

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cimzia200 mg, solución inyectable en una jeringa pre-llenada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cimzia es un fragmento Fab' de anticuerpo humanizado recombinante que está expresado en un sistema de expresión bacteriana de *Escherichia coli*, subsecuentemente purificado y conjugado con polietilen glicol (PEG).

Solución inyectable:

Cada jeringa pre-llenada contiene 200 mg de **Cimzia** en un mL.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en una jeringa pre-llenada.

El pH de la solución es de aproximadamente 4.7. La solución tiene el aspecto de una solución clara a opalescente que es de incolora a amarilla, esencialmente libre de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS ESPECÍFICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

4.1.1 *Enfermedad de Crohn*

Cimzia está indicado para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn y mantener la respuesta clínica en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a severa, y que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

4.1.2 *Artritis Reumatoide*

Cimzia está indicado para el tratamiento en adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa.

4.1.3. *Artritis Psoriásica*

Cimzia en combinación con Metotrexato, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa, cuando la respuesta a terapia previa con FARMES haya sido inadecuada.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

4.1.4. *Espondiloartritis axial*

Cimzia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial activa grave, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante (también conocida como espondiloartritis axial radiográfica) y pacientes con espondiloartritis axial activa grave sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante (también conocida como espondiloartritis axial no – radiográfica), pero con signos objetivos de inflamación por PCR y/o MRI elevado que hayan tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a los AINES.

4.1.5. *Psoriasis en placas*

Cimzia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a severa y que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

4.2 Posología y Método de Administración

4.2.1 Posología

Enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial

- Dosis de inducción

La dosis de inducción recomendada de Cimzia para pacientes adultos es de 400 mg (administrada en 2 inyecciones por vía subcutánea de 200 mg cada una) las semanas 0, 2 y 4.

~~de forma inicial (semana 0) y en las semanas 2 y 4.~~

- Dosis de Mantenimiento

200 mg cada 2 semanas. Se puede considerar una dosis de 400 mg cada 2 semanas en los pacientes con una respuesta insuficiente.

4.2.1.1 Enfermedad de Crohn

Después de la dosis de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con Enfermedad de Crohn es de 400 mg cada 4 semanas.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

4.2.1.2 *Artritis Reumatoide*

Después de la dosis de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 200 mg cada dos semanas. De forma alterna se puede considerar 400 mg de Cimzia cada 4 semanas.

Durante el tratamiento con Cimzia se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado.

4.2.1.3 *Artritis Psoriásica*

Después de la dosis de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con artritis psoriásica es de 200 mg cada dos semanas o 400 mg cada 4 semanas.

4.2.1.4 *Espondiloartritis axial*

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

4.2.1.5 *Psoriasis en placas*

La dosis recomendada de Cimzia para los pacientes adultos con psoriasis en placas es de 400 mg cada 2 semanas. Se puede considerar una dosis inicial de 400 mg (Semana 0) y en las Semanas 2 y 4, seguidas de 200 mg cada 2 semanas (ver sección 6).

4.2.1.6 *Medicamentos concomitantes*

Cimzia puede ser utilizado como monoterapia o concomitantemente con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) no biológicos. En el registro de los estudios clínicos de artritis reumatoide, los pacientes bajo terapia con Cimzia también tomaron metotrexato (MTX) concomitantemente con la dosis recomendada de Cimzia de 200 mg cada dos semanas. En los estudios clínicos de la artritis psoriásica y de espondiloartritis axial, se permitieron los corticoesteroides orales, los FARMES (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina) (estudio clínico de la espondiloartritis axial exclusivamente) y AINEs como terapia concomitante.

Poblaciones especiales**4.2.1.7 *Población de edad avanzada***

No se requiere ajuste de dosis. Los análisis farmacocinéticos de la población han demostrado que no existe algún efecto debido a la edad. Se debe tener precaución cuando se tratan personas ancianas debido a que en general existe una incidencia mayor de infecciones en la población de ancianos.

4.2.1.8 *Insuficiencias renal y hepática*

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

No se ha estudiado Cimzia en dichas poblaciones de pacientes. Existen datos insuficientes para proporcionar una recomendación para la dosificación (vea la sección 5.2).

4.2.1.9 Población pediátrica (< 18 años)

No se han establecido ni la seguridad ni la efectividad en los pacientes pediátricos.

4.2.2 Método de Administración

Cimzia se administra por medio de una inyección sub-cutánea. Cimzia debe ser inyectado Cuando el líquido esté a temperatura ambiente. El sitio de aplicación debe rotarse y las inyecciones no deben aplicarse en áreas donde la piel sea sensible, esté lastimada, enrojecida o endurecida. Cuando se requiere de una dosis de 400 mg (administrada en dos inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben aplicarse en distintas zonas en el muslo o abdomen.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados de manera visual en busca de partículas y decoloración antes de su administración, cuando la solución y el contenedor lo permitan. Cimzia con partículas obvias o decoloración deberán desecharse.

Solución inyectable:

El paciente puede autoinyectarse Cimzia si el médico lo considera apropiado, con el seguimiento médico según sea necesario y después del entrenamiento adecuado de la técnica de inyección subcutánea. El contenido total (1 mL) de la jeringa prellenada debe administrarse como inyección subcutánea. Cada dosis de 200 mg requiere de 1 inyección subcutánea de 1 mL; cada dosis de 400 mg requiere de 2 inyecciones subcutáneas de 1 mL.

Para las instrucciones detalladas de la administración, vea la sección 7.6.1.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes (vea la sección 4.4).

Tuberculosis activa u otras infecciones severas tal como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas (vea la sección 4.4).

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso

4.4.1 Infecciones Serias

Se han reportado infecciones graves y en algunas ocasiones, fatales en los pacientes a quienes se les administra antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Las infecciones reportadas incluyen infecciones micobacterianas, tales como tuberculosis; infecciones fúngicas invasivas incluyendo candidiasis, neumocistosis, blastomicosis, coccidioidomicosis; infecciones bacterianas incluyendo nocardiosis, infecciones por parásitos, virales o de otro tipo debidas a patógenos oportunistas como aspergillus,

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

histoplasma capsulatum, legionella, listeria. Los pacientes con estas infecciones a menudo estaban recibiendo inmunosupresores en forma concomitante (ver la sección 4.8).

No inicie el tratamiento con Cimzia en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas (ver Contraindicaciones). Se debe monitorear al paciente observando si existen signos y síntomas de infección durante o después del tratamiento con Cimzia. Los pacientes que desarrollan una nueva infección durante o después del tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente. Suspender la administración de Cimzia si un paciente desarrolla una infección seria (ver Contraindicaciones). Tenga precaución cuando considere el uso de Cimzia en pacientes con historia de infecciones recurrentes o de infecciones oportunistas, terapia concomitante de inmunosupresores o condiciones subyacentes que puedan predisponerlo a infecciones, o en pacientes que hayan vivido y/o viajado a regiones donde son endémicas la tuberculosis y las micosis (histoplasmosis entre otras). Los beneficios

y riesgos del tratamiento con Cimzia deben considerarse cuidadosamente antes de iniciar la terapia con Cimzia.

Los pacientes con artritis reumatoide podrían no manifestar los síntomas típicos relacionados con la infección. Por lo tanto, la detección temprana de cualquier infección, incluyendo el reconocimiento de presentaciones atípicas de infecciones serias, es crítica para minimizar los retrasos en el diagnóstico e inicio del tratamiento.

4.4.2 *Tuberculosis*

Como se ha observado con otros antagonistas del TNF, se han reportado casos de reactivación o nuevas infecciones de tuberculosis (incluyendo la forma pulmonar, extrapulmonar y diseminada), en pacientes que recibieron Cimzia, incluyendo muertes.

Antes de iniciar la terapia con Cimzia, evaluar a los pacientes para ver si existen factores de riesgo y realizar un análisis para una infección latente de tuberculosis.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse la terapia con Cimzia (ver la sección 4.3).

Si se diagnostica una infección latente, iniciar el tratamiento apropiado de acuerdo con las recomendaciones locales.

Inicie el tratamiento de infecciones latentes de tuberculosis antes de iniciar la terapia con Cimzia. Cuando se realice la prueba cutánea de tuberculina para la evaluación de infección latente de tuberculosis, debe considerarse positiva una induración de 5 mm o mayor, aún si hubo una vacuna BCG (Bacilo de Calmette y Guerin) previa.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Consideré la posibilidad de una tuberculosis latente no detectada, especialmente en pacientes que han inmigrado de o han viajado a países con una alta prevalencia de tuberculosis o tuvieron contacto cercano con personas con tuberculosis activa. A todos los pacientes tratados con Cimzia se les debe realizar una historia clínica minuciosa antes de iniciar la terapia.

Antes de iniciar el tratamiento con Cimzia considere la profilaxis antituberculosis en pacientes con una historia de tuberculosis latente o activa, en quienes no puede confirmarse un curso de tratamiento adecuado. También debe considerarse la profilaxis antituberculosis antes de iniciar el tratamiento con Cimzia en pacientes que tienen factores de riesgo distintos o altamente significativos para la infección de tuberculosis y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente. La decisión de iniciar la profilaxis antituberculosis en estos pacientes, sólo debe tomarse después de tener en cuenta tanto el riesgo de una infección de tuberculosis latente como los riesgos de profilaxis antituberculosis. Si es necesario, consulte a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

A pesar del tratamiento profiláctico previo o concomitante para la tuberculosis, han ocurrido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Algunos pacientes que han recibido un tratamiento exitoso para

tuberculosis activa han vuelto a desarrollar la tuberculosis mientras que están siendo tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia.

Se debe monitorear a los pacientes que reciben Cimzia si existen signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección de tuberculosis latente pueden dar resultados falsos negativos. Indicar a los pacientes que consulten al médico si los signos/síntomas (por ej., tos persistente, debilidad, pérdida de peso, fiebre baja) son sugestivos de una infección de tuberculosis. Si se diagnostica tuberculosis activa, se debe detener la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antituberculosis adecuada, de acuerdo con las recomendaciones locales.

4.4.3 Reactivación del Virus de la Hepatitis B

Ha ocurrido 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 algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF ha sido fatal. La mayoría de los reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, que también puede contribuir a la reactivación del VHB.

Se deben realizar pruebas de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento 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

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

B. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad y eficacia del tratamiento de pacientes que son portadores del VHB que reciben terapia antiviral en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF para prevenir la reactivación del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y requieren tratamiento con Cimzia deben ser monitoreados estrechamente observando signos clínicos y de laboratorio de infección por VHB activo a lo largo de la terapia y después de varios meses de terminar la misma.

En los pacientes que desarrollen la reactivación del VHB, se debe suspender la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antiviral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado. La seguridad de reiniciar la terapia antagonista del TNF después de controlar la reactivación del VHB, es desconocida. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se considere reiniciar la terapia con Cimzia en estos casos y se debe monitorear estrechamente al paciente.

4.4.4 Neoplasias

No se conoce el papel potencial de los antagonistas del TNF en el desarrollo de neoplasias. En los estudios clínicos con Cimzia y otros antagonistas del TNF, se han reportado más casos de linfoma y otras neoplasias entre pacientes que recibieron antagonistas del TNF, en comparación a los pacientes del grupo control que recibieron placebo (vea la sección 4.8). El tamaño del grupo de control y la duración limitada de las etapas controladas de los estudios impidieron la obtención de conclusiones determinantes.

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con historia de neoplasias o en que se continúe el tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Cimzia. Por tal motivo se debe tener particular precaución al considerar el tratamiento con Cimzia en estos pacientes.

Los pacientes con artritis reumatoide, en particular aquellos con enfermedad altamente activa, tienen un riesgo mayor de desarrollar linfoma. De manera similar, los pacientes con enfermedad de Crohn u otras enfermedades que requieran de la exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden tener un riesgo mayor que la población general de desarrollar linfoma, aún en ausencia de la terapia con antagonistas del TNF.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso post-comercialización de los antagonistas TNF en la artritis reumatoide y otras indicaciones. Aún en ausencia de la terapia antagonista del TNF, pacientes con artritis reumatoide pueden estar en mayor riesgo (aproximadamente 2 veces) en comparación a la población general para el desarrollo de leucemia.

Con los conocimientos actuales, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollar linfoma u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes quienes recibieron el tratamiento con antagonistas del TNF (inicio de la terapia < 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 el linfoma no Hodgkin. Los otros casos presentaron una gran variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias raras generalmente asociadas con inmunosupresión y neoplasias que generalmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias se presentaron después de un promedio de 30 meses de terapia (rango de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes estaban recibiendo concomitantemente agentes inmunosupresores. Estos casos fueron reportados en el periodo de post-comercialización y se derivan de una gran variedad de fuentes, incluyendo registros y reportes espontáneos post-comercialización. Cimzia no está aprobado para utilizarse en pacientes pediátricos.

En pacientes tratados con antagonistas del TNF se han reportado casos post-comercialización de linfoma hepatoesplénico de las células T (HSTCL), 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 enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Casi la totalidad de dichos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina y/o 6-mercaptopurina de forma concomitante con un antagonista del TNF en el momento o previo al diagnóstico.

Cánceres de piel.

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

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

En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de otro antagonista del TNF en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a severa, se reportaron más neoplasias, principalmente en pulmones o cabeza y cuello, en los pacientes con tratamiento activo en comparación con los pacientes del grupo control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un incremento en el riesgo de neoplasias debido a tabaquismo en exceso.

4.4.5 Insuficiencia Cardiaca Congestiva

Se han reportado casos de agravamiento de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) así como el inicio de nuevos casos de ICC con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia (ver sección 4.8). Cimzia no ha sido estudiado formalmente en pacientes con ICC; sin embargo, en los estudios clínicos realizados en pacientes con ICC tratados con otros antagonistas del TNF, se observó agravamiento de la ICC e incremento en la mortalidad

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

debido a ICC. Se debe tener precaución cuando se utilice Cimzia en pacientes que tienen insuficiencia cardiaca y vigilarlos cuidadosamente.

4.4.6 Reacciones de Hipersensibilidad

En raras ocasiones se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad, después de la administración de Cimzia a los pacientes: angioedema, disnea, hipotensión, exantema, enfermedad del suero y urticaria. Algunas de estas reacciones ocurren después de la primera administración de Cimzia. Si se presentan estas reacciones, se debe suspender la administración de Cimzia e iniciar la terapia apropiada. No existe información sobre los riesgos de utilizar Cimzia en pacientes que han experimentado reacciones severas de hipersensibilidad con otros antagonistas del TNF; en estos pacientes se debe tener precaución (ver sección 4.8).

4.4.7 Sensibilidad al látex

La cubierta de la aguja dentro de la tapa removible de la jeringa prellenada de Cimzia®, contiene 7% de un derivado de látex de hule natural (ver sección 7.5). La cubierta de la aguja no entra en contacto directo con el paciente ni con quien administra la inyección. Sin embargo, no se puede descartar por completo un riesgo potencial para los individuos sensibles al látex.

4.4.8 Reacciones Neurológicas

El uso de antagonistas del TNF se ha asociado en raras ocasiones con el inicio o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple **y con enfermedad desmielinizantes periféricas, incluso el síndrome de Guillan-Barre**. Se debe tener precaución al considerar el uso de Cimzia en pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o afecciones de reciente inicio del sistema nervioso central. Se han reportado casos extraños de trastornos neurológicos, incluyendo crisis convulsivas, neuritis de los nervios

craneales, neuropatía periférica y mielitis transversa en pacientes tratados con Cimzia; la relación causal con Cimzia permanece poco clara (ver sección 4.8).

4.4.9 Reacciones Hematológicas

En raras ocasiones se han reportado casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica con **bloqueadores del TNF**. De forma poco frecuente, se han reportado reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenia clínicamente significativa (p.ej., leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) con Cimzia (ver sección 4.8). La relación causal de dichos eventos con Cimzia permanece poco clara.

Aunque no se ha identificado un grupo con alto riesgo, se debe tener precaución en los pacientes que son tratados con Cimzia que padecen y tienen historia de anomalías hematológicas significativas.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Se debe aconsejar a los pacientes que busquen inmediatamente atención médica si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (por ej., fiebre persistente, hematomas, hemorragias, palidez) durante el tratamiento con Cimzia. En pacientes que presenten anomalías hematológicas confirmadas significativas, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Cimzia.

4.4.10 Uso con Medicamentos Biológicos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARMEs Biológicos)

En estudios clínicos se observaron infecciones serias con el uso concurrente de anakinra (un antagonista de los receptores de interleucina-1) y otro antagonista del TNF, etanercept, sin un beneficio adicional en comparación con el etanercept solo. También se observó un riesgo mayor de infecciones serias en el uso combinado de antagonistas del TNF, abatacept y rituximab. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con esta terapia de combinación, se pueden producir toxicidades similares con el uso de Cimzia en estas combinaciones. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Cimzia en combinación con otros FARMEs biológicos.

4.4.11 Autoinmunidad

El tratamiento con Cimzia puede producir a la formación de auto-anticuerpos y, en forma poco frecuente, al desarrollo de un síndrome tipo lupus (ver sección 4.8). Si un paciente desarrolla síntomas similares al síndrome tipo lupus después de iniciar el tratamiento con Cimzia, se debe suspender el tratamiento (ver sección 4.8).

4.4.12 Inmunizaciones

Los pacientes en tratamiento con Cimzia pueden recibir vacunas, con excepción de las vacunas vivas o vivas-attenuadas. No existe información disponible sobre la respuesta a vacunas vivas o la transmisión secundaria de infecciones por medio de vacunas vivas en pacientes que reciben Cimzia. No administre vacunas vivas o vacunas vivas atenuadas concomitantemente con Cimzia.

En un estudio clínico controlado con 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 placebo al aplicar la vacuna de polisacárido para neumococo y la vacuna de la influenza de forma concomitante 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 para neumococo o a la vacuna de la influenza.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

4.4.13 Inmunosupresión

Debido a que el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) interviene en el proceso de la inflamación y modula las respuestas celulares inmunes, existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia, puedan afectar las defensas del huésped en contra de infecciones y neoplasias. El impacto del tratamiento con Cimzia en el desarrollo y curso de las neoplasias, así como de infecciones activas y/o crónicas, no está claramente comprendido.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

4.5.1 Interacción con otros medicamentos

El tratamiento concomitante con metotrexato, corticoesteroides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, análogos del ácido 5-aminosalicílico o antiinfecciosos, no tuvieron efecto en la farmacocinética de Cimzia.

La farmacocinética de certolizumab pegol se evaluó en un estudio de interacción farmacocinética en 16 pacientes con artritis reumatoide que recibieron dosis estables de metotrexato (variando entre 5 a 17.5 mg por semana). La co-administración de certolizumab pegol con metotrexato no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética del metotrexato, mientras que la farmacocinética del certolizumab pegol fue similar a la observada previamente en sujetos sanos.

La farmacocinética de metotrexato y su metabolito 7-hidroxi metotrexato, también fue evaluada en un estudio de eficacia clínica y seguridad en pacientes con artritis reumatoide. Aunque la cantidad de pacientes que proporcionó muestras para las evaluaciones farmacocinéticas fue pequeña (entre 8 y 22 en cada punto de tiempo), no hubo evidencia de efectos de Cimzia sobre las concentraciones plasmáticas del metotrexato o 7-hidroxi metotrexato.

No está recomendada la combinación de certolizumab pegol y anakinra o abatacept.

La administración conjunta de Cimzia con metotrexato no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de metotrexato. En una comparativa entre ensayos la farmacocinética de certolizumab pegol pareció similar a la observada previamente en sujetos sanos.

4.5.2 Pruebas de laboratorio

Se ha detectado interferencia con ciertas pruebas de coagulación en pacientes tratados con Cimzia. Certolizumab pegol puede ocasionar de manera errónea resultados elevados de aPTT (tiempo de tromboplastina parcial activada) en pacientes sin anomalías de coagulación. Este efecto se ha observado con las pruebas Anticoagulante (LA) PTT - Lupus y tiempo de Tromboplastina (STA-PTT) Parcial Activada Estándar Target de Diagnóstico Stago y las pruebas de líquido APTT-SP de HemosIL y sílica liofilizada de

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

HemosIL de Instrumentation Laboratories. Otras pruebas de TTP también pueden ser afectadas. No se ha observado interferencia con las pruebas de tiempo de trombina (TT) y tiempo de protrombina (TP). No existe evidencia de que la terapia con Cimzia tenga efecto sobre la coagulación *in vivo*. Después de que los pacientes reciban Cimzia, se debe tener especial atención en la interpretación de los resultados anormales de coagulación.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe considerar el uso de un método de planificación familiar o anticoncepción adecuado para las mujeres en edad reproductiva. Para las mujeres que planean embarazarse, debido a la tasa de eliminación de Cimzia se puede considerar el uso de métodos anticonceptivos continuos durante 5 meses después de la última dosis de Cimzia, pero también se debe tener en cuenta la necesidad de tratamiento de la mujer (ver a continuación).

Embarazo

Los datos de más de 500 embarazos reportados de forma prospectiva expuestos a Cimzia con resultados conocidos de embarazo, incluidos más de 400 embarazos expuestos durante el primer trimestre, no indican un efecto teratogénico de Cimzia. Sin embargo, la experiencia clínica disponible es muy limitada, con una certeza razonable, concluye que no hay un aumento del riesgo asociado con la administración de Cimzia durante el embarazo.

Los estudios en animales utilizando un roedor anti TNF α de rata no mostraron evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto. Sin embargo, estos son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva humana. Debido a su inhibición de TNF α , Cimzia administrado durante el embarazo podría afectar la respuesta inmune normal en el recién nacido.

Cimzia solo debe usarse durante el embarazo si es clínicamente necesario.

Estudios preclínicos sugieren niveles bajos o insignificantes de transferencia placentaria de un fragmento Fab homólogo de certolizumab pegol (sin región Fc).

En un estudio clínico, 16 mujeres fueron tratadas con certolizumab pegol (200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas) durante el embarazo. Las concentraciones plasmáticas de certolizumab pegol medidas en 14 infantes en el nacimiento estuvieron por debajo del límite de cuantificación (DLC) en 13 muestras; una fue de 0.042 μ g / mL con una proporción plasmática de infante / madre en el nacimiento de 0.09%. En la semana 4 y la semana 8, todas las concentraciones de los infantes fueron DLC. Se desconoce la importancia clínica de los niveles bajos de certolizumab pegol para los

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

infantes. Se recomienda esperar un mínimo de 5 meses después de la última administración de Cimzia de la madre durante el embarazo antes de la administración de vacunas vivas o vivas atenuadas (por ejemplo, vacuna BCG), a menos que el beneficio

de la vacuna supere claramente el riesgo teórico de administración de vacunas vivas o vivas atenuadas para los infantes.

Lactancia

En un estudio clínico en 17 mujeres en lactancia tratadas con Cimzia, se observó una transferencia mínima de certolizumab pegol del plasma a la leche materna. El porcentaje de la dosis de certolizumab pegol materna que llegó al infante durante un período de 24 horas estuvo en un rango de 0.04% y 0.30%. Además, dado que certolizumab pegol es una proteína que se degrada en el tracto gastrointestinal después de la administración oral, conduce a una biodisponibilidad absoluta esperada muy baja en un infante alimentado con leche materna.

En consecuencia, Cimzia se puede utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Se han observado efectos en la movilidad de los espermatozoides y una tendencia a la reducción del número de espermatozoides en los roedores macho, sin un efecto aparente en 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones Adversas

Panorama General:

La mayoría de las reacciones adversas serias observadas en los estudios clínicos con Cimzia, fueron infecciones serias, neoplasias e insuficiencia cardiaca (ver sección 4.4).

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

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Enfermedad de Crohn

En estudios controlados y no-controlados de la enfermedad de Crohn, 1,564 sujetos recibieron Cimzia en algún nivel de dosis, de los cuales 1,350 sujetos recibieron 400 mg de Cimzia.

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

Las reacciones adversas más frecuentes (ocurriendo en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Cimzia, y con mayor incidencia comparados con placebo) en los estudios clínicos controlados con Cimzia fueron infecciones del tracto superior nasofaringitis, laringitis, infección viral (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 cefalea (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% con placebo. En los estudios clínicos controlados, las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión del tratamiento con Cimzia (en por lo menos 2 pacientes y con incidencia mayor que 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

Cimzia fue estudiado en 4,049 pacientes con artritis reumatoide en estudios controlados y de diseño abierto.

En los estudios controlados con placebo, los pacientes que recibieron Cimzia tuvieron una duración de exposición aproximadamente 4 veces mayor en comparación con el grupo placebo. Esta diferencia en la exposición probablemente se debe a que los pacientes que recibieron placebo se retiraron más tempranamente. Además, los estudios RA-I y RA-II tuvieron un escape temprano en los pacientes que no respondieron al tratamiento en la Semana 16, de los cuales la mayoría recibía 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 frecuentes reportadas en los estudios clínicos controlados, pertenecen a infecciones e infestaciones de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas, reportadas en el 14.4% de los pacientes tratados con Cimzia y en 8.0% de los pacientes tratados con placebo, a trastornos generales y a condiciones en el sitio de administración reportados en el 8.8% de los pacientes que recibieron Cimzia y el 7.4% de

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

los pacientes tratados con placebo y trastornos de la Piel y tejido sub-cutáneo, reportados en el 7.0% de los pacientes con Cimzia y 2.4% de los pacientes con placebo.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a 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 placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión de Cimzia fueron tuberculosis (0.3%), pirexia, urticaria y neumonía (0.2%).

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

Artritis psoriásica

Se estudió Cimzia en 409 pacientes con artritis psoriásica en un estudio clínico PsA001 por hasta 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo, seguida de un periodo ciego a la dosis de 24 semanas y un periodo de tratamiento de etiqueta abierta de 168 semanas. 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 el estudio clínico (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no – radiográfica) AS001 por hasta 4 años, el cual incluye una fase controlada con placebo de 24 semanas seguida de un periodo ciego a la dosis de 24 semanas y un periodo de tratamiento de etiqueta abierta de 156 semanas. También se estudió Cimzia en 317 pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica en un estudio controlado con placebo durante 52 semanas (AS0006). En ambos estudios el perfil de seguridad para estos pacientes fue consistente con el perfil de seguridad en artritis reumatoide y en la experiencia previa con Cimzia.

Psoriasis en Placas

Cimzia se estudió en 1112 pacientes con psoriasis en estudios controlados y de etiqueta abierta (Fase II y Fase III) con un seguimiento de hasta 3 años. El programa de la Fase III incluyó una fase controlada con placebo de 16 semanas, incluyendo una fase controlada con el comparador activo de 12 semanas en uno de los estudios de 3 años, seguida de un periodo ciego a la dosis de 32 semanas y un periodo de tratamiento de etiqueta abierta de 96 semanas. El perfil de seguridad a largo plazo de Cimzia 400 mg cada 2 semanas y de Cimzia 200 mg cada 2 semanas fue similar y fue consistente con la experiencia previa con Cimzia.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Durante los estudios clínicos controlados de Fase II y Fase III hasta la Semana 16, la proporción de pacientes con eventos adversos graves fue del 3.5% para Cimzia y del 3,7% para el placebo.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en los estudios clínicos controlados hasta la Semana 16 pertenecieron a las clases sistema órgano de Infecciones e infestaciones, reportados en el 6.1% de los pacientes con Cimzia y el 7% de los pacientes con placebo, los trastornos generales y condiciones en el sitio de administración, reportados en el 4.1% de los pacientes con Cimzia y el 2.3% de los pacientes con el placebo, y trastornos de la piel y tejidos sub-cutáneos, reportados en el 3.5% de los pacientes con Cimzia y el 2.8% de los pacientes con placebo. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 0,9% para los pacientes tratados con Cimzia y del 0.9% para los pacientes tratados con placebo.

Listado de los RAMs (Reacciones Adversas al Medicamento)

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

Dentro de la clasificación de órganos y sistemas, las reacciones adversas al menos "posiblemente" relacionadas con el certolizumab pegol, se enlistan de acuerdo al orden de frecuencia (número de pacientes que se espera que padecan la reacción), utilizando las siguientes categorías: (Muy frecuentes $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$; raras $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$; muy raras $< 1/10,000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse 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 de estudios clínicos y de experiencia post-comercialización

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infecciones bacterianas (incluyendo tuberculosis (pulmonar, extrapulmonar y diseminada) y abscesos), infecciones virales (incluye herpes, virus del papiloma, influenza)
	Poco frecuente	Infecciones fúngicas (incluye oportunistas), sepsis (incluye fallo multiorgánico).
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco frecuente	Tumores sólidos, tumores gastrointestinales, tumores benignos y quistes (incluye papiloma cutáneo)
	Rara	Neoplasias del sistema linfático y sangre, melanoma, cáncer de piel no-melanoma, lesiones precancerosas (incluyendo leucoplaquia oral, nevus melanocítico)

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Trastornos eosinofílicos, leucopenia (incluye linfopenia, neutropenia)
	Poco frecuente	Anemia, trombocitopenia, leucocitosis, linfoadenopatía, trombocitosis
	Rara	Pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, morfología anormal de los glóbulos blancos
Trastornos del sistema inmunológico	No frecuente	Vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al fármaco, reacciones alérgicas, auto-anticuerpos positivos
	Rara	Edema angioneurítico, sarcoidosis, enfermedad del suero, paniculitis (incluyendo eritema nodoso)
Trastornos endocrinos	Rara	Trastornos tiroideos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	Desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso
	Rara	Cambios de glucosa en sangre, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, hemosiderosis
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Ansiedad y cambios de humor (incluyendo los síntomas asociados)
	Raro	Intento de suicidio, delirios, trastorno mental, agresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza (incluyendo migraña), alteraciones sensitivas
	Poco frecuente	Neuropatías periféricas, mareo, temblor
	Rara	Trastornos de desmielinización (incluye neuritis de los nervios craneales), convulsión, trastorno extrapiramidal, neuralgia trigémica, afectación de la coordinación o equilibrio, disfonía, facies enmascaradas, trastornos del sueño
Trastornos oculares	Poco frecuente	Trastorno visual (incluyendo disminución de la visión), inflamación del ojo y del párpado, trastorno del lagrimal
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Tinnitus, vértigo
	Rara	Pérdida de la audición
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Trastornos isquémicos de la arteria coronaria (incluyendo infarto al miocardio, angina de pecho), arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones
	Rara	Cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardiaca), pericarditis, bloqueo de la conducción

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Hemorragia o sangrado (cualquier sitio), hipercoagulación (incluyendo embolia pulmonar, tromboflebitis), síncope, hipotensión, hipertensión, edema (incluye periférico, facial), equimosis (incluye hematoma, petequias)
	Rara	Shock, accidente cerebrovascular, arterioesclerosis, fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, telangiectasia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Derrame pleural (y síntomas relacionados), asma, y síntomas relacionados, disnea, congestión del tracto respiratorio e inflamación, tos
	Rara	Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, úlcera nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náusea y vómito
	Poco frecuente	Signos y síntomas de Enfermedad de Crohn (incluye estenosis), úlcera gastrointestinal y perforación, inflamación del tracto gastrointestinal (en cualquier sitio), dispepsia, estomatitis, distensión abdominal, resequedad orofaríngea
	Rara	Obstrucción intestinal, ascitis, odinofagia, fisura anal, hipermotilidad
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Hepatitis (incluye el incremento de enzimas hepáticas)
	No frecuente	Hepatopatía (incluye cirrosis), colestasis, incremento de la bilirrubina sanguínea
	Rara	Colelitiasis
Trastornos de la piel y el tejido sub-cutáneo	Frecuente	Exantema
	Poco frecuente	Alopecia, psoriasis y condiciones relacionadas, dermatitis y eccema, trastornos de las glándulas sudorípara, fotosensibilidad, trastornos de las uñas y de los lechos ungueales, acné, resequedad en la piel
	Raro	Dermatosis neutrofílica febril aguda, exfoliación y descamación de la piel, trastornos vesiculares, úlcera cutánea, rosácea, pitiriasis rosea, estrías,

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

		decoloración cutánea, trastorno en la textura del cabello, síndrome de Stevens-Johnson**, eritema multiforme**, reacciones de tipo liquenoide
Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos óseos, tejido conjuntivo y musculoesqueléticos	Poco frecuente	Artritis, creatina fosfocinasa sanguínea elevada, trastornos musculares
	Rara	Tendinosis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Insuficiencia renal, sangre en orina, nefrolitiasis, síntomas en vejiga y uretra, análisis de orina anormal
	Rara	Nefropatía (incluyendo nefritis)
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	Rara	Aborto espontáneo
Trastornos del aparato reproductor y de mama	Poco frecuente	Trastorno hemorrágico uterino y del ciclo menstrual (incluyendo amenorrea), trastornos de la mama
	Rara	Azooespermia, balanitis, secreción vaginal, disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Frecuente	Pirexia, dolor (cualquier sitio), astenia, prurito (cualquier sitio), reacción en el sitio de inyección
	Poco frecuente	Fistula (cualquier sitio), escalofríos, enfermedad similar a la influenza, alteración en la percepción de la temperatura, sudoración nocturna, bochornos
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	Aumento de fosfatasa alcalina sanguínea, prolongación del tiempo de coagulación
	Rara	Aumento del ácido úrico en sangre
Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos	Poco frecuente	Lesiones de la piel, problemas de cicatrización

** No se ha establecido la relación causal con Cimzia, pero se sabe que estos eventos son un efecto de la clase de antagonistas de TNF.

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

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

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 la artritis reumatoide fue del 1.03 por paciente-año en todos los pacientes tratados con Cimzia y del 0.92 por paciente-año en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de vías respiratorias superiores, infecciones

de vías urinarias e infecciones de vías respiratorias inferiores, infecciones por herpes. En los estudios clínicos controlados en artritis reumatoide, se presentaron más casos nuevos de infecciones serias en el grupo de tratamiento con Cimzia (0.07 por paciente-año, todas las dosis), en comparación al grupo placebo (0.02 por paciente-año). Las infecciones graves más frecuentes incluyeron neumonía y tuberculosis. No existe evidencia de un aumento en el riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

La tasa de incidencia de nuevos casos de infecciones en los estudios clínicos de psoriasis controlados con placebo fue de 1.37 paciente-año para todos los pacientes tratados con Cimzia y de 1.59 paciente-año para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de las vías respiratorias superiores e infecciones virales (incluidas infecciones por herpes). La incidencia de infecciones graves fue de 0.02 paciente-año entre los pacientes tratados con Cimzia. No se han notificado infecciones serias en los pacientes tratados con placebo. No existe evidencia de un aumento en el riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

En los estudios clínicos terminados y en curso, en todas las indicaciones que incluyeron a 5,118 pacientes tratados con Cimzia, la tasa global de tuberculosis fue de aproximadamente 0.61 por 100 pacientes-año para todas las indicaciones. La mayoría de los casos se presentaron en países con altas tasas endémicas de tuberculosis. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar, extrapulmonar y diseminada. En estos estudios clínicos también se han reportado casos de infecciones producidas por microorganismos oportunistas. Algunos casos de tuberculosis e infecciones oportunistas han sido mortales (Ver las secciones 4.3. y 4.4).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En las etapas controladas de los estudios clínicos de algunos antagonistas del TNF, se observaron más casos de neoplasias entre los pacientes que recibieron antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control. Durante las etapas controladas y de diseño abierto de Cimzia en Enfermedad de Crohn y otras enfermedades, las neoplasias (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) se observaron en una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 0.5 (0.4, 0.7) por 100 pacientes-año entre 4,650 pacientes tratados con Cimzia contra una tasa de 0.6 (0.1, 1.7) por 100 pacientes-año entre 1,319 pacientes tratados con placebo. El tamaño del grupo control y la duración limitada de las etapas controladas de los estudios, impidieron obtener conclusiones determinantes.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

En los estudios clínicos controlados y de etiqueta abierta de psoriasis de fase III, se observaron neoplasias (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) con una tasa de incidencia (intervalo de confianza al 95%) del 0.45 (0.22, 0.82) por cada 100 paciente - años entre 995 pacientes tratados con Cimzia.

En las etapas controladas de los estudios clínicos de todos los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfoma entre los pacientes que recibieron antagonistas del TNF en comparación con los pacientes del grupo control. En los estudios controlados de Cimzia en la enfermedad de Crohn y otras indicaciones en investigación, hubo un caso

de linfoma entre los 2,657 pacientes tratados con Cimzia y un caso de linfoma entre 1,319 pacientes tratados con placebo.

En los estudios clínicos de Cimzia en artritis reumatoide (controlados con placebo y de diseño abierto) se observó un total de cinco casos de linfoma entre 4,049 pacientes. Los pacientes con Artritis Reumatoide, particularmente aquellos con enfermedad muy activa, se encuentran en un riesgo mayor de desarrollar linfoma.

Las tasas en los estudios clínicos para Cimzia no pueden ser comparadas con las tasas de los estudios clínicos de otros antagonistas del TNF y pueden no predecir las tasas observadas cuando se utilizó Cimzia en una población de pacientes más amplia. Los pacientes con enfermedad de Crohn que requieren exposición crónica a las terapias con inmunosupresores pueden estar en mayor riesgo que la población general para el desarrollo de linfoma, aún en ausencia de la terapia de antagonistas del TNF.

Fue observado también un caso de linfoma en el Estudio clínico de artritis psoriásica Fase III.

Insuficiencia cardiaca

En los estudios clínicos controlados con placebo y de etiqueta abierta, se han reportado nuevos casos de insuficiencia cardiaca o empeoramiento de la misma, en los pacientes tratados con Cimzia (ver sección 4.4). La mayoría de estos casos fueron de leves a moderados y se presentaron durante el primer año de exposición.

Inmunogenicidad

Enfermedad de Crohn

El porcentaje general de pacientes con resultado positivo para anticuerpos fue del 8% en los pacientes con exposición continua a Cimzia, aproximadamente el 6% fueron neutralizantes *in vitro*. No se observó una correlación aparente del desarrollo de anticuerpos con la eficacia, cuando se administró Cimzia de acuerdo al régimen recomendado de dosificación. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores tuvieron una tasa menor de desarrollo de anticuerpos en comparación

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

a los pacientes que no tomaron inmunosupresores en el registro basal (3% y 11%, respectivamente).

Artritis Reumatoide

El porcentaje general de pacientes con anticuerpos para Cimzia detectables en al menos una ocasión fue del 9.6% en los estudios clínicos de Artritis Reumatoide controlados con placebo fase III. Aproximadamente un tercio de los pacientes con resultados positivos para anticuerpos, tuvieron anticuerpos con actividad neutralizante *in vitro*. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores (MTX), tuvieron una tasa más baja de desarrollo de anticuerpos que los pacientes que no tomaron inmunosupresores en el registro basal. La formación de anticuerpos fue asociada con una disminución de la concentración plasmática del fármaco y en algunos pacientes, con una reducción en la eficacia.

Artritis psoriásica

El porcentaje 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 general de pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables en al menos una ocasión hasta la Semana 24 fue del 4.4% en el estudio AS001 controlado por placebo de Fase III en pacientes con espondiloartritis axial (en las sub-poblaciones de espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica). La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Psoriasis en placas

En los estudios de Fase 3 controlados con placebo y activo, los porcentajes de pacientes que resultaron positivos para los anticuerpos anti-certolizumab pegol al menos una vez durante el tratamiento hasta la Semana 48 fueron del 8.3% (22/265) y del 19.2% (54/281) para Cimzia 400 mg cada 2 semanas y Cimzia 200 mg cada 2 semanas, respectivamente. En CIMPASI-1 y CIMPASI-2, sesenta pacientes resultaron positivos con los anticuerpos, 27 de los cuales fueron evaluables para los anticuerpos neutralizantes y dieron una prueba positiva. La positividad a los anticuerpos anti-certolizumab se acompañó de una disminución de la concentración plasmática del fármaco, y en algunos pacientes de una reducción de la eficacia.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Los datos anteriores 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 enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos anti-certolizumab pegol con la incidencia de anticuerpos a otros productos puede ser confusa.

Espondiloartritis axial (AxSpA) No-radiográfica

Se utilizó un ensayo más sensible y tolerante al fármaco por primera vez en el estudio AS0006, dando como resultado una proporción más grande de muestras que tenían cantidades medibles de anticuerpos al certolizumab pegol, y de esta forma, una incidencia mayor de pacientes que se clasificaron como anticuerpos positivos. En el estudio controlado con placebo en pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica, después de hasta 52 semanas de tratamiento, la incidencia global de pacientes que resultaron con

anticuerpos positivos al certolizumab pegol fue del 97% (248/255 pacientes). De dichos pacientes positivos a los anticuerpos, sólo los títulos más elevados se asociaron con niveles plasmáticos reducidos del certolizumab pegol. Sin embargo, no se observó impacto alguno sobre la eficacia con los títulos elevados de anticuerpos. De los pacientes que resultaron positivos a los anticuerpos anti-certolizumab pegol en cualquier momento, cerca del 22% (54/248), tenían anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes.

Auto-anticuerpos

En los 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 tuvieron valores cuantitativos basales negativos de autoanticuerpos, desarrollaron valores cuantitativos positivos durante los estudios. En los estudios clínicos de antagonistas del TNF, incluyendo a Cimzia, en pacientes con Artritis Reumatoide, algunos pacientes desarrollaron autoanticuerpos. En los estudios clínicos de seguimiento con control de placebo y de diseño abierto en la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn, fueron poco frecuentes los casos reportados de síndrome tipo lupus. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Cimzia en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Reacciones de Hipersensibilidad

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

4.9 Sobredosis

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

No se ha establecido la dosis máxima tolerada de certolizumab pegol. Se han administrado dosis de hasta 800 mg por vía sub-cutánea y de 20 mg/Kg por vía intravenosa sin reacciones adversas serias. En los casos de sobredosis, se recomienda que los pacientes sean vigilados de forma estrechamente por cualquier aparición de reacción o efecto adverso e iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

5.1.1 Grupo Farmacoterapéutico:

Inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), código ATC: L04AB05.

5.1.2 Mecanismo de acción

Certolizumab pegol tiene una afinidad elevada por el TNF α humano y se enlaza con un KD de 90pM. El TNF α es una citocina pro-inflamatoria clave con un papel central en los procesos inflamatorios. El certolizumab pegol neutraliza de forma selectiva al TNF- α (IC₉₀ de 4 ng/mL para la inhibición del TNF α en el ensayo de citotoxicidad *in vitro* de fibrosarcoma murino L929) pero no neutraliza la linfoxin α (TNF β).

El certolizumab pegol tiene una reacción cruzada pobre con el TNF de roedores y conejos, por lo tanto, la eficacia *in vivo* se evaluó utilizando modelos animales en los cuales el TNF α humano fue la molécula fisiológicamente activa.

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

El certolizumab pegol no contiene una región de fragmento cristalizable (Fc), la cual está normalmente presente en un anticuerpo completo, y por lo tanto no se fija al complemento o provoca citotoxicidad *in vitro* dependiente del anticuerpo mediada por las células. No induce la apoptosis en los monocitos periféricos derivados de sangre humanos o en linfocitos, o degranulación de neutrófilos *in vitro*.

5.1.3 Efectos Farmacodinámicos

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

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

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

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

5.2.1 Absorción

Después de la administración sub-cutánea, se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas de certolizumab pegol entre 54 y 171 horas después de la inyección. El certolizumab pegol tiene una biodisponibilidad (F) de aproximadamente el 80% (rango del 76% al 88%) después de la administración sub-cutánea en comparación con la administración intravenosa.

5.2.2 Distribución

El volumen de distribución en el estado estable (V_{ss}) se estimó entre 4.7 a 8 L en el análisis poblacional farmacocinético de los pacientes con enfermedad de Crohn y los pacientes con artritis reumatoide y pacientes adultos con psoriasis en placas.

5.2.3 Biotransformación y Eliminación

La PEGilación, que es la unión covalente de polímeros PEG a los péptidos, retrasa la eliminación de dichas entidades de la circulación por medio de una variedad de mecanismos, incluyendo un aclaramiento renal disminuido, proteólisis disminuida e inmunogenicidad disminuida. De forma concordante, el certolizumab pegol es un fragmento de anticuerpo Fab' conjugado con PEG con el objeto de ampliar la vida-media de eliminación terminal en plasma del Fab' a un valor comparable con el de un producto de anticuerpo completo. La vida-media ($t_{1/2}$) de la fase de eliminación terminal fue de aproximadamente 14 días para todas las dosis probadas. El aclaramiento después de la administración intravenosa a sujetos sanos varió de 9.21 mL/h a 14.38 mL/h. El aclaramiento después de la dosificación sub-cutánea es estimó en 17 mL/h en el análisis farmacocinético (FC) de la población con enfermedad de Crohn con una variabilidad inter-

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

individual del 38% (CV) y una variabilidad inter-ocasión de 16%. De manera similar, el aclaramiento después de la dosificación sub-cutánea se estimó como 21.0 mL/h en el análisis FC de la población con artritis reumatoide, con una variabilidad inter-individual del 30.8% (%CV) y una variabilidad inter-ocasión del 22.0%. En comparación con una persona de 70 Kg, el aclaramiento es 29% menor y 38% mayor, respectivamente, en individuos que pesan 40 Kg y 120 Kg. El aclaramiento posterior a la administración por vía subcutánea en pacientes con psoriasis en placas fue de 14 mL/h con una variabilidad inter-individual del 22.2% (CV).

El fragmento Fab' comprende compuestos de proteína y se espera que se degraden a péptidos y aminoácidos por medio de proteólisis. El componente PEG des-conjugado se elimina rápidamente del plasma y se excreta por vía renal en una magnitud desconocida.

5.2.4 Linealidad de la Fármaco Cinética

Las concentraciones plasmáticas del certolizumab pegol fueron ampliamente proporcionales a la dosis.

5.2.5 Características en los pacientes

La farmacocinética observada en pacientes con enfermedad de Crohn, psoriasis y artritis reumatoide fueron consistentes con aquella observada en sujetos sanos.

5.2.6 Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos específicos para evaluar los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del certolizumab pegol. Se espera que la farmacocinética de la fracción PEG del certolizumab pegol sea dependiente de la función renal pero no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal.

5.2.7 Insuficiencia hepática

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

5.2.8 Ancianos

No se han realizado estudios clínicos específicos en sujetos ancianos. Sin embargo, no se observó algún efecto de la edad en un análisis farmacocinético de la población en pacientes con artritis reumatoide en el cual 78 sujetos (13.2% de la población) tenían 65 años o más y el sujeto más viejo tenía 83 años. De manera similar, un análisis farmacocinético de la población de los pacientes registrados en los estudios clínicos de Cimzia en la enfermedad de Crohn concluyó que aparentemente no hubo diferencia en la concentración del medicamento independientemente de la edad. No se observó efecto por la edad en un análisis farmacocinético poblacional de pacientes adultos con psoriasis en placas.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

5.2.9 Pediátricos

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

5.2.10 Género

No hubo efecto del género en la farmacocinética del certolizumab pegol. Conforme el aclaramiento disminuye con la disminución del peso corporal, las mujeres generalmente pueden tener una exposición sistémica algo mayor al certolizumab pegol.

5.2.11 Relación Farmacocinética/farmacodinamia

Un análisis farmacocinético/farmacodinámico de la población de los datos del estudio clínico Fase II y Fase III de los sujetos con enfermedad de Crohn mostraron una relación exposición-respuesta entre la concentración a través del nivel plasmático del certolizumab pegol y su eficacia utilizando un modelo de efecto máximo (E_{max}) para la reducción del puntaje de la escala CDAI. El EC_{50} típico de niveles de concentración (concentración del certolizumab pegol que produce el 50% del efecto máximo) fue de 7.36 $\mu\text{g/mL}$ (IC_{90%}: 5-10 $\mu\text{g/mL}$). De manera similar, un análisis farmacocinético/farmacodinámico de los datos de estudios clínicos de Fase 2 y Fase 3 en sujetos con artritis reumatoide mostró una relación exposición-respuesta entre la concentración plasmática de Cimzia y su eficacia utilizando un modelo de efecto máximo (E_{max}) para la respuesta ACR20. La concentración plasmática promedio típica durante el intervalo de dosis (C_{prom}) que produce la mitad de la probabilidad máxima de la respuesta ACR20 (EC_{50}) fue de 17 $\mu\text{g/mL}$ (IC_{95%}: 10-23 $\mu\text{g/mL}$). Un análisis farmacocinético / farmacodinámico de la población de los datos del estudio clínico de Fase III de sujetos adultos con psoriasis en placas mostró una relación exposición – respuesta entre la concentración plasmática del certolizumab pegol y el PASI con una EC_{90} de 11.1 $\mu\text{g/mL}$.

5.3 Datos Pre-clínicos de Seguridad

Los estudios pivote no clínicos de seguridad, se llevaron a cabo en el mono cynomolgus. La histopatología reveló vacuolación celular, presente principalmente en los macrófagos, en diversos órganos (ganglios linfáticos, sitios de inyección, bazo, suprarrenales, útero,

cérvix, plexos coroideos del cerebro y en las células epiteliales de los plexos coroideos). Es probable que este hallazgo fuera causado por la captación celular de la fracción PEG. Estos hallazgos fueron reversibles parcialmente después de períodos de recuperación de 13 y 26 semanas. La prolongación del APTT y el TP se observó en algunos estudios, sin embargo, este hallazgo no se tradujo en eventos de hemorragia anormal en los animales.

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

Debido a que el certolizumab pegol no reacciona de forma cruzada con el TNF- α de ratón o rata, los estudios de reproducción fueron realizados en ratas utilizando un fragmento

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Fab pegilado de roedor anti TNF- α murino (cTN3 PF), similar al certolizumab pegol. El cTN3 PF no tuvo efectos en la fertilidad ni en la función reproductiva general de las ratas machos y hembras, en dosis intravenosas de hasta 100 mg/Kg, administrados dos veces a la semana.

Los estudios de distribución han demostrado que la transferencia placentaria y de leche materna de cTN3 PF a la circulación fetal y neonatal es insignificante. Certolizumab pegol no se une al receptor Fc neonatal humano (FcRn). Los datos de un modelo de transferencia placentaria de circuito cerrado humano ex vivo sugieren una transferencia baja o insignificante al compartimento fetal. Además, los experimentos de transcitosis mediada por FcRn en células transfectadas con FcRn humano mostraron una transferencia insignificante.

6. ESTUDIOS CLÍNICOS

6.1 Enfermedad de Crohn

Se evaluó la eficacia y seguridad de Cimzia en dos estudios doble-ciego, asignados aleatoriamente y controlados por placebo en pacientes de 18 años de edad y mayores con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa, conforme a lo definido por un Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI1) de 220 a 450 puntos, inclusive. Cimzia se administró por vía sub-cutánea a una dosis de 400 mg en ambos estudios. Se permitieron medicamentos concomitantes estables para la enfermedad de Crohn.

Estudio CD1

El estudio CD1 fue un estudio de asignación aleatoria, controlado por placebo en 662 pacientes con enfermedad de Crohn activa. Se administró Cimzia o el placebo en las semanas 0, 2 y 4, y luego cada 4 semanas hasta la semana 24. Se realizaron las evaluaciones en las semanas 6 y 26. La respuesta clínica se definió como al menos una reducción de al menos 100-puntos en la calificación del CDAI en comparación con la línea basal, y la remisión clínica se definió como una calificación absoluta del CDAI de 150 puntos o menor.

Los resultados del Estudio CD1 se proporcionan en la Tabla 1. En la semana 6, la proporción de sujetos con respuesta clínica fue mayor con significancia estadística para los pacientes tratados con Cimzia en comparación a los controles. La diferencia en las proporciones de la remisión clínica no fue estadísticamente significativa en la semana 6. La diferencia en la proporción de pacientes que presentaban respuesta clínica tanto en la semana 6 como en la 26 fue también estadísticamente significativa, demostrando el mantenimiento de la respuesta clínica.

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

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Tiempo	% de Respuesta o Remisión (IC 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%) *
Ambas semanas 6 y 26		
Respuesta Clínica	16% (12%, 20%)	23% (18%, 28%) *
Remisión Clínica	10% (7%, 13%)	14% (11%, 18%)

*valor p < 0.05 prueba de regresión logística

[#] La respuesta clínica se define como una disminución en el CDAI de al menos 100 puntos, y la remisión clínica se define como CDAI ≤ 150 puntos

Estudio CD2

El Estudio CD2 fue un estudio de retiro del tratamiento de asignación aleatoria con enfermedad de Crohn activa. A todos los pacientes que ingresaron al estudio se les dio una dosis inicial de Cimzia 400 mg en las semanas 0, 2 y 4, y luego se evaluó su respuesta clínica en la semana 6 (definida como al menos una reducción de al menos 100-puntos en la calificación del CDAI). En la semana 6, un grupo de 428 sujetos con respuesta clínica se asignaron de forma aleatoria para recibir ya fuera Cimzia 400 mg o placebo, cada cuatro semanas iniciando en la semana 8, como terapia de mantenimiento hasta la semana 24. Los sujetos sin respuesta en la semana 6 fueron retirados del estudio. La evaluación final se basó en la calificación del CDAI en la semana 26. Los pacientes que

se retiraron o que recibieron terapia de rescate se consideraron sin respuesta clínica. Tres sujetos con respuesta asignados al azar no recibieron inyecciones del estudio, y fueron excluidos del análisis ITT.

Los resultados para la respuesta y remisión clínica se muestran en la Tabla 2. En la semana 26, una proporción mayor estadísticamente significativa de sujetos con respuesta en la semana 6 se encontraban con respuesta clínica y con remisión clínica en el grupo tratado con Cimzia en comparación al grupo tratado con placebo.

Tabla 2 Estudio CD2 – Respuesta Clínica y Remisión Clínica

	% de Respuesta o Remisión (IC 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%) *

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

*p<0.05

La respuesta clínica se define como una disminución en el CDAI de al menos 100 puntos, y la remisión clínica se define como CDAI \leq 150 puntos

El uso en la línea basal de inmunosupresores o corticoesteroides no tuvo impacto en la respuesta clínica a Cimzia.

6.2 Artritis Reumatoide

Estudios RA-I, RA-II, RA-III, RA-IV:

Se evaluó la eficacia y seguridad de Cimzia en cuatro estudios de asignación aleatoria, controlados por placebo, doble ciego (RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV) en pacientes \geq 18 años de edad con artritis reumatoide activa de moderada a severa diagnosticada de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (CAR). Los pacientes tenían \geq 9 articulaciones inflamadas y sensibles y tenían AR por al menos 6 meses antes de la línea basal. Cimzia se administró por vía sub-cutánea en combinación con MTX a dosis estables de al menos 10 mg semanalmente en los Estudios RA-I, RA-II y RA-III. Cimzia se administró como mono-terapia en el Estudio RA-IV.

El estudio RA-I y el estudio RA-II evaluó a los pacientes que habían recibido MTX por al menos 6 meses antes del estudio con el medicamento, pero habían tenido una respuesta incompleta al MTX solo. Los pacientes fueron tratados con una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4 (para ambos grupos del tratamiento) o con placebo seguido ya sea de 200 mg o 400 mg de Cimzia o placebo cada tercera semana, en combinación con MTX por 52 semanas en el estudio RA-I y por 24 semanas en el estudio RA-II. Se evaluó a los pacientes, en signos y síntomas y daño estructura utilizando la respuesta ACR20 en la semana 24 (RA-I y RA-II) y la Calificación Total de Sharp modificada (mTSS) en la semana 52 (RA-I). Los estudios de seguimiento de extensión de etiqueta abierta para RA-I y RA-II registraron a 846 y 567 pacientes respectivamente, todos los cuales recibieron 400 mg de Cimzia cada dos semanas.

El estudio RA-III evaluó 247 pacientes que tenían la enfermedad activa a pesar de recibir MTX por al menos 6 meses antes del registro en el estudio. Los pacientes recibieron 400 mg de Cimzia cada cuatro semanas durante 24 semanas sin una dosis de carga previa. Se evaluó a los pacientes en signos y síntomas de la AR utilizando la ACR20 en la semana 24.

El estudio RA-IV (monoterapia) evaluó 220 pacientes que habían fracasado con el uso de al menos un FARMEs antes de recibir Cimzia. Se trató a los pacientes con Cimzia 400 mg o placebo cada 4 semanas durante 24 semanas. Se evaluó a los pacientes en signos y síntomas de la AR activa utilizando la respuesta ACR20 en la semana 24.

Estudio C-EARLY:

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

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

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

Respuesta clínica

El porcentaje de pacientes tratados con Cimzia que lograron las respuestas ACR20, 50 y 70 en los Estudios RA-I y RA-IV se muestran en la Tabla 3. Los pacientes tratados con Cimzia tuvieron a los seis meses una proporción de respuestas ACR20, 50 y 70 estadísticamente significativas mayores en comparación a los pacientes tratados con el placebo. Los resultados en el estudio RA-II (619 pacientes) fueron similares a los resultados del RA-I en la semana 24. Los resultados en el estudio RA-III (247 pacientes) fueron similares a aquellos observados en el estudio RA-IV. Más del 13% de pacientes tratados con Cimzia en el estudio de un año RA-I lograron una respuesta clínica mayor, definida como alcanzar una respuesta ACR70 por un período continuo de más de 6 meses, en comparación al 1% de los pacientes tratados con placebo.

Tabla 3: Respuestas ACR en Estudios RA-1 y RA-IV (Porcentaje de Pacientes)

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Respuesta	Estudio RA-I Combinación de Metotrexato (24 y 52 semanas)			Estudio RA-IV Monoterapia (24 semanas)		
	Placebo +MTX N= 199	Cimzia ^(a) 200 mg + MTX c/2 semanas N= 393	Cimzia ^(a) 200 mg + MTX- Placebo + MTX (95% IC) ^(d)	Placebo N= 109 IC) ^(d)	Cimzia ^(b) 400 mg C/4 semanas N= 111	Cimzia ^(b) 400 mg - Placebo (95%)
ACR20						
Semana 24	14%	59%**	45% (38%, 52%)	9%	46%**	36% (25%, 47%)
Semana 52	13%	53%**	40% (33%, 47%)	N/D	N/D	
ACR50						
Semana 24	8 %	37%**	30% (24%, 36%)	4%	23%**	19% (10%, 28%)
Semana 52	8 %	38%**	30% (24%, 37%)	N/D	N/D	
ACR70						
Semana 24	3 %	21%**	18% (14%, 23%)	0%	6%**	6% (1%, 10%)
Semana 52	4 %	21%**	18% (13%, 22%)	N/D	N/D	
Respuesta Clínica Importante (c)	1 %	13%**	12% (8%, 15%)			

(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 no precedidas de un régimen de dosis de carga

(c) Respuesta clínica importante se define al alcanzar una respuesta ACR70 en un periodo continuo de 6 meses.

(d) Intervalos de Confianza de 95% creados usando una aproximación de muestra grande a la Distribución Normal. Cimzia contra placebo: *p≤0.05%, ** p≤0.001

En el Estudio RA-I, los valores p de Wald son mencionados para efectos de comparación de los tratamientos usando la regresión logística con factores para el tratamiento y la región. En Estudio RA-III, los valores p se derivan de la prueba Cochran – Mantel – Haenszel de comparación de tratamiento estratificado por país.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

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

Parámetro	Estudio RA-I				Estudio RA-IV			
	Placebo + MTX N=199		Cimzia ^(a) 200 mg c/ 2 semanas + MTX N = 393		Placebo + MTX N=109		Cimzia ^(b) 400 mg c/ 4 semanas Mono - terapia N = 111	
	Línea Base	Seman a 24	Línea Base	Seman a 24	Línea Base	Semana 24	Línea Base	Semana 24
Número de articulaciones sensibles (0-68)	28	27	29	9*	28 (12.5)	24 (15.4)	30 (13.7)	16*(15.8)
Número de articulaciones inflamadas (0-66)	20	19	20	4*	20 (9.3)	16 (12.5)	21 (10.1)	12*(11.2)
Evaluación global del Médico^(c)	66	56	65	25*	4 (0.6)	3 (1.0)	4 (0.7)	3* (1.1)
Evaluación global 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)
PCR (mg/L)	16.0	14.0	16.0	4.0*	11.3	13.5	11.6	6.4*

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

(b) Cimzia administrado cada 4 semanas no precedidas de un régimen de dosis de carga

(c) Estudio RA-I – Escala Análoga Visual: 0 = Lo mejor, 100 = lo peor. Estudio RA-IV – Escala de Cinco Puntos: 1 = Lo mejor, 5 = Lo peor.

(d) Evaluación del Paciente de Dolor por Artritis. Escala Análoga Visual: 0= lo mejor, 100= lo peor.

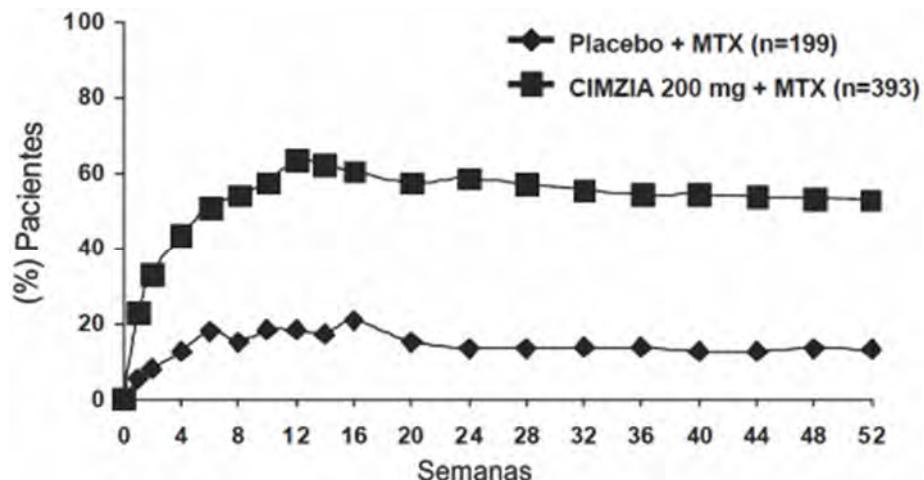
(e) El cuestionario de Evaluación Médica – Índice de Discapacidad; 0 = lo mejor, 3 = lo peor, mide la capacidad del paciente para realizar lo siguiente: vestirse/arreglarse, levantarse, comer, caminar, alcanzar, asir, mantener la higiene y mantener las actividades diarias.

Todos los valores son de la última observación extrapolada hacia adelante. *p<0.001, Cimzia contra placebo, con base en el modelo ANCOVA con la región o país y tratamiento como factores y línea de base como covariable. +Para Estudio RA-I, se presenta la media. Se presenta, para el Estudio RA-IV, la media (DS) excepto para PCR la cual se presenta como la media geométrica.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

El porcentaje de pacientes que logran la respuesta ACR20 por cada visita para el Estudio RA-I se muestra en la Figura 1. Entre los pacientes que reciben Cimzia, las respuestas clínicas fueron observadas en algunos pacientes en un plazo de una a dos semanas después del inicio de la terapia (semana 1: 22.9% y 22.3% para los 200 mg y los 400 mg respectivamente, semana 2: 33.5% y 31.9% para 200 mg y 400 mg respectivamente).

Figura 1 Estudio RA-I ACR20 Respuesta Despues de 52 Semanas



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

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

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

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

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

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

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

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

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

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

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

*p<0.05, **p<0.001

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

Respuesta Radiográfica

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

En el Estudio RA-1, la inhibición del avance del daño estructural fue evaluada de forma radiográfica y expresada de acuerdo con el cambio en la puntuación total modificada Sharp (mTSS) y sus componentes, la puntuación de erosión (ES) y el estrechamiento del espacio articular (JSN), en la Semana 52, en comparación con la línea de base. Cimzia inhibió el avance del daño estructural en comparación con el placebo más MTX después

de 12 meses de tratamiento como se muestra en la Tabla 7. En el grupo de placebo, 52% de los pacientes no experimentaron avance radiográfico ($mTSS \leq 0.0$) en la Semana 52 en comparación con el 69% en el Cimzia de 200 mg en el grupo de tratamiento cada dos semanas. El Estudio RA-II mostró resultados similares a los del RA-I en la Semana 24.

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

	Placebo + MTX N=199 Medio (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Medio (SD)	Cimzia 200 mg. + MTX – Placebo + MTX Diferencia de Medio
mTSS			
Línea basal	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			
Línea basal	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 (Número de Articulaciones inflamadas)			
Línea basal	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

los valores de p fueron <0.001 en las Semanas 24 y 52 para ambos mTSS y la puntuación de erosión y <0.01 en ambos puntos de tiempo para JSN.

Se ajustó el ANCOVA al cambio clasificado desde la línea de base para cada medición con la región y el tratamiento como factores y el rango en la línea base de clasificación como una covariable.

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

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

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

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

Conjunto radiográfico con extrapolación lineal.

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

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

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

6.3 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

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

según lo definido por el Criterio de Clasificación para la Artritis Psoriásica (CASPAR). Los pacientes tenían ≥ 3 articulaciones inflamadas y sensibles y reactantes 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 FARMES. 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 FARMES convencionales fueron el 72.6% y 70.2%, respectivamente. Los puntos finales primarios fueron el porcentaje de pacientes que lograron la respuesta ACR20 en la Semana 12 y el cambio a partir de la línea basal en la Calificación Total de Sharp modificada (mTSS) en la Semana 24. El periodo de tratamiento controlado con placebo, doble-ciego a la dosis de 24 semanas del estudio estuvo seguido por un periodo de tratamiento ciego a la dosis de 24 semanas y un periodo de tratamiento de etiqueta abierta de 168 semanas. La duración máxima del estudio fue de 216 semanas. Todos los pacientes recibieron Cimzia tanto en el periodo ciego a la dosis como en el de seguimiento de etiqueta abierta.

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 9. 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 10). 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 FARMES concomitantes. Entre los pacientes que permanecieron en el estudio, las frecuencias de las respuestas ACR 20, 50 y 70 siguieron aumentando hasta la Semana 48 y se mantuvieron desde ese momento en adelante hasta la Semana 216. De forma similar, cada componente de ACR mostró mejoría hasta la Semana 48, la cual se mantuvo hasta la Semana 216.

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

Respuesta	Placebo	Cimzia ^(a) 200 mg C/2 Semanas N=136	Cimzia ^(b) 400 mg C/4 Semanas N=135
ACR20			
Semana 12	24%	58%**	52%**
Semana 24	24%	64%**	56%**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

ACR50	
Semana 12	11% 36%** 33%**
Semana 24	13% 44%** 40%**
ACR70	
Semana 12	3% 25%** 13%**
Semana 24	4% 28%** 24%**

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

(b) Cimzia administrado 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 una

asintótica estándar de Wald de dos lados, se utiliza el error estándar de la Imputación del Sujeto sin Respuesta (NRI).

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

Parameter	Placebo N=136			Cimzia ^(a) 200 mg C/2			Cimzia ^(b) 400 mg C/4		
	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*

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

4

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

(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

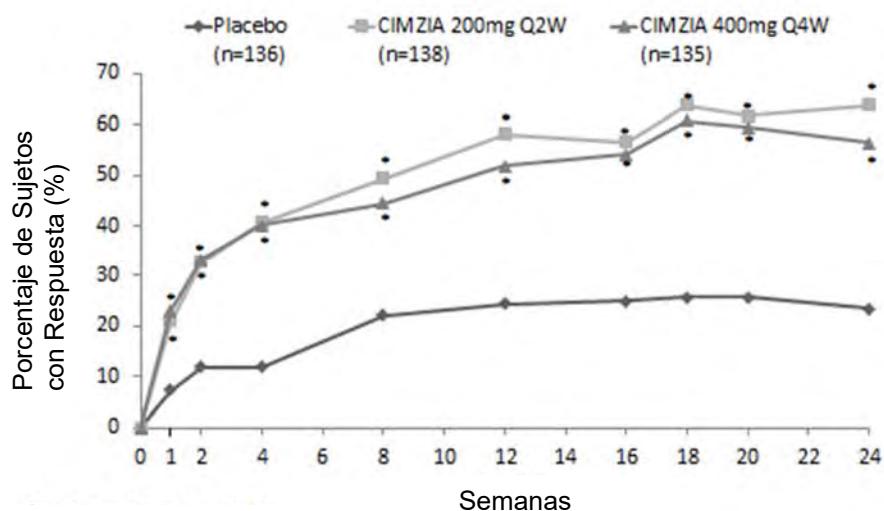
Todos los valores que se han presentado representan el promedio

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



*Cimzia vs. Placebo p≤ 0.001

Conjunto asignado aleatoriamente (NRI)

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

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

permanecieron en el estudio, el porcentaje de los respondedores PASI 75 y PASI 90 se mantuvo hasta la Semana 216.

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

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

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

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

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

*p < 0.001, Cimzia vs. placebo

**p < 0.01, Cimzia vs. placebo

Los resultados provienen del conjunto de asignación aleatoria

Diferencia del tratamiento: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (y el correspondiente IC 95% y valor-p) se estiman utilizando los errores estándar asintóticos de Wald de dos colas. Nota: Se 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). Los pacientes tratados con Cimzia, ya sea con 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas mostraron una reducción mayor en la entesitis (-1.8; -1.7) en comparación con los pacientes tratados con placebo (-0.9) en la semana 12 (p<0.001 y p<0.01, respectivamente) y en la Semana 24 (200 mg cada 2 semanas: -2.0; 400 mg cada 4 semanas: -1.8; placebo: -1.1) (p<0.001; p<0.01, respectivamente). También, los mismos regímenes de dosis mostraron una reducción mayor en la dactilitis (cambio promedio a partir de la línea basal -30.40; -45.46) en comparación con pacientes tratados con placebo (-16.79) en la semana 12 (p<0.05 y p<0.001, respectivamente) y en la semana 24 (200 mg cada 2 semanas; -40.69; 400 mg cada 4 semanas: -53.47, placebo: -22.04) (p<0.01; p<0.001, respectivamente). Las mejorías en el puntaje para la entesitis y dactilitis se mantuvieron hasta la Semana 216.

Respuestas Radiográfica

En el estudio PsA001, se evaluó la inhibición del avance del daño estructural con método radiográfico 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

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

basal. Se modificó la calificación mTSS para la artritis psoriásica al añadir las articulaciones inter-falanges distales de la mano.

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

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

En el Estudio PsA001, los pacientes tratados con Cimzia reportaron mejorías significativas en la función física al ser evaluados con el Cuestionario de Evaluación de la Salud - Índice de Incapacidad (HAQ - DI) y en el dolor evaluado por medio de la Evaluación por el Paciente del Dolor por la Artritis (PAAP) a partir 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 tanto en el trabajo como 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. Las mejorías en todos los resultados mencionados anteriormente se mantuvieron hasta la Semana 216.

6.4 Espondiloartritis axial (subpoblaciones de espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no – radiográfica)

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

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Escala de Calificación Numérica (NRS) del 0 al 10 y PCR aumentada o la evidencia actual de sacroilitis con Imágenes de Resonancia Magnética (IMR). Los pacientes debían haber sido intolerantes o haber tenido una respuesta inadecuada al menos a un fármaco AINE. En general, el 16% de los pacientes había tenido una exposición previa a un antagonista del TNF. Se trató a los pacientes con una dosis de carga de Cimzia de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4 (para ambos brazos de tratamiento) o placebo seguido ya sea con una dosis de 200 mg de Cimzia cada 2 semanas o bien 400 mg de Cimzia cada 4 semanas o placebo. El 87.7% de los pacientes recibió AINEs concomitantes. La variable primaria para la eficacia fue la proporción de respuestas ASAS 20 en la Semana 12.

Participaron 153 pacientes en un sub-estudio de imagenología. El periodo de tratamiento controlado con placebo, doble-ciego de 24 semanas del estudio estuvo seguido por un periodo de tratamiento ciego a la dosis de 24 semanas y un periodo de tratamiento de etiqueta abierta de 156 semanas. La duración máxima del estudio fue de 204 semanas. Todos los pacientes recibieron Cimzia tanto en los periodos de dosis-ciego como de seguimiento de etiqueta abierta.

Respuesta Clínica

En el Estudio AS001, en la Semana 12, se lograron las respuestas ASAS20 en el 58% de los pacientes que recibieron Cimzia 200 mg cada 2 semanas y 64% de los pacientes que recibieron Cimzia 400 mg cada 4 semanas en comparación al 38% de los pacientes que recibieron placebo ($p<0.01$). En las Semanas 12 y 24, el porcentaje de sujetos con una respuesta ASAS 40 fue mayor en los grupos tratados con Cimzia en comparación con el

placebo. Las respuestas fueron similares en los pacientes que estuvieron recibiendo Cimzia 200 mg cada 2 semanas o bien Cimzia 400 mg cada 4 semanas (vea la Tabla 12).

Se lograron resultados similares tanto para las sub-poblaciones de la espondilitis anquilosante como de espondiloartritis axial no radiográfica (vea la Tabla 13).

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 Tabla14).

Entre los pacientes restantes en el estudio, las mejorías en ASAS20, 40, 5/6, remisión parcial y BASDAI-50, así como en los componentes múltiples de la actividad de la enfermedad de espondiloartritis axial se mantuvieron hasta la Semana 204 en la población en general, así como en las sub-poblaciones.

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

Parámetros	Placebo N=107	Cimzia ^(a) 200 mg C/2 Sem. N=111	Cimzia ^(b) 400 mg C/4 Sem. N=107	Cimzia todos los regímenes de dosificación ^(c)
------------	------------------	---	---	---

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

				N=218
ASAS 20^(d,e)				
Semana 12	38%	58%*	64%**	61%**
Semana 24	29%	67%**	70%**	68%**
ASAS 40^(d,f)				
Semana 12	18%	43%**	49%**	46%**
Semana 24	15%	51%**	52%**	52%**
ASAS 5/6^(d,f)				
Semana 12	8%	45%**	41%**	43%**
Semana 24	5%	37%**	48%**	42%**
Remisión parcial^(d,f)				
Semana 12	4%	23%**	24%**	24%**
Semana 24	9%	31%**	30%**	30%**
BASDAI-50^(d,f)				
Semana 12	13%	45%**	44%**	45%**
Semana 24	18%	51%**	54%**	52%**

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

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

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

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

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

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

*p < 0.01, Cimzia vs. placebo,

** p < 0.001, Cimzia vs. placebo

Tabla 13: Respuesta de la Eficacia en AS001: reducción de los signos y síntomas en las sub-poblaciones de la espondilitis anquilosante y de la espondiloartritis axial no radiográfica (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%**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

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

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

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

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

^(d) Conjunto de Análisis Completo

ND = No disponible

*p < 0.05, Cimzia vs. placebo,

** p < 0.001, Cimzia vs. placebo

Tabla 14: Componentes de la actividad de la enfermedad espondiloartritis axial 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**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

-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)

^(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 grave

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

^(g) BASDAI Q5 es una NRS en donde 0 = ninguno y 10 es muy grave; BASDAI Q 6 es una NRS en donde 0 = 0 hrs y 10 = 2 o más horas

^(h) Dolor Espinal Nocturno, NRS en donde 0 = sin dolor y 10 = el dolor más grave

⁽ⁱ⁾ BASDAI NRS en donde 0 = ninguno y 10 = muy grave (excepto las cuestiones de rigidez matutina)

^(j) BASDAI fatiga NRS en donde 0 = ninguno y 10 = muy grave

^(k) BASMI consiste en 5 medidas clínicas (rotación cervical, tragus a la distancia de la pared, flexión lateral de la espina, prueba modificada de Schober y distancia inter-maleolar)

Todos los valores presentados representan el promedio en el conjunto del análisis completo

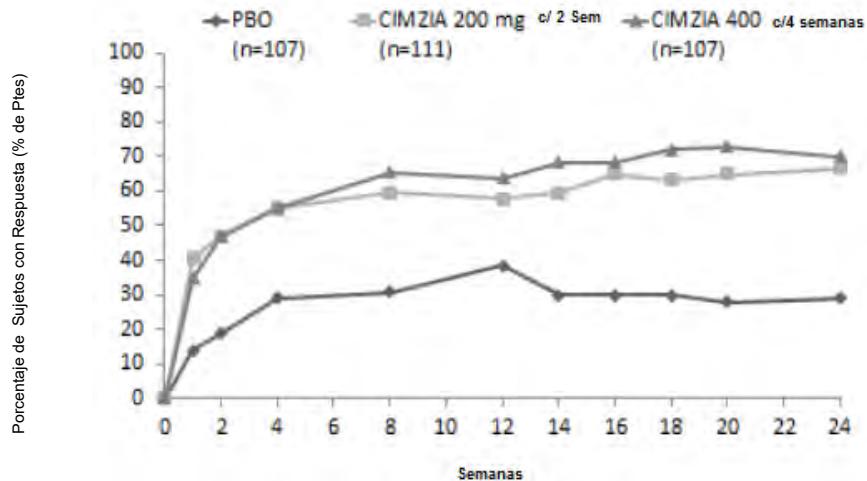
** p < 0.001, Cimzia vs. placebo

*p = 0.005, Cimzia vs. placebo

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

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

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL



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

Movilidad de columna

Se evaluó la movilidad espinal en el periodo controlado con placebo doble-ciego, utilizando el BASMI en varios intervalos temporales, incluyendo 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). La mejoría en el puntaje lineal de BASMI lograda en la Semana 24 se mantuvo hasta la Semana 204.

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

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

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

calificación de SPARCC (Consorcio para la Investigación de la Espondiloartritis del Canadá) para las articulaciones sacroilíacas y en la calificación ASspiMRI en las modificaciones de Berlín para la columna. Se observó una inhibición significativa de los signos inflamatorios en ambas articulaciones sacroilíacas y la columna en los pacientes tratados con Cimzia (todos los grupos de dosis), en la población en general con espondiloartritis axial 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. Entre los pacientes que permanecieron en el estudio, la inhibición de los signos inflamatorios tanto en las articulaciones sacroilíacas como en la columna se mantuvieron hasta la Semana 204 en la población en general de espondiloartritis axial, así como también en las sub-poblaciones AS y nr-axSpA.

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

En el Estudio AS001, los pacientes tratados con Cimzia reportaron mejorías significativas en la función física según se evaluó con el BASFI y en el dolor según se evaluó por medio 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 14). 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 Físicos y Mentales SF-36 y todas 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. Las mejorías en todos los resultados mencionados anteriormente se mantuvieron hasta la Semana 204.

Espondiloartritis axial no-radiográfica (nr-axSpA)

Se evaluó la eficacia y seguridad de Cimzia en un estudio de 52 semanas controlado con placebo, doble-ciego, de asignación aleatoria, multicéntrico (AS0006) en 317 pacientes \geq 18 años de edad con espondiloartritis axial con inicio en la edad adulta y dolor de espalda durante al menos 12 meses. Los pacientes debían de presentar signos objetivos de inflamación indicados por medio de los niveles de la proteína C-reactiva (CRP) por encima

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

del límite superior normal y/o sacroilitis en el estudio de imagen de resonancia magnética (IRM), indicativos de la patología inflamatoria [CRP positiva ($>$ ULN) y/o IRM positiva], pero sin una evidencia radiográfica definitiva de daño estructural sobre las articulaciones sacroilíacas. Se consideró que los pacientes padecían la enfermedad activa según lo definido por el BASDAI $>$ 4, y dolor de columna $>$ 4 en la NRS de 0 a 10. Los pacientes tenían que ser intolerantes o haber tenido una respuesta inadecuada a al menos dos AINEs. Se trató a los pacientes con placebo o una dosis de carga de Cimzia 400 mg en las Semanas 0, 2, y 4, seguidos de 200 mg de Cimzia cada 2 semanas. Se permitió el uso y ajuste en cualquier momento de la dosis del estándar del medicamento de tratamiento (SC) (v.gr., AINEs, FARMEs, corticoesteroides, analgésicos). La variable primaria de eficacia fue la respuesta de mejoría mayor del Puntaje de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante (ASDAS-MI) en la Semana 52. La respuesta ASDAS-MI se definió como una reducción (mejoría) del ASDAS $>$ 2.0 en relación al valor de la basal o alcanzar el puntaje más bajo posible.

En la línea basal, el 37% y 41% de los pacientes presentaban una actividad elevada de la patología (ASDAS $>$ 2.1, $<$ 3.5) y el 62% y 58% de los pacientes tenían una actividad muy alta de la patología (ASDAS $>$ 3.5) en el grupo con Cimzia y en el grupo con placebo, respectivamente.

Respuesta clínica

En el estudio AS0006, en la Semana 52, una mayor proporción estadísticamente significativa de pacientes tratados con Cimzia lograron la respuesta ASDAS-MI, en comparación con los pacientes tratados con el placebo. Los pacientes tratados con Cimzia también presentaron una mejoría significativa en comparación con el placebo en componentes múltiples de la actividad de la patología de la espondiloartritis axial. Tanto en la Semana 12 como en la 52, las respuestas ASAS 40 fueron significativamente mayores que con el placebo. Los resultados clave se presentan en la Tabla 15 y 16.

Tabla 15: Respuestas ASDAS-MI y ASAS en el AS0006 (porcentaje de pacientes)

Parámetros	Placebo N= 158	Cimzia ^a 200 mg cada 2 semanas N= 159
ASDAS-MI Semana 52	7%	47%*
ASAS 40 Semana 12 Semana 52	11% 16%	48%* 57%*

^aCimzia administrado cada 2 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4

* $p < 0.001$ Cimzia vs placebo

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Todos los porcentajes reflejan la proporción de pacientes que presentaron respuesta en el conjunto total de análisis

Tabla 16: Componentes de los criterios de la respuesta ASDAS-MI y otras mediciones de la actividad de la patología y de funcionalidad en los pacientes con nr-axSpA en la línea basal, y en las Semanas 12 y 52 en el estudio AS0006

Parámetros	Placebo N=158			Cimzia 200 mg cada 2 semanas N=159		
	Línea Basal	Semana 12	Semana 52	Línea Basal	Semana 12	Semana 52
Criterios de la Respuesta ASDAS-MI						
-Dolor de Espalda	7.4	6.2	5.8	7.4	4.2	3.5
-Evaluación Global del Paciente de la Actividad de la Patología	6.7	5.9	5.7	6.8	3.9	3.3
-Dolor periférico e inflamación	6.2	5.3	5.2	6.3	3.7	3.1
-Rigidez matutina	6.7	5.49	5.21	6.92	3.58	2.91
-CRP (mg/L)	15.84	14.58	12.88	15.79	6.62	6.05
BASDAI^{b)}	6.79	5.71	5.47	6.88	3.93	3.26
BASF^{c)}	5.44	4.95	4.71	5.41	3.20	2.68
BASMI^{d)}	2.80	2.75	2.80	2.96	2.55	2.37

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

^(b)BASDAI es el índice NRS de la Actividad de la Patología de Espondilitis Anquilosante de Bath, en donde 0 = ninguna y 10 = muy severa

^(c)BASF^{c)} es el índice NRS Funcional de la Espondilitis Anquilosante de Bath, en donde 0 = fácil y 10 = imposible

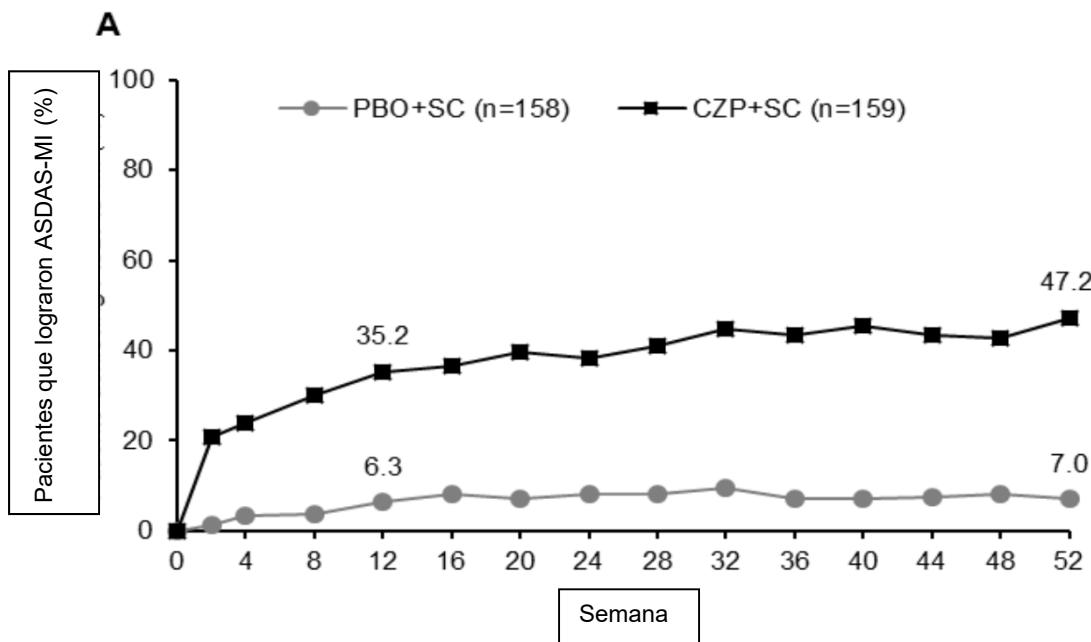
^(d)BASMI es el índice de Metrología de la Espondilitis Anquilosante de Bath, el cual consiste en 5 mediciones clínicas (rotación cervical, distancia del trago auricular a la pared, flexión lateral de la columna, prueba modificada de Schoeber y distancia intra-maleolar)

Se utiliza el conjunto de análisis completo con la última observación extrapolada (LOCF).

El porcentaje de los pacientes de nr-axSpA que lograron la respuesta ASDAS-MI por cada visita en el estudio AS0006 se muestra en la Figura 4. El porcentaje de sujetos con respuesta ASDAS-MI fue clínicamente relevante y significativamente mayor para el grupo de tratamiento con Cimzia en comparación con el grupo con el placebo en cada cita después de la línea basal (es decir, la Semana 2), hasta la Semana 52.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Figura 4: Estudio AS0006: Respuesta ASDAS-MI en el transcurso de 52 semanas



En la Semana 52, el porcentaje de los pacientes que lograron la enfermedad inactiva según ASDAS (ASDAS < 1.3) fue del 36.4% para el grupo con Cimzia en comparación con el 11.8% para el grupo del placebo.

En la Semana 52, los pacientes tratados con Cimzia mostraron una mejoría clínica significativa en el MASES en comparación con el placebo (cambio de LS promedio a partir de la línea basal -2.4; -0.2, respectivamente).

Se evaluaron los signos de la inflamación por medio de MRI y se expresaron como un cambio a partir de la línea basal en el puntaje SPARCC para las articulaciones sacroilíacas. En la Semana 12 y en la Semana 52, se demostró la inhibición significativa de la inflamación en las articulaciones sacroilíacas en los pacientes tratados con Cimzia (-4.3 y -7.4, respectivamente) vs los pacientes tratados con el placebo (0.3 y -2.3, respectivamente) en comparación con la línea basal.

Otros resultados relacionados con el estado de salud

En la Semana 52, los pacientes tratados con Cimzia lograron una mejoría significativamente mayor a partir de la línea basal en el puntaje ASQoL y en los resúmenes de los componentes Físicos y Mentales del SF-36 y en todos los puntajes de los dominios, en comparación con el placebo. Los pacientes tratados con Cimzia reportaron mejorías en la espondiloartritis axial en relación con la productividad en el trabajo y dentro del ámbito doméstico, según lo evaluado por medio de la Encuesta de Productividad Laboral, en comparación con el placebo.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Psoriasis en Placas

Se evaluó la eficacia y seguridad de Cimzia en dos estudios controlados con placebo (CIMPASI-1 y CIMPASI-2) y en un estudio controlado con placebo y con tratamiento activo (CIMPACT) en pacientes ≥ 18 años de edad con psoriasis en placas crónica de moderada a grave durante al menos 6 meses. Los pacientes tenían una puntuación en el Índice de Gravedad y Área de la Psoriasis (PASI) de ≥ 12 , una afectación de la superficie corporal (BSA) de $\geq 10\%$ y una Evaluación Global de la psoriasis por el Médico (PGA) de ≥ 3 , y eran candidatos para terapia sistémica y/o fototerapia y/o quimioterapia. Se evaluaron la eficacia y seguridad de Cimzia comparadas contra Enbrel en el estudio CIMPACT.

En los estudios CIMPASI-1 y CIMPASI-2, los objetivos primarios de eficacia fueron la proporción de pacientes que lograron un PASI 75 y una PGA de "claro" o "casi claro" (con al menos una reducción de 2 puntos respecto al inicio) en la Semana 16. En el estudio CIMPACT, el objetivo primario de eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzaron PASI 75 en la Semana 12. Los objetivos secundarios fueron PASI75 y PGA en la Semana 16. PASI 90 en la Semana 16 fue un objetivo secundario en los 3 estudios.

En CIMPASI-1 y CIMPASI-2 se evaluaron a 234 pacientes y 227 pacientes, respectivamente. En ambos estudios, se asignó a los pacientes de forma aleatoria para recibir placebo o Cimzia 200 mg cada 2 semanas (tras una dosis de carga de Cimzia 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4) o Cimzia 400 cada 2 semanas. En la semana 16, los pacientes asignados aleatoriamente a Cimzia que alcanzaron una respuesta PASI 50 continuaron recibiendo Cimzia hasta la Semana 48 a la misma dosis aleatorizada. Los pacientes inicialmente asignados de forma aleatoria para recibir placebo que alcanzaron una respuesta PASI 50, pero no una respuesta PASI 75 en la Semana 16, recibieron Cimzia 200 mg cada 2 semanas (con una dosis de carga de Cimzia 400 mg en las Semanas 16, 18 y 20). Los pacientes con una respuesta inadecuada en la Semana 16 (sin respuesta PASI 50) fueron considerados aptos para recibir Cimzia 400 mg cada 2 semanas en una forma de etiqueta abierta por un máximo de 128 semanas.

El estudio CIMPACT evaluó a 559 pacientes. Los pacientes se asignaron de forma aleatoria para recibir placebo o Cimzia 200 mg cada 2 semanas (posterior a una dosis de carga de Cimzia 400 mg en las Semanas 0, 2 y 4), o Cimzia 400 mg cada 2 semanas hasta la Semana 16, o Enbrel 50 mg dos veces a la semana, hasta la Semana 12. Los pacientes inicialmente asignados de forma aleatoria para recibir Cimzia que alcanzaron una respuesta PASI75 en la Semana 16 fueron aleatorizados de nuevo teniendo en cuenta su pauta posológica original. Los pacientes tratados con Cimzia 200 mg cada 2 semanas fueron aleatorizados de nuevo para recibir Cimzia 200 mg cada 2 semanas, Cimzia 400 mg cada 4 semanas o placebo. Los pacientes tratados con Cimzia 400 mg cada 2 semanas fueron aleatorizados de nuevo para recibir Cimzia 400 mg cada 2

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

semanas, Cimzia 200 mg cada 2 semanas o placebo. Se evaluó a los pacientes de forma doble-ciego y controlada con placebo hasta la Semana 48. Todos los pacientes que no alcanzaron una respuesta PASI75 en la Semana 16, pasaron a un grupo de rescate y

recibieron Cimzia 400 mg cada 2 semanas en una forma de etiqueta abierta por un máximo de 128 semanas.

En los tres estudios, al periodo de mantenimiento de 48 semanas le siguió un periodo de tratamiento de etiqueta abierta de 96 semanas para los pacientes que fueron respondedores PASI 50 en la Semana 48. Todos los pacientes en el tratamiento cegado iniciaron el periodo de etiqueta abierta con Cimzia 200 mg cada dos semanas. Durante el periodo de tratamiento de etiqueta abierta se permitieron los cambios de dosis entre Cimzia 200 mg cada dos semanas y Cimzia 400 mg cada dos semanas, sobre la base de una ausencia de la respuesta PASI 50 o bien a discreción del investigador del estudio. La duración máxima de los estudios fue de 144 semanas.

De los 850 pacientes asignados de forma aleatoria para recibir placebo o Cimzia en estos estudios controlados con placebo, el 29% de los pacientes no había recibido terapia sistémica previa para el tratamiento de la psoriasis. El 47% había recibido previamente fototerapia o quimioterapia, y el 30% había recibido terapia biológica previa para el tratamiento de la psoriasis. De los 850 pacientes, el 14% había recibido al menos un antagonista del TNF, el 13% había recibido un fármaco anti-IL-17, y el 5% había recibido un fármaco anti-IL 12/23. El dieciocho por ciento de los pacientes reportó antecedentes de artritis psoriásica en el inicio. La puntuación PASI media inicial fue de 20 oscilando entre 12 y 69. La puntuación de PGA inicial oscilaba entre moderada (70%) y grave (30%). La superficie corporal (BSA) media inicial fue del 25% y oscilaba entre el 10% y el 96%.

Respuesta Clínica en la Semana 16 y 48

En la tabla 17 se presentan los principales resultados de los estudios CIMPASI-1 y CIMPASI-2.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Tabla 17: Respuesta clínica en los estudios CIMPASI-1 y CIMPASI-2 en la Semana 16 y Semana 48

	Semana 16		Semana 48		
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia ^{a)} 200 mg C/ 2 SEM N=95	Cimzia 400 mg C/ 2 SEM N=88	Cimzia 200 mg C/ 2 SEM N=95	Cimzia 400 mg C/ 2 SEM N=88
PGA claro o casi claro ^{b)}	4.2%	47.0%*	57.9%*	52.7%	69.5%
PASI 75	6.5%	66.5%*	75.8%*	67.2%	87.1%
PASI 90	0.4%	35.8%*	43.6%*	42.8%	60.2%
Cambio desde el inicio en DLQI, promedio (DE)	-3.3 (6.9)	-8.9 (8.5)*	-9.6 (6.5)*	-8.8 (8.5)	-9.8 (7.4)
CIMPASI-2					
	Placebo N=49	Cimzia ^{a)} 200 mg C/ 2 SEM N=91	Cimzia 400 mg C/ 2 SEM N=87	Cimzia 200 mg C/ 2 SEM N= 91	Cimzia 400 mg C/ 2 SEM N= 87
PGA claro o casi claro ^{b)}	2.0%	66.8%*	71.6%*	72.6%	66.6%

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

PASI 75	11.6%	81.4%*	82.6%*	78.7%	81.3%
PASI 90	4.5%	52.6%*	55.4%*	59.6%	62.0%
Cambio desde el inicio en DLQI, promedio (DE)	-2.9 (6.6)	-11.1 (7.8)*	-10.0 (7.6)*	-10.7 (8.3)	-10.9 (7.5)

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

b) Escala PGA de 5 categorías. El éxito del tratamiento como “claro” (0) o “casi claro” (1) consistió en la ausencia de signos de psoriasis o una coloración entre normal y rosa de las lesiones, sin engrosamiento de la placa, y ninguna escarificación focal o una escarificación mínima.

* Cimzia frente a placebo: p<0.0001.

Las tasas de respuestas y los valores de p para PASI y PGA se calcularon basándose en un modelo de regresión logístico en el que los datos faltantes se imputaron utilizando imputación múltiple basada en el método MCMC. Los sujetos que abandonaron o a los que se retiró del estudio (por no alcanzar la respuesta PASI 50) fueron tratados como sujetos sin respuesta en la Semana 48.

Los valores del cambio promedio (DE) del Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) a partir del inicio son los valores no ajustados. Los valores de P para el DLQI basados en las estimaciones ajustadas con el modelo (no se presenta) utilizando un modelo ANCOVA. Los datos faltantes se imputaron utilizando LOCF.

Los resultados corresponden a la Población Aleatorizada.

En la tabla 18 se presentan los principales resultados del estudio CIMPACT.

Tabla 18: Respuesta clínica en el estudio CIMPACT en la Semana 12 y Semana 16

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

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

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

b) Escala PGA de 5 categorías. El éxito del tratamiento como "claro" (0) o "casi claro" (1) consistió en la ausencia de signos de psoriasis o una coloración entre normal y rosa de las lesiones, sin engrosamiento de la placa y ninguna escarificación focal o una escarificación mínima.

* Cimzia frente a placebo: $p<0.0001$.

**Cimzia frente a Placebo < 0.001 .

Se estimaron las frecuencias de las respuestas y los valores de p basándose en un modelo de regresión logístico.

Los datos faltantes se imputaron utilizando imputación múltiple basada en el método MCMC.

Los resultados corresponden a la población aleatorizada.

En el estudio CIMPACT, en la Semana 12, el esquema de dosificación de Cimzia 400 mg cada 2 semanas demostró superioridad contra Enbrel 50 mg dos veces a la semana en la tasa de respuestas PASI 75 (66.7% y 53.3%, respectivamente, $p<0.05$). El esquema de dosificación de Cimzia 200 mg cada 2 semanas demostró no-inferioridad contra Enbrel 50 mg dos veces a la semana en la tasa de respuestas PASI 75 (61.3%, la diferencia entre Enbrel y Cimzia 200 mg cada

2 semanas fue del 8.0%, IC 95% - 2.9, 18.9), basándose en un margen de no – inferioridad pre – especificado del 10%.

En los 3 estudios, la tasa de respuesta PASI 75 y PGA claro o casi claro fue significativamente mayor para Cimzia en comparación con el placebo iniciando en la Semana 4.

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

En la Semana 48, los pacientes tratados con Cimzia reportaron mejorías desde el inicio en la psoriasis ungueal de acuerdo a la medición con el Índice de Severidad de Psoriasis Ungueal Modificado (mNAPSI).

Mantenimiento de la respuesta

En un análisis integrado de CIMPASI-1 y CIMPASI-2, entre los pacientes que presentaron la respuesta PASI 75 en la Semana 16 y recibieron Cimzia 400 mg cada 2 semanas (134 pacientes) o Cimzia 200 mg cada 2 semanas (132 pacientes), el mantenimiento de la respuesta en la Semana 48 fue del 98.0% y 87.5%, respectivamente. Entre los pacientes con PGA claro o casi claro en la Semana 16 y que recibieron Cimzia 400 mg cada 2 semanas (103 pacientes) o Cimzia 200 mg cada 2 semanas (95 pacientes), las tasas del mantenimiento de la respuesta en la Semana 48 fue del 85.9% y 84.3%, respectivamente. Para el grupo de tratamiento con Cimzia 200 mg cada 2 semanas, el mantenimiento de la respuesta en la Semana 144 después de 96 semanas adicionales de tratamiento de etiqueta abierta con Cimzia 200 mg cada 2 semanas fue del 84.5% para PASI 75, y del 78.4% para PGA claro o casi claro. Para el grupo de tratamiento recibiendo Cimzia 400 mg cada 2 semanas durante 48 semanas, seguido de Cimzia 200 mg cada 2 semanas durante 96 semanas adicionales de tratamiento de etiqueta abierta, las tasas del mantenimiento de la respuesta en la Semana 144 fue del 84.7% para PASI 75 y del 73.1% para PGA claro o casi claro. Estas tasas de respuesta se calcularon basándose en un modelo de regresión logística, en el que los datos faltantes se imputaron a las 48 o 144 semanas, utilizando la imputación múltiple (método MCMC).

En el estudio CIMPACT, entre los sujetos que presentaban respuesta PASI75 en la Semana 16 que recibieron Cimzia 400 mg cada 2 semanas y que fueron aleatorizados de nuevo a recibir Cimzia 400 mg cada 2 semanas (48 pacientes), Cimzia 200 mg cada 2 semanas o placebo, hubo un porcentaje mayor de respuestas PASI 75 en la Semana 48 en los grupos con Cimzia, en

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

comparación con el placebo (98.0%, 80.0% y 36.0%, respectivamente). Entre los pacientes que presentaban respuesta PASI 75 en la Semana 16 que recibieron Cimzia 200 mg cada 2 semanas y que fueron aleatorizados de nuevo a recibir Cimzia 400 mg cada 4 semanas, Cimzia 200 mg cada 2 semanas (36 pacientes) o placebo, también hubo un porcentaje mayor de respuesta PASI 75 en la Semana 48 en los grupos con Cimzia en comparación con el placebo (88.6%, 79.5% y 45.5%, respectivamente). Después de 96 semanas adicionales de tratamiento de etiqueta abierta (Semana 144), el mantenimiento de la respuesta PASI 75 en los pacientes que fueron aleatorizados de nuevo a Cimzia 400 mg cada 2 semanas o Cimzia 200 mg cada 2 semanas fue del 83.3% en ambos grupos. Para los datos faltantes se utilizó la imputación de no respondedores.

Calidad de vida/Resultados percibidos por los pacientes

En los estudios CIMPASI-1 y CIMPASI-2, los pacientes tratados con CIMZIA reportaron mejoría significativa desde el momento inicial en comparación con el placebo en la calidad de vida relacionada con la condición de la piel, conforme a lo medido por el DLQI desde la Semana 2 hasta la Semana 16 y una proporción cada vez mayor de los pacientes tratados con CIMZIA lograron un DLQI de 0 o 1, en comparación con el placebo. Dicha proporción se mantuvo hasta la Semana 48. Los pacientes tratados con CIMZIA reportaron mejorías significativas en el componente mental

SF-36 en la Semana 16 en comparación con el placebo. Las mejorías en los resultados DLQI se mantuvieron hasta la Semana 144.

Los pacientes tratados con CIMZIA reportaron una mejoría mayor en los síntomas de depresión y ansiedad de acuerdo a lo medido por la Escala Hospitalaria de Depresión y Ansiedad en la Semana 16, en comparación con el placebo. Los pacientes tratados con CIMZIA reportaron una reducción significativa del deterioro en el trabajo y en el deterioro en actividad debidos a problemas, de acuerdo a lo reportado por el Cuestionario de Deterioro de Productividad Laboral y de Actividades (WPAI-SHP) específico, en la Semana 16 en comparación con el placebo. Las mejorías en estos resultados se mantuvieron hasta la Semana 48.

7. DATOS FARMACÉUTICOS ESPECÍFICOS

7.1 Lista de excipientes

Según lo aprobado en el registro sanitario

7.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos.

7.3 Término de caducidad

Solución inyectable:

24 meses.

7.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar a 2°C – 8°C (en refrigerador).

No congelar.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Mantener la jeringa pre-llenada en el envase exterior para protegerla de la luz.

7.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Solución inyectable:

El tamaño del empaque es de **X** jeringas prellenadas y **X** almohadillas impregnadas con alcohol. Multi-empaque contiene **X** jeringas=jerigas prellenadas y **X** almohadillas impregnadas con alcohol.

Según lo aprobado en el registro sanitario

7.6 Instrucciones de uso y manejo

7.6.1 Solución inyectable

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados de manera visual en busca de partículas y decoloración antes de su administración, cuando la solución y el contenedor lo permitan. Cimzia con partículas obvias o decoloración deberá desecharse.

En el caso de que el paciente o el cuidador estén administrando la inyección de Cimzia, deben ser instruidos por un profesional de la salud calificado, en la técnica apropiada de inyección y se su habilidad para administrar la inyección subcutánea de Cimzia debe ser verificada para asegurar la correcta administración.

Los sitios adecuados de aplicación incluyen muslo o abdomen. Cuando se necesita una dosis de 400 mg (aplicar 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben aplicarse en sitios separados en muslo o abdomen. No inyecte en un área donde la piel esté sensible, lastimada, enrojecida, endurecida.

Cimzia debe ser aplicado cuando el líquido esté a temperatura ambiente. Retire Cimzia del refrigerador. Permita que la jeringa repose a temperatura ambiente durante 30 minutos. No caliente la jeringa de ninguna otra manera.

No retire la tapa hasta que esté listo para inyectarse.

Lave y seque sus manos perfectamente.

Verifique el medicamento en el cuerpo de la jeringa. No use si la solución esta descolorida, turbia o si puede ver partículas en ella. Es posible que vea una burbuja de aire. Esto es normal. No es necesario eliminar las burbujas de aire antes de la inyección. Aplicar la solución por vía sub-cutánea con burbujas de aire es inocuo.

Inyección

Limpie el sitio de la inyección con la almohadilla con alcohol incluida, usando movimientos circulares de adentro hacia afuera.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Retire la tapa de la aguja, estirando el anillo de plástico en línea recta, con cuidado de no tocar la aguja o de dejarla en contacto con cualquier superficie. No doble la aguja.

Inyecte en los 5 minutos siguientes después de retirar la tapa de la aguja.

Tome suavemente el área limpia de la piel con una mano y sujetelo firmemente. Con la otra mano, sostenga la jeringa en un ángulo de 45 grados con relación a la piel. Con un movimiento corto y rápido, empuje la aguja hasta el tope de la piel.

Empuje el émbolo para inyectar la solución. Cuando la jeringa esté vacía, con cuidado remueva la aguja de la piel manteniendo el mismo ángulo en el que fue insertado. Suelte la piel de la primera mano. Utilizando una gasa, aplique presión sobre el sitio de la inyección durante unos segundos. No frote el área de la inyección.

Para evitar que la aguja lastime la piel, los pacientes y los profesionales de la salud no deberán intentar colocar la cubierta de la aguja en la jeringa o taparla de alguna manera. Asegúrese de desechar de manera adecuada las agujas y las jeringas de acuerdo con los requerimientos locales.