad de Crohn

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a CIMZIA con una dosificación subcutánea de 400 mg en estudios de pacientes con enfermedad de Crohn. En los

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Dr. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

estudios controlados, un total de 620 pacientes con enfermedad de Crohn recibió CIMZIA con una dosis de 400 mg, y 614 sujetos recibieron placebo (incluyendo sujetos randomizados a placebo en el Estudio CD2 después de la dosificación abierta de CIMZIA en las Semanas 0, 2, 4). En estudios controlados y no controlados, 1564 pacientes recibieron CIMZIA con el mismo nivel de dosis, de los cuales 1350 pacientes recibieron 400 mg de CIMZIA. Aproximadamente 55% de los sujetos fueron mujeres, 45% fueron hombres y 94% fueron caucásicos. La mayoría de los pacientes en el grupo activo tenían entre 18 y 64 años de edad.

Durante los estudios clínicos controlados, la proporción de pacientes con reacciones adversas serias fue del 10% para CIMZIA y del 9% para placebo. Las reacciones adversas más comunes (que ocurrieron en ≥ 5% de los pacientes tratados con CIMZIA, y con una incidencia superior comparado con placebo) en estudios clínicos controlados con CIMZIA fueron infecciones respiratorias de las vías superiores (por ejemplo, nasofaringitis, laringitis, infección viral) en el 20% de los pacientes tratados con CIMZIA y 13% de los pacientes tratados con placebo, infecciones del tracto urinario (por ejemplo, infección de vejiga, bacteriuria, cistitis) en el 7% de los pacientes tratados con CIMZIA y el 6% de los pacientes tratados con placebo, y artralgia (6% CIMZIA, 4% placebo).

Otras Reacciones Adversas

Las reacciones adversas que ocurrieron más comúnmente en los ensayos controlados de la enfermedad de Crohn fueron descriptas anteriormente. Otras reacciones adversas serias o significativas informadas en estudios controlados y no controlados en la enfermedad de Crohn y otras enfermedades, que ocurrieron en pacientes que recibieron CIMZIA en dosis de 400 mg u otras dosis incluyen:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Anemia, leucopenia, linfadenopatía, pancitopenia y trombofilia.

Trastornos cardíacos: Angina de pecho, arritmias, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca hipertensiva, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, derrame pericárdico, pericarditis, accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio.

Trastornos oculares: Neuritis óptica, hemorragia retinal y uveítis.

Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración: Hemorragia y reacciones en el lugar de la inyección.

Trastornos hepatobiliares: Aumento de las enzimas hepáticas y hepatitis. *Trastornos del sistema inmune:* Alopecia totalis.

Trastornos psiquiátricos: Ansiedad, trastorno bipolar e intento de suicidio.

Trastornos renales y urinarios: Síndrome nefrótico e insuficiencia renal.

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas: Trastorno menstrual.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Dermatitis, eritema nudoso y urticaria.

Trastornos vasculares: Tromboflebitis, vasculitis

Estudios Controlados con Artritis reumatoidea

CIMZIA fue estudiado principalmente en ensayos con control de placebo y estudios de seguimiento a largo plazo. Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a CIMZIA en 2367 pacientes con RA, incluyendo 2030 expuestos durante al menos 6 meses, 1663 expuestos durante al menos un año y 282 durante al menos 2 años, y 1774 en estudios adecuados y bien controlados. En estudios con control de placebo, la población tuvo una edad promedio de 53 años en el ingreso; aproximadamente 80% fueron mujeres, 93% fueron caucásicos y todos los pacientes padecían artritis reumatoidea activa, con una duración promedio de la enfermedad de 6,2 años. La mayoría de los pacientes recibieron la dosis recomendada de CIMZIA o una más elevada. La Tabla 6 resume las reacciones informadas con un índice de al menos 3% en pacientes tratados con 200 mg de CIMZIA semana por medio comparado con placebo (formulación salina), administrado concomitantemente con metotrexato.

Tabla 6: Reacciones Adversas Informadas por ≥3% de los Pacientes Tratados con CIMZIA Dosificados Semana por Medio Durante el Período de Control con Placebo en los Estudios de Artritis Reumatoidea con Metotrexato Concomitante

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

Reacción Adversa (término preferido)	Placebo+MTX# (%) N=324	CIMZIA 200 mg SPM+MTX (%) N=640
Infección respiratoria de las vías superiores	2	6
Dolor de cabeza	4	5
Hipertensión	2	5
Nasofaringitis	1	5
Dolor de espalda	1	4
Pirexia	2	3
Faringitis	1	3
Rash	1	3
Bronquitis aguda	1	3
Fatiga	2	3

SPM= Semana por Medio, MTX= Metotrexato

Las reacciones adversas hipertensivas fueron observadas más frecuentemente en pacientes que recibieron CIMZIA que en los controles. Estas reacciones adversas ocurrieron más frecuentemente entre pacientes con antecedentes de hipertensión en la admisión y entre pacientes que recibieron concomitantemente corticosteroides y drogas antiinflamatorias no esteroides.

Los pacientes que recibieron 400 mg de CIMZIA como monoterapia cada 4 semanas en ensayos clínicos controlados de artritis reumatoidea tuvieron reacciones adversas similares a aquellos pacientes que recibieron 200 mg de CIMZIA semana por medio.

Otras Reacciones Adversas

Otras reacciones adversas infrecuentes (que ocurrieron en menos del 3% de los pacientes con RA) fueron similares a las observadas en los pacientes con enfermedad de Crohn.

Infecciones

La incidencia de las infecciones en estudios controlados en enfermedad de Crohn fue del 38% para los pacientes tratados con CIMZIA y del 30% para pacientes tratados con placebo. Estas infecciones consistieron principalmente en infecciones respiratorias de las vías superiores (20% para CIMZIA, 13% para placebo). La incidencia de infecciones serias durante los estudios clínicos controlados fue del 3% por paciente-año para los pacientes tratados con CIMZIA y del 1% 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 estudios clínicos controlados en artritis reumatoidea fue 0,91 por paciente-año para todos los pacientes tratados con CIMZIA y 0,72 por paciente-año para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en cuadros respiratorios de las vías superiores e inferiores, infecciones por herpes e infecciones del tracto urinario. En estudios controlados en artritis reumatoidea, hubo nuevos casos de reacciones adversas por infección seria en grupos de tratamiento con CIMZIA, comparado con los grupos tratados con placebo (0,06 paciente-año para todas las dosis de CIMZIA vs. 0,02 por paciente-año para placebo). Los índices de infecciones serias en el grupo de dosis de 200 mg semana por medio fueron 0,06 por paciente-año y en el grupo de dosis de 400 mg cada 4 semanas fueron 0,04 por paciente-año. Las infecciones serias incluyeron tuberculosis, neumonía, celulitis y pielonefritis. En el grupo placebo, no ocurrieron infecciones serias en más de un sujeto. No hay evidencia de aumento del riesgo de las infecciones con la exposición continua en el tiempo *[ver Advertencias y Precauciones]*.

Tuberculosis e Infecciones Oportunistas

En estudios clínicos globales finalizados y en curso en todas las indicaciones que incluyen 5118 pacientes tratados con CIMZIA, el índice general de tuberculosis es aproximadamente 0,61 por 100 paciente-años en todas las indicaciones.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Dr. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

La mayoría de los casos ocurrieron en países con altos índices endémicos de TB. No se han informados casos de TB (0/980) en los EE. UU. o Canadá en todas las indicaciones. Los informes incluyen casos de TB miliar, linfática, peritoneal, así como pulmonar. El tiempo promedio hasta la aparición de TB para todos los pacientes expuestos a CIMZIA entre todas las indicaciones fue de 345 días. En los estudios con CIMZIA en RA, hubo 36 casos de TB entre los 2367 pacientes expuestos, incluyendo algunos casos fatales. También se han informado raros casos de infecciones oportunistas en estos ensayos clínicos. *[ver Advertencias y Precauciones].*

Neoplasias

En estudios clínicos de CIMZIA, el índice general de incidencia de neoplasias fue similar para los pacientes tratados con CIMZIA y los pacientes de control. Para algunos de los bloqueantes de TNF, se han observado más casos de neoplasias entre los pacientes que recibieron bloqueantes de TNF en comparación con los pacientes de control. *[ver Advertencias y Precauciones].*

Insuficiencia Cardíaca

En estudios de artritis reumatoidea con control de placebo y abiertos, se han informado casos de nueva aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca para los pacientes tratados con CIMZIA. La mayoría de estos casos fueron leves a moderados durante el primer año de exposición. *[ver Advertencias y Precauciones].*

Autoanticuerpos

En estudios clínicos en la enfermedad de Crohn, el 4% de los pacientes tratados con CIMZIA y el 2% de los pacientes tratados con placebo que tuvo títulos de ANA (anticuerpos antinucleares) negativos en el inicio y desarrollaron títulos positivos durante los estudios. Uno de los 1564 pacientes con enfermedad de Crohn tratados con CIMZIA desarrolló síntomas de un síndrome tipo lupus.

En ensayos clínicos de bloqueantes de TNF, incluyendo CIMZIA, en pacientes con RA, algunos pacientes desarrollaron ANA. Cuatro pacientes de los 2367 pacientes tratados con CIMZIA en estudios clínicos de RA desarrollaron signos clínicos que sugieren síndrome tipo lupus. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con CIMZIA sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes *[ver Advertencias y Precauciones].*

Inmunogenicidad

Los pacientes fueron analizados en múltiples intervalos de tiempo por anticuerpos para certolizumab pegol durante los Estudios CD1 y CD2. El porcentaje general de pacientes con anticuerpos positivos fue del 8% en pacientes continuamente expuestos a CIMZIA, aproximadamente el 6% fueron neutralizadores *in vitro*. No se observó correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos con los eventos adversos o la eficacia. Los pacientes tratados con inmunosupresores concomitantes tuvieron un índice más bajo de desarrollo de anticuerpos que pacientes que no tomaron inmunosupresores en el inicio (3% y 11%, respectivamente). Los siguientes eventos adversos fueron informados en pacientes con enfermedad de Crohn que tuvieron anticuerpos positivos (N = 100) con una incidencia de al menos el 3% superior comparado con pacientes con anticuerpos negativos (N = 1242): dolor abdominal, artralgia, edema periférico, eritema nudoso, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, dolor en las extremidades e infección respiratoria de las vías superiores.

El porcentaje general de pacientes con anticuerpos para certolizumab pegol detectables en al menos una ocasión fue del 7% (105 de 1509) en ensayos con control de placebo en artritis reumatoidea. Aproximadamente un tercio (3%, 39 de 1509) de estos pacientes tuvo anticuerpos con actividad neutralizante *in vitro*. Los pacientes tratados con inmunosupresores concomitantes (MTX) tuvieron un índice menor de desarrollo de anticuerpos que los pacientes que no tomaron inmunosupresores en el inicio. Los pacientes tratados con terapia con inmunosupresores concomitantes (MTX) en RA-I, RA-II, RA-III tuvieron un índice menor de formación de anticuerpos neutralizantes general que los pacientes tratados con monoterapia con CIMZIA en RA-IV (2% vs. 8%). Tanto la dosis de ataque de 400 mg semana por medio en las Semanas 0, 2 y 4 y el uso concomitante de MTX estuvieron asociadas con la reducción de inmunogenicidad.

La formación de anticuerpos se asoció con una disminución en las concentraciones plasmáticas de la droga y con una reducción de la eficacia. En pacientes que recibieron la

dosificación recomendada de 200 mg de CIMZIA semana por medio con MTX concomitante, la respuesta ACR20 fue inferior en pacientes con anticuerpos positivos que entre pacientes con anticuerpos negativos (Estudio RA-I, 48% versus 60%; Estudio RA-II 35% versus 59%, respectivamente). En el Estudio RA-III, muy pocos pacientes desarrollaron anticuerpos para permitir un análisis significativo de la respuesta ACR20 por estado de anticuerpo. En el Estudio RA-IV (monoterapia), la respuesta ACR20 fue del 33% versus 56%, estado de anticuerpo positivo versus anticuerpo negativo, respectivamente. *[ver Farmacología Clínica]*. No se ha observado relación entre el desarrollo de anticuerpos y el desarrollo de eventos adversos.
Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de los análisis fueron considerados positivos para anticuerpos para certolizumab pegol con un método ELISA, y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo. La incidencia de la positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizadores) observada en un ensayo es sumamente dependiente de varios factores, incluyendo la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manipuleo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos para certolizumab pegol con la incidencia de anticuerpos para otros productos puede ser errónea.

Reacciones de Hipersensibilidad
Los siguientes síntomas que pudieran ser compatibles con las reacciones de hipersensibilidad han sido raramente informados después de la administración de CIMZIA a los pacientes: angioedema, dermatitis alérgica, mareos (posturales), disnea, sofocones, hipotensión, reacciones en el lugar de la inyección, malestar, pirexia, rash, enfermedad del suero y síncope (vasovagal) *[ver Advertencias y Precauciones]*.
Información sobre Reacción Adversa proveniente de Otras Fuentes
Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.
Trastornos Vasculares: Vasculitis sistémica se ha identificado durante el uso posterior a la aprobación de los bloqueadores TNF.
Piel: caso de reacciones dérmicas severas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y psoriasis nueva o empeorada (todos los subtipos que incluyen pustular y palmoplantar) han sido identificados durante el uso posterior a la aprobación de los bloqueantes de TNF.

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

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.
Dr. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

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

Embarazo

Embarazo Categoría B – Debido a que certolizumab pegol no presenta reacción cruzada con TNFα de ratón y rata, los estudios de reproducción se realizaron en ratas usando un fragmente Fab' pegilado de TNFα antimurino de roedores (cTN3 PF) similar a certolizumab pegol. Los estudios de reproducción se realizaron en la rata con dosis de hasta 100 mg/kg y no han revelado evidencia de deterioro de la fertilidad o daño al feto provocado por cTN3 PF. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados de CIMZIA en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, esta droga solo debe usarse durante el embarazo si es absolutamente necesario.

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.

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 gasas con alcohol.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Dr. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

3201

FOLIO 266

ORIGINAL

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 MONTPELLIER S.A.
Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico:
Germán Fernández Otero, Farmacéutico

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

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

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Cr. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

Montpellier

3201

ORIGINAL

GUÍA DE MANEJO DEL PACIENTE

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

Dr. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

Montpellier

ORIGINAL

3201

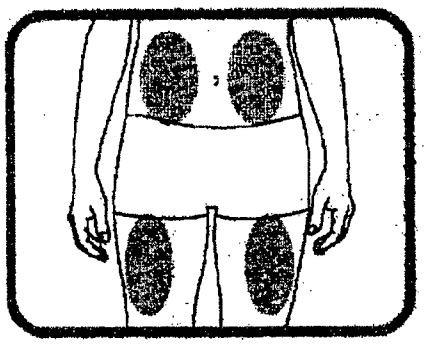
CIMZIA
CERTOLIZUMAB PEGOL
Solución Inyectable subcutánea

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 como inyectar Cimzia. Léalas con atención y sígalas paso a paso. Su médico u otro profesional le enseñará como ponerse la inyección usted mismo. No intente ponerse la inyección antes de tener la seguridad de haber entendido como la debe preparar y administrar.
No se debe mezclar el contenido en la misma jeringa con ningún otro medicamento.

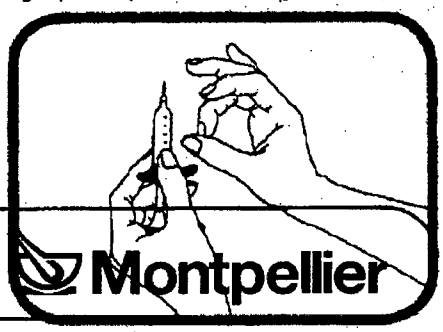
1. Preparación:
Lávese las manos meticulosamente.
Retire los siguientes elementos de la caja de Cimzia y colóquelos sobre una superficie limpia: Una jeringa precargable. Una toallita de alcohol.
Compruebe la fecha de caducidad de la jeringa y de la caja. No utilice Cimzia después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CDA y en la jeringa después de EXP. La fecha de caducidad 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.



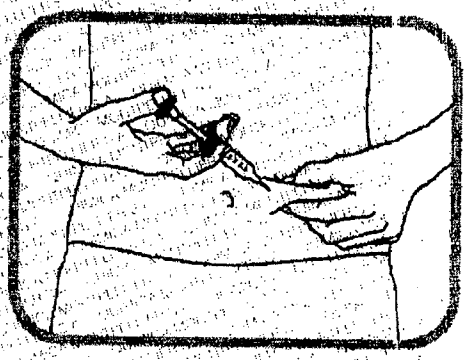
QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

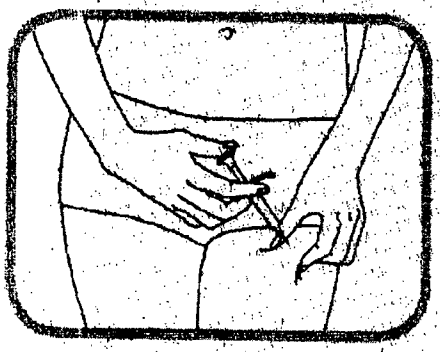
Montpellier

ORIGINAL

3201

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 el alcance y de la vista de los niños.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
GERMAN FERNANDEZ OTERO
Director Técnico

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
Dr. JOSE ENRIQUE CASTELLINI
APODERADO

Montpellier