

# CIMZIA® (certolizumab pegol) (CIM-zee-uh)

## PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar CIMZIA® de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de CIMZIA.

CIMZIA (certolizumab pegol) inyectable, para uso subcutáneo

CIMZIA (certolizumab pegol) inyección, para uso subcutáneo

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2008

### ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES Y NEOPLASIA MALIGNA

Consulte la información de prescripción completa para conocer todo el recuadro de advertencia.

- Mayor riesgo de infecciones graves que derivan en hospitalización o muerte, incluida tuberculosis (TB), septicemia bacteriana, infecciones fúngicas invasivas (como histoplasmosis) e infecciones causadas por otros agentes patógenos oportunistas (5.1).
- CIMZIA debe discontinuarse si un paciente presenta una infección grave o septicemia (5.1).
- Realice una prueba para detectar TB latente; si el resultado es positivo, inicie el tratamiento para la TB antes de iniciar el tratamiento con CIMZIA (5.1).
- Monitoree a todos los pacientes para detectar TB activa durante el tratamiento, aunque el resultado de la prueba inicial de TB latente sea negativo (5.1).
- Se han informado linfoma y otras neoplasias malignas, algunas mortales, en niños y pacientes adolescentes tratados con bloqueadores del factor de necrosis tumoral (tumor necrosis factor, TNF), a los cuales pertenece CIMZIA (5.2). CIMZIA no está indicado para su uso en pacientes pediátricos (8.4).

### CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y uso (1.5)	03/2019
Indicaciones y uso (1.6)	05/2018
Dosificación y administración (2.5)	03/2019
Dosificación y administración (2.6)	05/2018
Dosificación y administración (2.7)	02/2019
Contraindicaciones (4)	05/2018
Advertencias y precauciones (5.4)	02/2019

### INDICACIONES Y USO

CIMZIA es un bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF) indicado para lo siguiente:

- Reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn y mantener la respuesta clínica en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta inadecuada a la terapia convencional (1.1)
- Tratamiento de adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave (1.2)
- Tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa (1.3)
- Tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa (1.4)
- Tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación (1.5)
- Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave, que son candidatos a recibir terapia sistémica o fototerapia (1.6)

### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

CIMZIA se administra por inyección subcutánea. La dosis inicial recomendada de CIMZIA es de 400 mg (administrados en dos inyecciones subcutáneas de 200 mg) (2).

#### Enfermedad de Crohn (2.1)

- 400 mg al inicio y en las semanas 2 y 4. Si hay respuesta, seguir con 400 mg cada cuatro semanas.

#### Artritis reumatoide (2.2)

- 400 mg al inicio y en las semanas 2 y 4, seguidos por 200 mg cada dos semanas; para la dosis de mantenimiento, se puede considerar la administración de 400 mg cada 4 semanas.

#### Artritis psoriásica (2.3)

- 400 mg al inicio y en las semanas 2 y 4, seguidos por 200 mg cada dos semanas; para la dosis de mantenimiento, se puede considerar la administración de 400 mg cada 4 semanas.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

### ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES Y NEOPLASIA MALIGNA

#### 1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Enfermedad de Crohn
- 1.2 Artritis reumatoide
- 1.3 Artritis psoriásica
- 1.4 Espondilitis anquilosante
- 1.5 Espondiloartritis axial no radiográfica
- 1.6 Psoriasis en placas

#### 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Enfermedad de Crohn
- 2.2 Artritis reumatoide
- 2.3 Artritis psoriásica
- 2.4 Espondilitis anquilosante
- 2.5 Espondiloartritis axial no radiográfica
- 2.6 Psoriasis en placas
- 2.7 Preparación y administración de CIMZIA con el polvo liofilizado inyectable
- 2.8 Preparación y administración de CIMZIA con la jeringa precargada
- 2.9 Monitoreo para evaluar la seguridad
- 2.10 Medicamentos concomitantes

#### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

#### 4 CONTRAINDICACIONES

#### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Riesgo de infecciones graves
- 5.2 Neoplasias malignas
- 5.3 Insuficiencia cardíaca
- 5.4 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.5 Reactivación del virus de la hepatitis B
- 5.6 Reacciones neurológicas
- 5.7 Reacciones hematológicas
- 5.8 Uso con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (DMARD biológicos)
- 5.9 Autoinmunidad
- 5.10 Vacunas
- 5.11 Inmunosupresión

#### Espondilitis anquilosante (2.4)

- 400 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) al inicio y en las semanas 2 y 4, seguidos por 200 mg cada dos semanas o 400 mg cada 4 semanas.

#### Espondiloartritis axial no radiográfica (2.5)

- 400 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) al inicio y en las semanas 2 y 4, seguidos por 200 mg cada dos semanas o 400 mg cada 4 semanas.

#### Psoriasis en placas (2.6, 14.6)

- 400 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) cada dos semanas. Para algunos pacientes (con peso corporal  $\leq 90$  kg), se puede considerar una dosis de 400 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) al inicio y en las semanas 2 y 4, seguidos por 200 mg cada dos semanas.

### FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Inyectable: 200 mg de polvo liofilizado en un vial de dosis única (3)
- Inyección: 200 mg/ml de solución en una jeringa precargada de dosis única (3)

### CONTRAINDICACIONES

Reacción de hipersensibilidad grave al certolizumab pegol o a alguno de los excipientes.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Infecciones graves:** el tratamiento con CIMZIA no debe iniciarse en pacientes con una infección activa. Monitoree a los pacientes para detectar infección durante el tratamiento y después de este; si se presenta una infección grave, se debe discontinuar la administración. Si se presenta una infección fúngica invasiva en pacientes que residen o viajan a regiones donde la micosis es endémica, considere una terapia antifúngica empírica. (5.1)
- Tumores malignos:** se han observado casos de linfoma y otras neoplasias malignas entre los pacientes que recibían bloqueadores del TNF, incluido CIMZIA. (5.2)
- Insuficiencia cardíaca:** monitoree a los pacientes para detectar una nueva aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva. (5.3)
- Reacciones de hipersensibilidad:** se debe discontinuar la administración de CIMZIA y comenzar una terapia adecuada si se produce anafilaxia u otras reacciones de hipersensibilidad graves. (5.4)
- Reactivación del virus de la hepatitis B:** realice una prueba para detectar infección por el virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar la administración de CIMZIA. Monitoree a los portadores del VHB durante la terapia y varios meses después. Si se produce una reactivación, interrumpa CIMZIA y comience una terapia antiviral. (5.5)
- Reacciones neurológicas:** puede presentarse exacerbación o nueva aparición de enfermedad desmielinizante; administrar con precaución en pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición. (5.6)
- Reacciones hematológicas (incluidas leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia):** administrar con precaución en pacientes que tienen actualmente o que tienen antecedentes de anomalías hematológicas significativas. Recomiende a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan síntomas; considere interrumpir CIMZIA en pacientes con anomalías confirmadas. (5.7)
- Uso con anakinra, abatacept, rituximab y natalizumab:** mayor riesgo de infecciones graves; no se recomienda el uso concomitante. (5.8, 7.1)
- Autoinmunidad:** se debe discontinuar la administración de CIMZIA si se presenta el síndrome pseudolúpico. (5.9)
- Vacunas de virus vivos:** evite el uso de forma simultánea con CIMZIA (5.10, 7.2)

### REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 7\%$  y más alta que el placebo): infección de las vías respiratorias superiores, erupción e infección urinaria (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con UCB, Inc. al 1-866-822-0068 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Análisis de laboratorio:** pueden causar resultados erróneamente elevados de aPTT. (7.3)

Consulte la sección 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 04/2019

## 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad
- 6.3 Experiencia posterior a la comercialización

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Uso con anakinra, abatacept, rituximab y natalizumab
- 7.2 Vacunas de virus vivos
- 7.3 Análisis de laboratorio

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

## 10 SOBREDOSIS

## 11 DESCRIPCIÓN

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Enfermedad de Crohn
- 14.2 Artritis reumatoide
- 14.3 Artritis psoriásica
- 14.4 Espondilitis anquilosante
- 14.5 Espondiloartritis axial no radiográfica
- 14.6 Psoriasis en placas

## 15 REFERENCIAS

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

\*No se indican las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES Y NEOPLASIA MALIGNA

#### INFECCIONES GRAVES

Los pacientes tratados con CIMZIA tienen mayor riesgo de presentar infecciones graves que pueden derivar en hospitalización o muerte [consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.1)]. La mayoría de los pacientes que presentaron estas infecciones estaban tomando inmunosupresores concomitantes, como metotrexato o corticosteroides.

CIMZIA debe discontinuarse si un paciente presenta una infección grave o septicemia.

Las infecciones informadas incluyen:

- Tuberculosis activa, incluida la reactivación de tuberculosis latente. Los pacientes con tuberculosis presentaron con frecuencia enfermedad diseminada o extrapulmonar. Se debe evaluar a los pacientes para detectar tuberculosis latente antes del uso de CIMZIA y durante la terapia. Se debe iniciar un tratamiento para la infección latente antes del uso de CIMZIA.
- Infecciones fúngicas invasivas, incluida histoplasmosis, coccidioidomicosis, candidiasis, aspergilosis, blastomicosis y neumocistosis. Los pacientes con histoplasmosis u otras infecciones fúngicas invasivas pueden presentar enfermedad diseminada en vez de localizada. El análisis de antígenos y anticuerpos para detectar histoplasmosis puede tener un resultado negativo en algunos pacientes con infección activa. Se debe considerar una terapia antifúngica empírica en los pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que presenten una enfermedad sistémica grave.
- Infecciones bacterianas, virales y otras causadas por agentes patógenos oportunistas, incluida Legionella y Listeria.

Se deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con CIMZIA antes de iniciar la terapia en pacientes con infección crónica o recurrente.

Se debe monitorear de cerca a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con CIMZIA, incluida la posible aparición de tuberculosis en pacientes que obtuvieron un resultado negativo en la prueba de infección de tuberculosis latente, antes de iniciar la terapia [consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.1)].

#### NEOPLASIA MALIGNA

Se debe monitorear de cerca a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con CIMZIA, incluida la posible aparición de tuberculosis en pacientes que obtuvieron un resultado negativo en la prueba de infección de tuberculosis latente, antes de iniciar la terapia [consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.1)].

## 1 INDICACIONES Y USO

### 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 grave que tuvieron una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

### 1.2 Artritis reumatoide

CIMZIA está indicado para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide (rheumatoid arthritis, RA) activa de moderada a grave.

### 1.3 Artritis psoriásica

CIMZIA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica (psoriatic arthritis, PsA) activa.

### 1.4 Espondilitis anquilosante

CIMZIA está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante (ankylosing spondylitis, AS) activa [consulte Estudios clínicos (14.4)]

### 1.5 Espondiloartritis axial no radiográfica

CIMZIA está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa (EspA-Ax-no-Rx) con signos objetivos de inflamación [consulte Estudios clínicos (14.5)].

### 1.6 Psoriasis en placas

CIMZIA está indicado para el tratamiento de adultos con psoriasis en placas (plaque psoriasis, PsO) de moderada a grave, que son candidatos a recibir terapia sistémica o fototerapia [consulte Estudios clínicos (14.6)].

## 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

CIMZIA se administra por inyección subcutánea. Los lugares de inyección deben rotarse, y no se deben aplicar las inyecciones en zonas de piel sensible, con moretones, enrojecida o dura. Cuando sea necesaria una dosis de 400 mg (administrados en dos inyecciones subcutáneas de 200 mg), las inyecciones deben aplicarse en lugares diferentes en el muslo o en el abdomen.

Se debe hacer una inspección visual cuidadosa de la solución para detectar partículas y cambios de color antes de su administración. La solución debe ser un líquido transparente, de incoloro a amarillo, básicamente sin partículas; y no debe utilizarse si está turbia o se observan partículas extrañas. CIMZIA no contiene conservantes, por lo que se deben desechar las porciones de fármaco sin usar que queden en la jeringa o en el vial.

### 2.1 Enfermedad de Crohn

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

### 2.2 Artritis reumatoide

La dosis recomendada de CIMZIA para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 400 mg (administrados en dos inyecciones subcutáneas de 200 mg) al inicio y en las semanas 2 y 4, seguidos por 200 mg cada dos semanas. Para la dosis de mantenimiento, se puede considerar la administración de CIMZIA 400 mg cada 4 semanas [consulte Estudios clínicos (14.2)].

### 2.3 Artritis psoriásica

La dosis recomendada de CIMZIA para pacientes adultos con artritis psoriásica es de 400 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) al inicio y en las semanas 2 y 4, seguidos por 200 mg cada dos semanas. Para la dosis de mantenimiento, se puede considerar la administración de CIMZIA 400 mg cada 4 semanas [consulte Estudios clínicos (14.3)].

### 2.4 Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de CIMZIA para pacientes adultos con espondilitis anquilosante es de 400 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) al inicio y en las semanas 2 y 4, seguidos por 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas.

### 2.5 Espondiloartritis axial no radiográfica

La dosis recomendada de CIMZIA para pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica es de 400 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) al inicio y en las semanas 2 y 4, seguidos por 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas.

### 2.6 Psoriasis en placas

La dosis recomendada de CIMZIA para adultos con psoriasis en placas de moderada a grave es de 400 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) cada dos semanas.

Para algunos pacientes (con peso corporal  $\leq 90$  kg), se puede considerar CIMZIA 400 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) al inicio y en las semanas 2 y 4, seguidos por 200 mg cada dos semanas [consulte Estudios clínicos (14.6)].

### 2.7 Preparación y administración de CIMZIA con el polvo liofilizado inyectable

Un profesional de atención médica debe preparar y administrar el polvo liofilizado de CIMZIA. CIMZIA se presenta en un envase que contiene todo lo necesario para reconstituir e inyectar el fármaco [consulte Presentación/almacenamiento y manipulación (16)]. A continuación se presentan las instrucciones de preparación y administración paso a paso.

#### Preparación y almacenamiento

- Si se refrigera, sacar CIMZIA del refrigerador y dejar el (los) vial(es) a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de su reconstitución. No caliente el vial de ninguna otra manera. Use una técnica aséptica adecuada cuando prepare y administre CIMZIA.
- Reconstituya el (los) vial(es) de CIMZIA con 1 ml de agua estéril para preparaciones inyectables, USP, usando la aguja calibre 20 proporcionada. El agua estéril para preparaciones inyectables debe dirigirse a la pared del vial en vez de dirigirla directamente sobre CIMZIA.
- Revuelva suavemente cada vial de CIMZIA durante aproximadamente un minuto sin agitar, para asegurarse de que todo el polvo entre en contacto con el agua estéril para preparaciones inyectables. Cuando revuelva debe hacerlo lo más suavemente posible para evitar que se forme espuma.
- Continúe revolviendo cada 5 minutos mientras observe partículas sin disolver. La reconstitución total puede tardar hasta 30 minutos. La solución final reconstituida contiene 200 mg/ml y debe ser un líquido de transparente a opalescente, de incoloro a amarillo pálido, básicamente sin partículas.
- Una vez reconstituido, CIMZIA puede almacenarse en los viales hasta por 24 horas entre 2° y 8 °C (entre 36° y 46 °F) antes de inyectar. No congelar.

#### Administración

- Antes de inyectar, la solución reconstituida de CIMZIA debe permanecer a temperatura ambiente, pero no deje la solución reconstituida de CIMZIA a temperatura ambiente durante más de dos horas antes de su administración.
- Retire la solución reconstituida en una jeringa aparte para cada vial usando una nueva aguja calibre 20 para cada vial, a fin de que cada jeringa contenga 1 ml de CIMZIA (200 mg de certolizumab pegol).
- Reemplace la(s) aguja(s) calibre 20 de las jeringas por aguja(s) calibre 23 para la administración.
- Inyecte todo el contenido de la(s) jeringa(s) por vía subcutánea, con un pellizco en la piel del muslo o el abdomen. Cuando sea necesaria una dosis de 400 mg, se necesitarán dos inyecciones, por lo que se deben usar lugares distintos para cada inyección de 200 mg.

### 2.8 Preparación y administración de CIMZIA con la jeringa precargada

Después de recibir una capacitación adecuada en técnica de inyección subcutánea, el paciente puede autoinyectarse con la jeringa precargada de CIMZIA si el médico determina que es apropiado.

- Si está refrigerado, retire la jeringa precargada de la caja y deje que se caliente a temperatura ambiente.
- Inspeccione el líquido en la jeringa precargada. Debe ser transparente e incoloro a amarillo y no debe contener partículas. Deseche la jeringa si está turbia, descolorida o contiene partículas.
- Algunos de los lugares de inyección adecuados son el muslo o el abdomen a una distancia de al menos 2 pulgadas del ombligo. Inyecte a al menos 1 pulgada del lugar anterior.
- No inyecte en áreas donde la piel esté sensible, magullada, roja o dura, o donde haya cicatrices o estrías.

El capuchón de la aguja dentro de la tapa extraíble de la jeringa precargada de CIMZIA contiene un derivado de látex de caucho natural que puede provocar reacciones alérgicas; las personas sensibles/alérgicas al látex deben manipularlo con precaución [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

### 2.9 Monitoreo para evaluar la seguridad

Antes de iniciar la terapia con CIMZIA, se debe evaluar a todos los pacientes para detectar infecciones de tuberculosis activa e inactiva (latente). Se debe considerar la posibilidad de tuberculosis latente no detectada en pacientes que inmigraron de países con alta prevalencia de tuberculosis o que viajaron a dichos países, o que tuvieron contacto cercano con una persona con tuberculosis activa. Se deben realizar pruebas de detección adecuadas (p. ej., prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes.

### 2.10 Medicamentos concomitantes

CIMZIA puede usarse como monoterapia o de forma concomitante con fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos.

No se recomienda el uso de CIMZIA en combinación con DMARD biológicos o con otras terapias bloqueadoras del factor de necrosis tumoral (TNF).

## 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyectable: 200 mg de polvo blanco a blanquecino liofilizado en un vial de dosis única para reconstitución

Inyección: 200 mg/ml de solución transparente a opalescente, de incolora a amarillo pálido en una jeringa precargada de dosis única

## 4 CONTRAINDICACIONES

CIMZIA está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad al certolizumab pegol o a alguno de sus excipientes. Las reacciones incluyeron angioedema, anafilaxia, enfermedad del suero y urticaria [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Riesgo de infecciones graves

[consulte el recuadro de advertencia]

Los pacientes tratados con CIMZIA tienen mayor riesgo de presentar infecciones graves, con compromiso de diversos sistemas de órganos y partes del cuerpo, que pueden derivar en hospitalización o muerte.

Se han informado infecciones oportunistas con los bloqueadores del TNF causadas por agentes bacterianos, microbacterianos, fúngicos invasivos, virales, parasitarios u otros agentes patógenos oportunistas, que incluyeron aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis. Los pacientes presentaron con frecuencia enfermedad diseminada en vez de localizada.

No se debe iniciar el tratamiento con CIMZIA en pacientes con una infección activa, incluidas infecciones localizadas clínicamente importantes. Los pacientes mayores de 65 años, los pacientes con comorbilidades y/o los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes (p. ej., corticosteroides o metotrexato) pueden tener mayor riesgo de infección. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar la terapia en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente;
- que estuvieron expuestos a tuberculosis;
- con antecedentes de infección oportunista;
- que residieron o viajaron en áreas de tuberculosis endémica o micosis endémicas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis;
- con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infecciones.

## Tuberculosis

Se han observado casos de reactivación de la tuberculosis o nuevas infecciones de tuberculosis en pacientes que recibían CIMZIA, incluidos pacientes que recibieron tratamiento para tuberculosis latente o activa previamente o de forma concomitante. Los informes incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada). Evalúe a los pacientes para detectar factores de riesgo de tuberculosis y realice pruebas para detectar una infección latente antes de iniciar la administración de CIMZIA y periódicamente durante la terapia.

Se ha demostrado que el tratamiento de la infección de tuberculosis latente antes de la terapia con agentes bloqueadores del TNF reduce el riesgo de reactivación de la tuberculosis durante la terapia. Antes de iniciar la administración de CIMZIA, evalúe si es necesario un tratamiento para la tuberculosis latente; y considere una induración de 5 mm o más como un resultado positivo de la prueba cutánea de la tuberculina, incluso en pacientes vacunados previamente con bacilo Calmette-Guérin (BCG).

Considere una terapia antituberculosa antes de iniciar la administración de CIMZIA en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, en los cuales no se puede confirmar un tratamiento adecuado, y en pacientes con un resultado negativo de tuberculosis latente pero que tienen factores de riesgo de infección de tuberculosis. A pesar del tratamiento previo o concomitante para la tuberculosis latente, hubo casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con CIMZIA. Algunos pacientes que recibieron un tratamiento exitoso para la tuberculosis activa han vuelto a presentar tuberculosis mientras recibían tratamiento con CIMZIA. Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis para que asista en la decisión acerca de si es adecuado iniciar una terapia antituberculosa en un paciente determinado.

Se debe seriamente considerar tuberculosis en pacientes que presentan una nueva infección durante el tratamiento de CIMZIA, especialmente en pacientes que viajaron previamente o recientemente a países con una alta prevalencia de tuberculosis, o que tuvieron contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

## Monitoreo

Se debe monitorear de cerca a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con CIMZIA, incluida la aparición de tuberculosis en pacientes que obtuvieron un resultado negativo en la prueba de infección de tuberculosis latente, antes de iniciar la terapia. Las pruebas de infección de tuberculosis latente también pueden tener resultados falsos negativos mientras se recibe la terapia con CIMZIA.

CIMZIA debe discontinuarse si un paciente presenta una infección grave o septicemia. Se debe monitorear de cerca al paciente que presente una infección nueva durante el tratamiento con CIMZIA y someterlo a un análisis de diagnóstico inmediato y completo adecuado si se trata de un paciente inmunodeprimido; y se debe iniciar una terapia antimicrobiana adecuada.

## Infecciones fúngicas invasivas

En el caso de los pacientes que viven o viajan en regiones con micosis endémicas, se debe sospechar una infección fúngica invasiva si presentan una enfermedad sistémica grave. Se debe considerar una terapia antifúngica empírica adecuada mientras se realiza un análisis de diagnóstico. El análisis de antígenos y anticuerpos para detectar histoplasmosis puede tener un resultado negativo en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea posible, se debe tomar la decisión de administrar una terapia antifúngica empírica en estos pacientes, con el asesoramiento de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas, y se debe tener en cuenta tanto el riesgo de la infección fúngica grave como los riesgos de la terapia antifúngica.

## 5.2 Neoplasias malignas

En las partes controladas de los estudios clínicos de algunos bloqueadores del TNF, se observaron más casos de neoplasias malignas entre los pacientes que recibían bloqueadores del TNF en comparación con los pacientes de control. Durante las partes controladas y abiertas de los estudios de CIMZIA de enfermedad de Crohn y otras enfermedades, se observaron neoplasias malignas (excepto cáncer de piel no melanoma) a una tasa (intervalo de confianza del 95 %) de 0.5 (0.4, 0.7) por 100 años-paciente entre 4,650 pacientes tratados con CIMZIA frente a una tasa de 0.6 (0.1, 1.7) por 100 años-paciente entre 1,319 pacientes tratados con placebo. Durante los estudios de CIMZIA de psoriasis, se observaron neoplasias malignas (excepto cáncer de piel no melanoma) correspondientes a una tasa de incidencia de 0.5 (0.2, 1.0) por 100 años-sujeto entre un total de 995 sujetos que recibieron CIMZIA. El tamaño del grupo de control y la duración limitada de las partes controladas de los estudios impide la capacidad de poder sacar conclusiones firmes.

Se han informado neoplasias malignas, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con agentes bloqueadores del TNF (inicio de la terapia  $\leq$ 18 años de edad), a los cuales pertenece CIMZIA. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, que incluyeron linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. Los otros casos representaron varias neoplasias malignas diferentes e incluyeron neoplasias malignas raras, a menudo, asociadas con inmunosupresión, y neoplasias malignas que no suelen observarse en niños y adolescentes. Las neoplasias malignas se produjeron después de una mediana de 30 meses de terapia (intervalo de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores concomitantes. Estos casos se informaron con posterioridad a la comercialización y se obtuvieron a partir de diversas fuentes, incluidos registros e informes espontáneos posteriores a la comercialización. CIMZIA no está indicado para su uso en pacientes pediátricos.

En las partes controladas de los ensayos clínicos de todos los bloqueadores del TNF, se observaron más casos de linfoma entre los pacientes que recibían bloqueadores del TNF en comparación con los pacientes de control. En los estudios controlados de CIMZIA de la enfermedad de Crohn y otros usos experimentales, hubo un caso de linfoma entre 2,657 pacientes tratados con Cimzia y un caso de linfoma de Hodgkin entre 1,319 pacientes tratados con placebo.

En los ensayos clínicos de RA de CIMZIA (controlados con placebo y abiertos) se observaron tres casos de linfoma en total entre 2,367 pacientes. Esto es aproximadamente el doble de lo que se espera en la población general. Los pacientes con RA, en particular aquellos con enfermedad altamente activa, tienen mayor riesgo de presentar linfoma. En los ensayos clínicos de PsO de CIMZIA (controlados con placebo y abiertos) hubo un caso de linfoma de Hodgkin.

Las tasas de los estudios clínicos de CIMZIA no se pueden comparar con las tasas de los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF, y es posible que no predigan las tasas observadas cuando se usa CIMZIA en una población de pacientes más amplia. Los pacientes con enfermedad de Crohn que requieren una exposición crónica a terapias inmunosupresoras pueden tener mayor riesgo que la población general de presentar linfoma, incluso en ausencia de una terapia de bloqueadores del TNF [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Se desconoce la función potencial de la terapia de bloqueadores del TNF en la aparición de neoplasias malignas en adultos.

Se han informado casos posteriores a la comercialización de linfoma hepatoesplénico de células T (hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL), un tipo raro de linfoma de células T con una evolución de enfermedad muy agresiva y generalmente mortal, en pacientes tratados con bloqueadores del TNF, incluido CIMZIA. La mayoría de los casos de bloqueadores del TNF informados ocurrieron en varones adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina y/o 6-mercaptopurina (6-MP) de forma concomitante con un bloqueador del TNF al momento del diagnóstico o antes. No se sabe con certeza si la aparición de HSTCL se relaciona con un bloqueador del TNF o con un bloqueador del TNF combinado con estos otros inmunosupresores. Se debe considerar cuidadosamente el riesgo potencial de usar un bloqueador del TNF en combinación con azatioprina o 6-MP.

Se han informado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso posterior a la comercialización de bloqueadores del TNF, en RA y otras indicaciones. Incluso sin una terapia de bloqueadores del TNF, los pacientes con RA pueden tener mayor riesgo (aproximadamente el doble) que la población general de presentar leucemia.

Se han informado casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con bloqueadores del TNF, incluido CIMZIA. Se recomienda realizar exámenes cutáneos periódicos para todos los pacientes, en particular aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

## 5.3 Insuficiencia cardíaca

Se han informado casos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva (congestive heart failure, CHF) y nueva aparición de CHF con bloqueadores del TNF, incluido CIMZIA. CIMZIA no se ha estudiado formalmente en pacientes con CHF; sin embargo, en los estudios clínicos realizados en pacientes con CHF con otro bloqueador del TNF, se observó empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) y aumento de la mortalidad causada por CHF. Se debe tener precaución en los pacientes con insuficiencia cardíaca y monitorearlos cuidadosamente [consulte Reacciones adversas (6.1)].

## 5.4 Reacciones de hipersensibilidad

Rara vez se han informado los siguientes síntomas que podrían ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad después de la administración de CIMZIA a pacientes: angioedema, anafilaxia, disnea, hipotensión, erupción, enfermedad del suero y urticaria. Algunas de estas reacciones ocurrieron después de la primera administración de CIMZIA. Si dichas reacciones ocurren, se debe discontinuar la administración de CIMZIA y establecer una terapia adecuada. No hay datos sobre los riesgos de usar CIMZIA en pacientes que experimentaron una reacción de hipersensibilidad grave a otro bloqueador del TNF; es necesario tener precaución en estos pacientes [consulte Reacciones adversas (6.1)].

El capuchón de la aguja dentro de la tapa extraíble de la jeringa precargada de CIMZIA contiene un derivado del látex de caucho natural, que puede provocar una reacción alérgica en personas sensibles al látex.

## 5.5 Reactivación del virus de la hepatitis B

El uso de bloqueadores del TNF, incluido CIMZIA, se ha asociado con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB, que ocurrió junto con la terapia de bloqueadores del TNF, fue mortal. La mayoría de los informes han ocurrido en pacientes que recibían de forma concomitante otros medicamentos que suprimen el sistema inmunitario, lo que también puede contribuir a la reactivación del VHB.

Evalúe a los pacientes para detectar infección por el VHB antes de iniciar el tratamiento con CIMZIA. En el caso de los pacientes con un resultado positivo de infección por el VHB, se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. No hay datos adecuados disponibles sobre la seguridad o la eficacia del tratamiento de pacientes portadores del VHB con terapia antiviral junto con una terapia de bloqueadores del TNF para prevenir la reactivación del VHB. Los pacientes que sean portadores del VHB y requieran un tratamiento con CIMZIA deberán monitorearse de cerca para detectar signos clínicos y de laboratorio de infección activa por el VHB durante la terapia y por varios meses después de la finalización de la terapia.

En los pacientes que presentan una reactivación del VHB, se debe discontinuar la administración de CIMZIA e iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de apoyo adecuado. Se desconoce la seguridad de reanudar la terapia con bloqueadores del TNF después de controlar la reactivación del VHB. Por lo tanto, se debe tener precaución al considerar la reanudación de la terapia de CIMZIA en esta situación y monitorear a los pacientes de cerca.

## 5.6 Reacciones neurológicas

El uso de bloqueadores del TNF, a los cuales pertenece CIMZIA, se ha asociado con casos raros de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluida esclerosis múltiple, y con enfermedad desmielinizante periférica, incluido síndrome de Guillain-Barré. Se debe tener precaución al considerar el uso de CIMZIA en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico que sean preexistentes o de aparición reciente. Se han informado casos raros de trastornos neurológicos, incluido trastorno convulsivo, neuritis óptica y neuropatía periférica, en pacientes tratados con CIMZIA [consulte Reacciones adversas (6.1)].

## 5.7 Reacciones hematológicas

Se han informado casos raros de pancitopenia, incluida anemia aplásica, con los bloqueadores del TNF. Se han informado con poca frecuencia reacciones adversas del sistema hematológico, incluida citopenia medicamentosa significativa (p. ej., leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia), con CIMZIA [consulte Reacciones adversas (6.1)]. La relación causal de estos eventos con CIMZIA sigue siendo poco clara.

Si bien no se ha identificado un grupo de riesgo alto, se debe tener precaución en los pacientes que reciben tratamiento con CIMZIA y que tienen actualmente o que tienen antecedentes de anomalías hematológicas significativas. Recomiende a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (p. ej., fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) mientras reciben CIMZIA. Considere la discontinuación de la terapia de CIMZIA en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

## 5.8 Uso con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (DMARD biológicos)

Se observaron infecciones graves en los estudios clínicos con el uso simultáneo de anakinra (un antagonista de la interleucina-1) y otro bloqueador del TNF, etanercept, sin beneficios adicionales en comparación con etanercept solo. También se observó un mayor riesgo de infecciones graves en el uso combinado de bloqueadores del TNF con abatacept y rituximab. Dada la naturaleza de los eventos adversos observados con esta terapia combinada, también pueden surgir toxicidades similares a partir del uso de CIMZIA en esta combinación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de CIMZIA en combinación con otros DMARD biológicos [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)].

## 5.9 Autoinmunidad

El tratamiento con CIMZIA puede provocar la formación de autoanticuerpos y, rara vez, la aparición de un síndrome pseudolúpico. Si un paciente presenta síntomas que sugieren un síndrome pseudolúpico después del tratamiento con CIMZIA, se debe discontinuar el tratamiento [consulte Reacciones adversas (6.1)].

## 5.10 Vacunas

Los pacientes tratados con CIMZIA pueden recibir vacunas, excepto vacunas de virus vivos o de virus vivos atenuados. No hay datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas de virus vivos o la transmisión secundaria de infección por vacunas de virus vivos en pacientes que recibieron CIMZIA.

En un ensayo clínico controlado con placebo de pacientes con artritis reumatoide, no se detectaron diferencias en la respuesta de anticuerpos a la vacuna entre los grupos de tratamiento de CIMZIA y placebo cuando se administró la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la gripe de forma simultánea con CIMZIA. Hubo proporciones similares de pacientes que presentaron niveles protectores de anticuerpos contra las vacunas entre los grupos de tratamiento de CIMZIA y placebo; sin embargo, los pacientes que recibieron CIMZIA y metotrexato concomitante tuvieron una menor respuesta humoral en comparación con los pacientes que recibieron CIMZIA solo. Se desconoce la importancia clínica de esto.

## 5.11 Inmunosupresión

Dado que el TNF media la inflamación y modula las respuestas inmunitarias celulares, existe la posibilidad de que los bloqueadores del TNF, incluido CIMZIA, afecten las defensas del huésped contra las infecciones y las neoplasias malignas. No se comprende del todo el impacto del tratamiento con CIMZIA en la aparición y la evolución de las neoplasias malignas, así como de las infecciones activas y/o crónicas [consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2, 5.5) y Reacciones adversas (6.1)]. No se ha evaluado formalmente la seguridad y eficacia de CIMZIA en pacientes con inmunosupresión.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Infecciones graves [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Neoplasias malignas [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Insuficiencia cardíaca [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]

## 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables y controladas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco, y es posible que no predigan las tasas observadas en una población de pacientes más amplia en la práctica clínica.

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

**Reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la discontinuación del tratamiento en los ensayos controlados previos a la comercialización**

La proporción de pacientes con enfermedad de Crohn que discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados fue del 8% para CIMZIA y del 7% para el placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la discontinuación de CIMZIA (para al menos 2 pacientes y con una mayor incidencia que el placebo) fueron dolor abdominal (0.4% CIMZIA, 0.2% placebo), diarrea (0.4% CIMZIA, 0% placebo) y obstrucción intestinal (0.4% CIMZIA, 0% placebo).

La proporción de pacientes con artritis reumatoide que discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados fue del 5% para CIMZIA y del 2.5% para el placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la discontinuación de CIMZIA fueron infecciones de tuberculosis (0.5%); pirexia, urticaria, neumonía y erupción (0.3%).

**Estudios controlados con la enfermedad de Crohn**

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a CIMZIA en la dosis de 400 mg por vía subcutánea en los estudios de pacientes con enfermedad de Crohn. En la población de seguridad de los estudios controlados, en total 620 pacientes con enfermedad de Crohn recibieron CIMZIA en una dosis de 400 mg, y 614 sujetos recibieron placebo (incluidos sujetos aleatorizados al placebo en el estudio CD2 que siguió a la dosis abierta de CIMZIA en las semanas 0, 2 y 4). En los estudios controlados y no controlados, 1,564 pacientes recibieron CIMZIA en algún nivel de dosis, de los cuales 1,350 pacientes recibieron 400 mg de CIMZIA. Aproximadamente el 55% de los sujetos eran mujeres, el 45% eran hombres y el 94% eran caucásicos. La mayoría de los pacientes en el grupo activo tenían entre 18 y 64 años de edad.

Durante los estudios clínicos controlados, la proporción de pacientes con reacciones adversas graves fue del 10% para CIMZIA y del 9% para el placebo. Las reacciones adversas más frecuentes (que ocurrieron en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con CIMZIA y con una incidencia mayor en comparación con el placebo) en los estudios clínicos controlados con CIMZIA fueron infecciones de las vías respiratorias superiores (p. ej., nasofaringitis, laringitis, infección viral) en el 20% de los pacientes tratados con CIMZIA y en el 13% de los pacientes tratados con placebo, infecciones urinarias (p. ej. infección de la vejiga, bacteriuria, cistitis) en el 7% de los pacientes tratados con CIMZIA y en el 6% de los pacientes tratados con placebo, y artralgia (6% CIMZIA, 4% placebo).

**Otras reacciones adversas**

Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos controlados de la enfermedad de Crohn se describieron anteriormente. Otras reacciones adversas graves o significativas informadas en los estudios controlados y no controlados en la enfermedad de Crohn y otras enfermedades, que ocurrieron en pacientes que recibieron CIMZIA en dosis de 400 mg u otras dosis, incluyen las siguientes:

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** anemia, leucopenia, linfadenopatía, pancitopenia y trombofilia.

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

**Trastornos oculares:** neuritis óptica, hemorragia retiniana y uveítis.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** sangrado y reacciones en el lugar de inyección.

**Trastornos hepatobiliares:** enzimas hepáticas elevadas y hepatitis.

**Trastornos del sistema inmunitario:** alopecia total.

**Trastornos psiquiátricos:** ansiedad, trastorno bipolar e intento de suicidio.

**Trastornos renales y urinarios:** síndrome nefrótico e insuficiencia renal.

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** trastorno menstrual.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** dermatitis, eritema nodoso y urticaria.

**Trastornos vasculares:** tromboflebitis, vasculitis.

**Estudios controlados con artritis reumatoide**

CIMZIA se estudió principalmente en ensayos controlados con placebo y en estudios de seguimiento a largo plazo. Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a CIMZIA en 2,367 pacientes con RA, incluidos 2,030 expuestos durante al menos 6 meses, 1,663 expuestos durante al menos un año y 282 expuestos durante al menos 2 años; y 1,774 en estudios adecuados y bien controlados. En los estudios controlados con placebo, la población tenía una mediana de edad de 53 años al momento del ingreso; aproximadamente el 80% eran mujeres, el 93% eran caucásicos y todos los pacientes padecían artritis reumatoide activa, con una mediana de duración de la enfermedad de 6.2 años. La mayoría de los pacientes recibían la dosis recomendada de CIMZIA o una más alta.

La Tabla 1 resume las reacciones informadas en una tasa de al menos 3% en los pacientes tratados con CIMZIA 200 mg cada dos semanas, en comparación con el placebo (formulación salina), administrados de forma concomitante con metotrexato.

**Tabla 1: Reacciones adversas informadas por  $\geq 3\%$  de los pacientes tratados con CIMZIA que recibieron las dosis cada dos semanas durante el período controlado con placebo de los estudios de artritis reumatoide, con metotrexato concomitante.**

Reacción adversa (término preferido)	Placebo + MTX <sup>a</sup> (%) N = 324	CIMZIA 200 mg EOW + MTX (%) N = 640
Infección de las vías respiratorias superiores	2	6
Cefalea	4	5
Hipertensión	2	5
Nasofaringitis	1	5
Dolor de espalda	1	4
Pirexia	2	3
Faringitis	1	3
Erupción	1	3
Bronquitis aguda	1	3
Fatiga	2	3

<sup>a</sup>EOW = cada dos semanas (every other week), MTX = metotrexato.

Se observaron reacciones adversas hipertensivas con más frecuencia en los pacientes que recibieron CIMZIA que en los controles. Estas reacciones adversas ocurrieron con más frecuencia entre los pacientes con antecedentes de hipertensión al inicio y entre los pacientes que recibían corticosteroides concomitantes y fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Los pacientes que recibieron CIMZIA 400 mg como monoterapia cada 4 semanas en los ensayos clínicos controlados de artritis reumatoide tuvieron reacciones adversas similares a las de los pacientes que recibieron CIMZIA 200 mg cada dos semanas.

**Otras reacciones adversas**

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

**Estudio clínico de artritis psoriásica**

CIMZIA se estudió en 409 pacientes con artritis psoriásica (PsA) en un ensayo controlado con placebo. El perfil de seguridad para los pacientes con PsA tratados con CIMZIA fue similar al perfil de seguridad observado en los pacientes con RA y en la experiencia anterior con CIMZIA.

**Estudio clínico de espondilitis anquilosante**

CIMZIA se ha estudiado en 325 pacientes con espondiloartritis axial, de los cuales la mayoría tenía espondilitis anquilosante (AS), en un estudio controlado con placebo (AS-1). El perfil de seguridad para los pacientes del estudio AS-1 tratados con CIMZIA fue similar al perfil de seguridad observado en los pacientes con RA.

**Estudio clínico de la espondiloartritis axial no radiográfica**

CIMZIA se ha estudiado en 317 pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (EspA-Ax-no-Rx-1). El perfil de seguridad para los pacientes con EspA-Ax-no-Rx tratados con CIMZIA fue similar al perfil de seguridad observado en los pacientes con RA y en la experiencia previa con CIMZIA.

**Estudios clínicos de psoriasis en placas**

En los estudios clínicos, en total 1112 sujetos con psoriasis en placas recibieron tratamiento con CIMZIA. De estos, 779 sujetos estuvieron expuestos durante al menos 12 meses, 551 durante 18 meses y 66 durante 24 meses.

Se combinaron los datos de tres estudios controlados con placebo (estudios PS-1, PS-2 y PS-3) realizados en 1020 sujetos (edad media 46 años, 66% hombres, 94% blancos) para evaluar la seguridad de CIMZIA [consulte Estudios clínicos (14)].

*Período controlado con placebo (semana 0 a 16)*

En el período controlado con placebo de los estudios PS-1, PS-2 y PS-3, en el grupo de 400 mg, ocurrieron eventos adversos en el 63.5% de los sujetos en el grupo de CIMZIA en comparación con el 61.8% de los sujetos en el grupo de placebo. Las tasas de eventos adversos graves fueron 4.7% en el grupo de CIMZIA y 4.5% en el grupo de placebo. La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en una tasa de al menos 1% y en una tasa más alta en el grupo de CIMZIA que en el grupo de placebo.

**Tabla 2: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 1\%$  de los sujetos del grupo de CIMZIA y con más frecuencia que en el grupo de placebo en los estudios de psoriasis en placas PS-1, PS-2 y PS-3.**

Reacciones adversas	Cimzia 400 mg cada dos semanas n (%) N = 342	Cimzia 200 mg <sup>5</sup> cada dos semanas n (%) N = 350	Placebo n (%) N = 157
Infecciones de las vías respiratorias superiores <sup>1</sup>	75 (21.9)	68 (19.4)	33 (21.0)
Cefalea <sup>2</sup>	13 (3.8)	10 (2.9)	4 (2.5)
Reacciones en el lugar de inyección <sup>3</sup>	11 (3.2)	6 (1.7)	1 (0.6)
Tos	11 (3.2)	4 (1.1)	3 (1.9)
Infecciones por herpes <sup>4</sup>	5 (1.5)	5 (1.4)	2 (1.3)

<sup>1</sup> El grupo de infección de las vías respiratorias superiores incluye infección de las vías respiratorias superiores, faringitis bacteriana, faringitis estreptocócica, infección bacteriana de las vías respiratorias superiores, infección viral de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, sinusitis viral y nasofaringitis.

<sup>2</sup> Cefalea incluye cefalea y cefalea de tensión.

<sup>3</sup> El grupo de reacciones en el lugar de inyección incluye reacción en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección, hematoma en el lugar de inyección, cambio de color en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección e hinchazón en el lugar de inyección.

<sup>4</sup> El grupo de infecciones por herpes incluye herpes oral, dermatitis herpétiforme, herpes zóster y herpes simple.

<sup>5</sup> Los sujetos recibieron 400 mg de CIMZIA en las semanas 0, 2 y 4, seguidos por 200 mg cada dos semanas.

**Enzimas hepáticas elevadas**

Se informaron enzimas hepáticas elevadas con más frecuencia en los sujetos tratados con CIMZIA (4.3% en el grupo de 200 mg y 2.3% en el grupo de 400 mg) que en los sujetos tratados con placebo (2.5%). De los sujetos tratados con CIMZIA que tuvieron elevación de las enzimas hepáticas, dos sujetos discontinuaron su participación en el ensayo. En los estudios controlados de fase 3 de CIMZIA realizados en adultos con PsO con una duración del período controlado de 0 a 16 semanas, se produjeron elevaciones de la aspartato aminotransferasa (AST) y/o la alanina aminotransferasa (ALT)  $\geq 5$  del límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN) en el 0.9% en los grupos de CIMZIA 200 mg o CIMZIA 400 mg y ninguna vez en el grupo de placebo.

**Eventos adversos relacionados con la psoriasis**

En los estudios clínicos controlados en psoriasis, se observó un cambio de la psoriasis en placas a un subtipo de psoriasis diferente (incluida eritrodérmica, pustular y en gota) en  $< 1\%$  de los sujetos tratados con Cimzia.

**Reacciones adversas de interés especial entre las indicaciones**

**Infecciones**

La incidencia de infecciones en los estudios controlados en enfermedad de Crohn fue del 38% para los pacientes tratados con CIMZIA y del 30% para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de las vías respiratorias superiores (20% para CIMZIA, 13% para el placebo). La incidencia de infecciones graves en los estudios clínicos controlados fue del 3% por años-paciente para los pacientes tratados con CIMZIA y del 1% para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones graves observadas incluyeron infecciones bacterianas y virales, neumonía y pielonefritis.

La incidencia de casos nuevos de infecciones en los estudios clínicos controlados en artritis reumatoide fue de 0.91 por años-paciente para todos los pacientes tratados con CIMZIA y de 0.72 por años-paciente para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones por herpes, infecciones urinarias e infecciones de las vías respiratorias inferiores. En los estudios controlados de artritis reumatoide, hubo más casos nuevos de reacciones adversas de infecciones graves en los grupos de tratamiento de CIMZIA, en comparación con los grupos de placebo (0.06 por años-paciente para todas las dosis de CIMZIA frente a 0.02 por años-paciente para el placebo). Las tasas de infecciones graves en el grupo de dosis de 200 mg cada dos semanas fueron 0.06 por años-paciente y en el grupo de dosis de 400 mg cada 4 semanas fueron 0.04 por años-paciente. Las infecciones graves incluyeron tuberculosis, neumonía, celulitis y pielonefritis. En el grupo de placebo, no ocurrió ninguna infección grave en más de un sujeto. No hay evidencia de mayor riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

En los estudios clínicos controlados en psoriasis, las tasas de incidencia de infecciones fueron similares en los grupos de CIMZIA y de placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de las vías respiratorias superiores e infecciones virales (incluidas infecciones por herpes). Se produjeron eventos adversos graves de infección en los pacientes tratados con CIMZIA durante los períodos controlados con placebo de los estudios esenciales (neumonía, absceso abdominal e infección de hematoma) y del estudio de fase 2 (infección urinaria, gastroenteritis y tuberculosis diseminada).

**Tuberculosis e infecciones oportunistas**

En los estudios clínicos globales finalizados y en curso en todas las indicaciones, incluidos 5,118 pacientes tratados con CIMZIA, la tasa general de tuberculosis es de aproximadamente 0.61 por 100 años-paciente entre todas las indicaciones.

La mayoría de los casos ocurrieron en países con altas tasas endémicas de TB. Los informes incluyen casos de TB diseminada (miliar, linfática y peritoneal), así como TB pulmonar. La mediana del tiempo hasta la aparición de TB para todos los pacientes expuestos a CIMZIA entre todas las indicaciones fue de 345 días. En los estudios con CIMZIA en RA, hubo 36 casos de TB entre 2,367 pacientes expuestos, incluidos algunos casos mortales. También se han informado casos raros de infecciones oportunistas en estos ensayos clínicos. En los estudios de fase 2 y fase 3 con CIMZIA en psoriasis en placas, hubo 2 casos de TB entre 1112 pacientes expuestos [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

**Neoplasias malignas**

En los estudios clínicos de CIMZIA, la tasa de incidencia general de neoplasias malignas fue similar para los pacientes tratados con CIMZIA y los pacientes de control. En el caso de algunos bloqueadores del TNF, se han observado más casos de neoplasias malignas entre los pacientes que recibían bloqueadores del TNF en comparación con los pacientes de control [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

## Insuficiencia cardíaca

En los estudios controlados con placebo y abiertos, se han informado casos de aparición nueva o empeoramiento de insuficiencia cardíaca para los pacientes tratados con CIMZIA. La mayoría de estos casos fueron de leves a moderados y ocurrieron durante el primer año de exposición [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

## Reacciones de hipersensibilidad

Rara vez se han informado los siguientes síntomas que podrían ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad después de la administración de CIMZIA a pacientes: angioedema, dermatitis alérgica, mareos (posturales), disnea, sofocos, hipotensión, reacciones en el lugar de inyección, malestar general, pirexia, erupción, enfermedad del suero y síncope (vasovagal) [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

## Autoanticuerpos

En los estudios clínicos en enfermedad de Crohn, el 4 % de los pacientes tratados con CIMZIA y el 2 % de los pacientes tratados con placebo, que al inicio tenían valores negativos para anticuerpos antinucleares (antinuclear antibodies, ANA), presentaron valores positivos durante los estudios. Uno de los 1,564 pacientes con enfermedad de Crohn tratado con CIMZIA presentó síntomas de un síndrome pseudolúpico.

En los ensayos clínicos de bloqueadores del TNF, incluido CIMZIA, realizados en pacientes con RA, algunos pacientes presentaron ANA. Cuatro pacientes de 2,367 pacientes tratados con CIMZIA en los estudios clínicos de RA presentaron signos clínicos que sugerían un síndrome pseudolúpico. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con CIMZIA en la aparición de enfermedades autoinmunitarias [consulte Advertencias y precauciones (5.9)].

## 6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de la positividad del anticuerpo (incluido el anticuerpo neutralizante) en un análisis puede verse influida por varios factores, incluida la metodología del análisis, la manipulación de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra el certolizumab pegol en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede ser engañosa.

Se evaluó a los pacientes con enfermedad de Crohn en múltiples puntos cronológicos para detectar anticuerpos al certolizumab pegol durante los estudios CD1 y CD2. En los pacientes con continua exposición a CIMZIA, el porcentaje general de pacientes que tuvieron resultados positivos para anticuerpos a CIMZIA en al menos una ocasión fue del 8 %; aproximadamente el 6 % eran neutralizantes *in vitro*. No se observó ninguna correlación aparente entre la aparición de anticuerpos y los eventos adversos o la eficacia. Los pacientes tratados con inmunosupresores concomitantes tuvieron una tasa más baja de aparición de anticuerpos que los pacientes que no tomaban inmunosupresores al inicio (3 % y 11 %, respectivamente). Se informaron los siguientes eventos adversos en los pacientes con enfermedad de Crohn que tuvieron resultados positivos para anticuerpos (N = 100) en una incidencia de al menos 3 % más en comparación con los pacientes que tuvieron resultados negativos para anticuerpos (N = 1,242): dolor abdominal, artralgia, edema periférico, eritema nodoso, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, dolor en una extremidad e infección de las vías respiratorias superiores.

En dos estudios abiertos de la enfermedad de Crohn a largo plazo (hasta 7 años de exposición), en general, el 23 % (207/903) de los pacientes presentaron anticuerpos contra el certolizumab pegol en al menos una ocasión. De los 207 pacientes que tuvieron resultados positivos para anticuerpos, 152 (73 %) tuvieron una reducción persistente de la concentración plasmática del fármaco, lo cual representa el 17 % (152/903) de la población del estudio. Los datos de estos dos estudios no sugieren una asociación entre la aparición de anticuerpos y los eventos adversos.

El porcentaje general de pacientes con anticuerpos al certolizumab pegol detectables en al menos una ocasión fue del 7 % (105 de 1,509) en los ensayos controlados con placebo de artritis reumatoide. Aproximadamente un tercio (3 %, 39 de 1,509) de estos pacientes tenían anticuerpos con actividad neutralizante *in vitro*. Los pacientes tratados con inmunosupresores concomitantes (MTX) tuvieron una tasa más baja de aparición de anticuerpos que los pacientes que no tomaban inmunosupresores al inicio. Los pacientes tratados con terapia inmunosupresora (MTX) concomitante en RA, RA-II y RA-III tuvieron una tasa más baja de formación de anticuerpos neutralizantes en general que los pacientes tratados con monoterapia de CIMZIA en RA-II (2 % frente a 8 %). Tanto la dosis de carga de 400 mg cada dos semanas en las semanas 0, 2 y 4 como el uso concomitante de MTX se asociaron con menor inmunogenicidad.

La formación de anticuerpos se asoció con menor concentración plasmática del fármaco y menor eficacia. En los pacientes que recibieron la dosificación recomendada de CIMZIA de 200 mg cada dos semanas con MTX concomitante, la respuesta ACR20 fue menor entre los pacientes con resultados positivos para anticuerpos que entre los pacientes con resultados negativos para anticuerpos (estudio RA-I, 48 % frente a 60 %; estudio RA-II 35 % frente a 59 %, respectivamente). En el estudio RA-III, muy pocos pacientes presentaron anticuerpos como para permitir un análisis significativo de la respuesta ACR20 por estado de anticuerpos. En el estudio RA-IV (monoterapia), la respuesta ACR20 fue del 33 % frente al 56 %, estado positivo de anticuerpos frente a estado negativo de anticuerpos, respectivamente [consulte Farmacología clínica (12.3)]. No se observaron asociaciones entre la aparición de anticuerpos y la aparición de eventos adversos.

Aproximadamente el 8 % (22/265) y el 19 % (54/281) de los sujetos con psoriasis que recibieron CIMZIA 400 mg cada 2 semanas y CIMZIA 200 mg cada 2 semanas durante 48 semanas, respectivamente, presentaron anticuerpos al certolizumab pegol. De los sujetos que presentaron anticuerpos al certolizumab pegol, el 45 % (27/60) tenía anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes. La formación de anticuerpos se asoció con menor concentración plasmática del fármaco y menor eficacia.

Por primera vez en el estudio de la EspA-Ax-no-Rx, se utilizó un análisis de puente basado en electroquimioluminiscencia (ECL) más sensible y tolerante a las drogas, lo que produjo una mayor proporción de muestras con anticuerpos medibles contra el certolizumab pegol, y por lo tanto, una mayor incidencia de pacientes clasificados como con resultados positivos para anticuerpos. En el ensayo controlado con placebo en pacientes con espondilitis axial no radiográfica, después de hasta 52 semanas de tratamiento, la incidencia global de pacientes con resultados positivos para anticuerpos contra el certolizumab pegol fue del 97% (248/255 pacientes). De estos pacientes con resultados positivos para anticuerpos, los valores más altos se asociaron con una reducción de los niveles plasmáticos de certolizumab pegol.

Los datos anteriores reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de pruebas se consideraron positivos para anticuerpos contra el certolizumab pegol en un análisis de puente ELISA o basado en ECL, y dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del análisis.

## 6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de CIMZIA. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Trastorno vascular:** se ha identificado vasculitis sistémica durante el uso posterior a la aprobación de bloqueadores del TNF.

**Piel:** se han identificado casos de reacciones cutáneas graves, incluido síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, aparición nueva o empeoramiento de psoriasis (todos los subtipos, incluidos pustular y palmoplantar) y reacción cutánea liquenoide durante el uso posterior a la aprobación de bloqueadores del TNF.

**Trastornos del sistema inmunitario:** sarcoidosis

**Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluidos quistes y pólipos):** melanoma, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Uso con Anakinra, Abatacept, Rituximab y Natalizumab

Se observó un mayor riesgo de infecciones graves en estudios clínicos de otros agentes bloqueadores del TNF utilizados en combinación con anakinra o abatacept, sin beneficio agregado. No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con rituximab o natalizumab. Dada la naturaleza de los eventos adversos observados con estas combinaciones con terapias de bloqueadores del TNF, también pueden surgir toxicidades similares a partir del uso de CIMZIA en estas combinaciones. No hay suficiente información como para evaluar la seguridad y la eficacia de dicha terapia combinada. Por lo tanto, no se recomienda el uso de CIMZIA en combinación con anakinra, abatacept, rituximab o natalizumab [consulte Advertencias y precauciones (5.8)].

### 7.2 Vacunas de virus vivos

Evite el uso de vacunas de virus vivos (incluidos atenuados) de forma simultánea con CIMZIA [consulte Advertencias y precauciones (5.10)].

### 7.3 Análisis de laboratorio

Se ha detectado interferencia con ciertos análisis de coagulación en pacientes tratados con CIMZIA. El certolizumab pegol puede causar resultados elevados erróneos en análisis de tiempo parcial de tromboplastina activado (aPTT) en pacientes sin anomalías de coagulación. Se ha observado este efecto con el análisis de tiempo parcial de tromboplastina sensible a anticoagulante lúpico (partial thromboplastin time-lupus anticoagulant, PTT-LA) y los análisis automatizados de tiempo parcial de tromboplastina activado objetivo estándar (standard target activated partial thromboplastin time, STA-PTT) de Diagnostica Stago, y las pruebas de líquido HemosIL APTT-SP y de sílice liofilizado HemosIL de Instrumentation Laboratories. Otros análisis de aPTT también pueden verse afectados. No se ha observado interferencia con los análisis de tiempo de trombina (thrombin time, TT) y tiempo de protrombina (prothrombin time, PT). No hay evidencia de que la terapia de CIMZIA tenga un efecto en la coagulación *in vivo*.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los desenlaces de embarazos en mujeres expuestas a CIMZIA durante el embarazo. Para obtener más información, los proveedores de atención médica o los pacientes pueden comunicarse con:

los estudios del embarazo de MotherToBaby realizados por la Organización de Especialistas de Información Teratológica (Organization of Teratology Information Specialists, OTIS). Estudio de enfermedades autoinmunitarias de OTIS (OTIS Autoimmune Diseases Study) al 1-877-311-8972 o visitar <http://mothertobaby.org/pregnancy-studies/>

#### Resumen de riesgo

Los datos limitados del registro de embarazos en curso sobre el uso de CIMZIA en mujeres embarazadas no son suficientes como para informar un riesgo de defectos congénitos importantes u otros desenlaces adversos del embarazo. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de certolizumab pegol obtenidas de dos estudios del uso de CIMZIA durante el tercer trimestre de embarazo demostraron que la transferencia placentaria de certolizumab pegol era insignificante en la mayoría de los bebés al nacer y baja en otros bebés al nacer [consulte Datos]. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la artritis reumatoide activa o la enfermedad de Crohn. Se deben sopesar los riesgos teóricos de la administración de vacunas de virus vivos o virus vivos atenuados a bebés expuestos a CIMZIA *en el útero* frente a los beneficios de las vacunaciones [consulte Consideraciones clínicas]. No se observaron efectos adversos en el desarrollo en los estudios de reproducción animal durante los cuales se administró por vía intravenosa a ratas preñadas un fragmento Fab<sup>®</sup> pegilado de roedor contra el TNF $\alpha$  murino (cTN3 PF) similar al certolizumab pegol durante la organogénesis hasta 2.4 veces más que la dosis recomendada en seres humanos de 400 mg cada cuatro semanas.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la(s) población(es) indicada(s). Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE. UU., los riesgos de fondo estimados de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos son del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

Los datos publicados sugieren que el riesgo de desenlaces adversos del embarazo en mujeres con artritis reumatoide o enfermedad de Crohn se correlaciona con la actividad de la enfermedad materna, y que la enfermedad activa aumenta el riesgo de desenlaces adversos del embarazo, incluida pérdida fetal, parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), bajo peso al nacer (menos de 2500 g) y tamaño pequeño para la edad gestacional al nacer.

##### Reacciones adversas fetales/neonatales

Debido a su inhibición del TNF $\alpha$ , CIMZIA administrado durante el embarazo podría afectar las respuestas inmunitarias en el recién nacido y el bebé con exposición intrauterina. Se desconoce la importancia clínica de niveles inferiores al límite de cuantificación (below the limit of quantitation, BLQ) o bajos en los bebés con exposición intrauterina. Otros datos disponibles de un bebé expuesto sugieren que CIMZIA puede eliminarse a una velocidad más lenta en bebés que en adultos [consulte Datos]. Se desconoce la seguridad de la administración de vacunas de virus vivos o de virus vivos atenuados en bebés expuestos.

#### Datos

##### Datos en seres humanos

Se ha informado una cantidad limitada de embarazos en el registro en curso de exposición durante el embarazo. Debido a la baja cantidad de embarazos expuestos a CIMZIA con desenlaces conocidos (n = 54), no es posible hacer comparaciones significativas entre el grupo expuesto y los grupos de control para determinar una asociación con CIMZIA y defectos congénitos importantes o desenlaces adversos del embarazo.

Se llevó a cabo un estudio clínico multicéntrico en 16 mujeres tratadas con CIMZIA en una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas durante el tercer trimestre de embarazo para enfermedades reumatológicas o enfermedad de Crohn. La última dosis de CIMZIA se administró, en promedio, 11 días antes del parto (intervalo de 1 a 27 días). Se midieron las concentraciones plasmáticas de certolizumab pegol en muestras de madres y bebés mediante un análisis que puede medir las concentraciones de certolizumab pegol de 0.032 mcg/ml o más. Las concentraciones plasmáticas de certolizumab pegol medidas en las madres al momento del parto (intervalo: 4.96 a 49.4 mcg/ml) coincidieron con las concentraciones plasmáticas de las mujeres no embarazadas del estudio RA-I [consulte Estudios clínicos (14.2)]. Las concentraciones plasmáticas de certolizumab pegol no fueron medibles en 13 de 15 bebés al nacer. La concentración de certolizumab pegol en un bebé fue de 0.0422 mcg/ml al nacer (proporción plasmática bebé/madre de 0.09 %). En otro bebé, que nació por cesárea de emergencia, la concentración fue de 0.485 mcg/ml (proporción plasmática bebé/madre de 4.49 %). En la semana 4 y la semana 8, los 15 bebés tenían concentraciones no medibles. Entre los 16 bebés expuestos, se informó una reacción adversa grave en un recién nacido que recibió tratamiento antibiótico empírico por vía intravenosa debido a un aumento en el recuento de glóbulos blancos; los hemocultivos fueron negativos. Las concentraciones plasmáticas de certolizumab pegol para este bebé no fueron medibles al nacer, ni en la semana 4 o la semana 8.

En otro estudio clínico realizado en 10 mujeres embarazadas con enfermedad de Crohn tratadas con CIMZIA (400 mg cada 4 semanas para cada madre), se midieron las concentraciones de certolizumab pegol en la sangre materna, así como en la sangre del cordón y de los bebés el día del nacimiento con un análisis que puede medir las concentraciones de 0.41 mcg/ml o más. La última dosis de CIMZIA se administró, en promedio, 19 días antes del parto (intervalo de 5 a 42 días). Las concentraciones plasmáticas de certolizumab pegol oscilaron entre no medibles y 1.66 mcg/ml en la sangre del cordón y 1.58 mcg/ml en la sangre de los bebés; y oscilaron entre 1.87 y 59.57 mcg/ml en la sangre materna. Las concentraciones plasmáticas de certolizumab pegol fueron más bajas (en al menos un 75 %) en los bebés que en las madres, lo que sugiere una baja transferencia placentaria de certolizumab pegol. En un bebé, la concentración plasmática de certolizumab pegol disminuyó de 1.02 a 0.84 mcg/ml a lo largo de 4 semanas, lo que sugiere que el certolizumab pegol puede eliminarse a una velocidad más lenta en bebés que en adultos.

#### Datos de animales

Dado que el certolizumab pegol no posee reacción cruzada con el TNF $\alpha$  de ratón o rata, se realizaron estudios de reproducción en ratas usando un fragmento Fab<sup>®</sup> pegilado de roedor contra el TNF $\alpha$  murino (cTN3 PF) similar al certolizumab pegol. Se realizaron estudios de reproducción animal en ratas durante la organogénesis en dosis intravenosas de hasta 100 mg/kg (alrededor de 2.4 veces más que la dosis recomendada en seres humanos de 400 mg, en función de la superficie), que no revelaron evidencias de daño fetal causado por cTN3 PF.

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de riesgo

En un estudio clínico multicéntrico de 17 mujeres en período de lactancia tratadas con CIMZIA en dosis de 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas, se observaron concentraciones mínimas de certolizumab pegol en la leche materna. No se observaron reacciones adversas graves en ninguno de los 17 bebés del estudio. No hay datos

sobre los efectos en la producción de la leche. En un estudio aparte, no se detectaron concentraciones de certolizumab pegol en el plasma de 9 bebés lactantes a las 4 semanas después del parto (*consulte Datos*). Se deben considerar los beneficios de la lactancia en el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de CIMZIA para la madre, y cualquier efecto adverso potencial en el bebé lactante causado por CIMZIA o por la afección materna subyacente.

#### Datos

Se realizó un estudio clínico multicéntrico diseñado para evaluar la leche materna en 17 mujeres lactantes al menos 6 semanas después del parto que habían recibido al menos 3 dosis consecutivas de CIMZIA 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas por una enfermedad reumatológica o enfermedad de Crohn. No se estudiaron los efectos del certolizumab pegol en la producción de la leche. La concentración de certolizumab pegol en la leche materna no fue medible en 77 (56 %) de las 137 muestras obtenidas a lo largo de los períodos de dosis mediante un análisis que puede medir las concentraciones de certolizumab pegol de 0.032 mcg/ml o más. La mediana de las dosis infantiles diarias promedio estimadas fue de 0.0035 mg/kg/día (intervalo: 0 a 0.01 mg/kg/día). El porcentaje de la dosis materna (200 mg de CIMZIA administrados una vez cada 2 semanas) que llega al bebé osciló entre 0.56 % y 4.25 % en función de las muestras con concentraciones de certolizumab pegol medibles. No se observaron reacciones adversas graves en ninguno de los 17 bebés lactantes del estudio.

En un estudio aparte, se obtuvieron concentraciones plasmáticas de certolizumab pegol 4 semanas después del parto en 9 bebés lactantes cuyas madres habían estado tomando CIMZIA (independientemente de si eran solo amamantados o no). El certolizumab pegol fue no medible en el plasma de los bebés, es decir, era inferior a 0.032 mcg/ml.

#### 8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes pediátricos. Debido a su inhibición del TNF $\alpha$ , CIMZIA administrado durante el embarazo podría afectar las respuestas inmunitarias en el recién nacido y el bebé con exposición intrauterina (*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*).

#### 8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de CIMZIA no incluyeron cantidades suficientes de pacientes de 65 años y más como para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. Los análisis de farmacocinética poblacional de los pacientes inscritos en los estudios clínicos de CIMZIA concluyeron que no había diferencias aparentes en la concentración del fármaco independientemente de la edad. Dado que hay una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución cuando se trate a personas de edad avanzada con CIMZIA (*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*).

## 10 SOBREDOSIS

No se ha establecido la dosis máxima tolerada de certolizumab pegol. Se administraron dosis de hasta 800 mg por vía subcutánea y 20 mg/kg por vía intravenosa sin evidencia de toxicidades limitantes de la dosis. En los casos de sobredosis, se recomienda monitorear a los pacientes de cerca para detectar reacciones o efectos adversos, y establecer un tratamiento sintomático adecuado de inmediato.

## 11 DESCRIPCIÓN

El certolizumab pegol es un bloqueador del TNF. CIMZIA es un fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante, con especificidad para el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) humano, conjugado a polietilenglicol de aproximadamente 40kDa (PEG2MAL40K). El fragmento Fab' se fabrica en E. coli y posteriormente se purifica y conjuga a PEG2MAL40K para generar certolizumab pegol. El fragmento Fab' está compuesto por una cadena ligera con 214 aminoácidos y una cadena pesada con 229 aminoácidos. El peso molecular del certolizumab pegol es de aproximadamente 91 kiloDaltons.

CIMZIA (certolizumab pegol) inyectable se presenta como un polvo liofilizado blanco y estéril en un vial de dosis única para uso subcutáneo. Después de la reconstitución del polvo liofilizado con 1 ml de agua estéril para preparaciones inyectables, USP, la concentración final es de 200 mg/ml con un volumen administrable de 1 ml (200 mg) y un pH de aproximadamente 5.2. Cada vial de dosis única proporciona 200 mg de certolizumab pegol, ácido láctico (0.9 mg), polisorbato (0.1 mg) y sacarosa (100 mg).

CIMZIA (certolizumab pegol) inyección se presenta como una solución estéril de transparente a opalescente, de incolora a amarillo pálido, que puede contener partículas, en una jeringa precargada de dosis única para uso subcutáneo. Cada jeringa precargada proporciona 1 ml de solución que contiene 200 mg de certolizumab pegol, acetato de sodio (1.36 mg), cloruro de sodio (7.31 mg) y agua para preparaciones inyectables, USP.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

El certolizumab pegol se une al TNF $\alpha$  humano con un kD de 90pM. El TNF $\alpha$  es una citocina proinflamatoria clave con una función central en los procesos inflamatorios. El certolizumab pegol neutraliza de forma selectiva el TNF $\alpha$  (concentración inhibitoria [C<sub>50</sub>] de 4 ng/ml para la inhibición del TNF $\alpha$  humano en el análisis *in vitro* de citotoxicidad con células L929 de fibrosarcoma murino), pero no neutraliza la linfo toxina  $\alpha$ (TNF $\beta$ ). El certolizumab pegol posee mala reactividad cruzada con el TNF de roedores y conejos, por lo que se evaluó la eficacia *in vivo* usando modelos animales en los cuales el TNF $\alpha$  humano fue la molécula fisiológicamente activa.

El certolizumab pegol demostró neutralizar el TNF $\alpha$  humano soluble y asociado a la membrana de manera dependiente de la dosis. La incubación de monocitos con certolizumab pegol produjo una inhibición dependiente de la dosis en la producción de TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$  inducida por lipopolisacáridos (LPS) en monocitos humanos.

El certolizumab pegol no contiene una región de fragmento cristalizante (Fc), que normalmente se encuentra en un anticuerpo completo, por lo que no fija el complemento ni provoca citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos *in vitro*. El certolizumab pegol no induce apoptosis *in vitro* en monocitos o linfocitos obtenidos de sangre periférica humana ni induce la desgranulación de neutrófilos.

Se realizó un estudio de reactividad tisular *ex vivo* para evaluar la reactividad cruzada potencial del certolizumab pegol con criosecciones de tejidos humanos normales. El certolizumab pegol no mostró ninguna reactividad con un panel estándar designado de tejidos humanos normales.

### 12.2 Farmacodinámica

Las actividades biológicas atribuidas al TNF $\alpha$  incluyen la regulación por incremento de moléculas de adhesión celular y quimiocinas, la regulación por incremento de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (mayor histocompatibilidad complex, MHC) clase I y clase II, y la activación directa de leucocitos. El TNF $\alpha$  estimula la producción de mediadores inflamatorios posteriores, incluida la interleucina-1, las prostaglandinas, el factor activador de plaquetas y el óxido nítrico. Ha habido niveles elevados de TNF $\alpha$  implicados en la patología de la enfermedad de Crohn y de la artritis reumatoide. El certolizumab pegol se une al TNF $\alpha$ , inhibiendo su función como mediador clave de inflamación. El TNF $\alpha$  se expresa altamente en la pared intestinal en áreas comprometidas por la enfermedad de Crohn, y se ha demostrado que las concentraciones fecales de TNF $\alpha$  en los pacientes con enfermedad de Crohn reflejan la gravedad clínica de la enfermedad. Después del tratamiento con certolizumab pegol, los pacientes con enfermedad de Crohn demostraron una disminución en los niveles de proteína C reactiva (C-reactive protein, CRP). Se observa la presencia de niveles elevados de TNF $\alpha$  en el líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide que desempeñan una función importante en la destrucción articular, que es el signo distintivo de esta enfermedad.

### 12.3 Farmacocinética

#### Absorción

En total, 126 sujetos sanos recibieron dosis de hasta 800 mg de certolizumab pegol por vía subcutánea (SC) y de hasta 10 mg/kg por vía intravenosa (IV) en cuatro estudios de farmacocinética. Los datos de estos estudios demuestran que las dosis únicas de certolizumab pegol por vía intravenosa y subcutánea tienen concentraciones plasmáticas predecibles relacionadas con la dosis con una relación lineal entre la dosis administrada y la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>), y el área bajo la curva de concentración plasmática de certolizumab pegol en función del tiempo (area under the curve, AUC). Se produjo una C<sub>max</sub> media de aproximadamente 43 a 49 mcg/ml en la semana 5 durante el período de dosis de carga inicial usando el régimen de administración de dosis recomendado para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide (400 mg SC en las semanas 0, 2 y 4, seguidos por 200 mg cada dos semanas).

Las concentraciones plasmáticas de certolizumab pegol fueron ampliamente proporcionales a la dosis, y la farmacocinética observada en los pacientes con artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y psoriasis en placas coincidió con la observada en los sujetos sanos.

Después de la administración subcutánea, se lograron 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 % (oscila entre un 76 % y un 88 %) después de la administración subcutánea en comparación con la administración intravenosa.

#### Distribución

El volumen de distribución en equilibrio estacionario (V<sub>ss</sub>) se estimó entre 4.7 y 8 l en el análisis de la farmacocinética poblacional para los pacientes con enfermedad de Crohn, los pacientes con artritis reumatoide y los pacientes adultos con psoriasis en placas.

#### Metabolismo

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

#### Eliminación

La PEGilación, la unión covalente de polímeros de PEG a péptidos, retrasa el metabolismo y la eliminación de estas entidades de la circulación a través de diversos mecanismos, incluida la disminución de la depuración renal, la proteólisis y la inmunogenicidad. Por consiguiente, el certolizumab pegol es un fragmento Fab' de un anticuerpo conjugado con PEG para prolongar la semivida (t<sub>1/2</sub>) de eliminación plasmática terminal del Fab'. La semivida (t<sub>1/2</sub>) de la fase de eliminación terminal fue de aproximadamente 14 días para todas las dosis evaluadas. La depuración posterior a la administración IV a sujetos sanos osciló entre 9.21 ml/h y 14.38 ml/h. La depuración posterior a la administración SC se estimó en 17 ml/h en el análisis de farmacocinética (pharmacokinetics, PK) poblacional de enfermedad de Crohn con una variabilidad interindividual del 38 % (coeficiente de variación (CV)) y una variabilidad entre eventos del 16 %. De modo similar, la depuración posterior a la administración SC se estimó en 21.0 ml/h en el análisis de PK poblacional de RA con una variabilidad interindividual del 30.8 % (%CV) y una variabilidad entre eventos del 22.0 %. La depuración posterior a la administración subcutánea en pacientes con psoriasis en placas fue de 14 ml/h con una variabilidad interindividual del 22.2 % (CV). No se ha estudiado la vía de eliminación de certolizumab pegol en sujetos humanos. Los estudios en animales indican que la vía principal de eliminación del componente PEG es la excreción por vía urinaria.

#### Poblaciones específicas

Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional sobre los datos de los pacientes con artritis reumatoide y los pacientes con enfermedad de Crohn para evaluar el efecto de la edad, la raza, el sexo, el uso de metotrexato, los medicamentos concomitantes, la depuración de creatinina y la presencia de anticuerpos contra el certolizumab en la farmacocinética de certolizumab pegol. También se realizó un análisis de farmacocinética poblacional sobre los datos de los pacientes con psoriasis en placas para evaluar el efecto de la edad, el sexo, el peso corporal y la presencia de anticuerpos contra el certolizumab pegol. Solo el peso corporal y la presencia de anticuerpos contra el certolizumab afectaron significativamente la farmacocinética de certolizumab pegol. La exposición farmacocinética se relacionó inversamente con el peso corporal, pero el análisis farmacodinámico de exposición-respuesta mostró que no se esperaría ningún beneficio terapéutico adicional de un régimen de administración de dosis ajustado en función del peso. Cuando se evaluó usando el método ELISA anterior, la presencia de anticuerpos contra el certolizumab se asoció con un aumento de  $\geq 3$  a 4 veces en la depuración.

*Pacientes geriátricos:* la farmacocinética de certolizumab pegol no fue diferente en los pacientes de edad avanzada en comparación con los adultos jóvenes.

*Grupos raciales o étnicos:* un estudio clínico específico no mostró ninguna diferencia en la farmacocinética entre sujetos caucásicos y japoneses.

*Pacientes hombres y mujeres:* la farmacocinética de certolizumab pegol fue similar en hombres y mujeres.

*Pacientes con insuficiencia renal:* no se realizaron estudios clínicos específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de CIMZIA. Se prevé que la farmacocinética de la fracción de PEG (polietilenglicol) de certolizumab pegol dependerá de la función renal, pero no ha sido evaluado en casos de insuficiencia renal. No hay datos suficientes como para proporcionar una recomendación de dosis en casos de insuficiencia renal de moderada a grave.

#### Estudios de interacciones farmacológicas

La farmacocinética del metotrexato no se ve alterada por la administración concomitante con CIMZIA en pacientes con artritis reumatoide. No se estudió el efecto del metotrexato en la farmacocinética de CIMZIA. Sin embargo, los pacientes tratados con metotrexato tienen una incidencia más baja de anticuerpos contra CIMZIA. Por lo tanto, es más probable que los niveles plasmáticos terapéuticos se mantengan cuando se administra CIMZIA con metotrexato en pacientes con artritis reumatoide. No se realizaron estudios formales de interacciones farmacológicas con CIMZIA sobre la administración concomitante con corticosteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos o inmunosupresores.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

No se realizaron estudios en animales a largo plazo de CIMZIA para evaluar su potencial carcinogénico. El certolizumab pegol no fue genotóxico en la prueba de Ames, el análisis de aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica humana o el análisis en micronúcleos en médula ósea de ratón.

Dado que el certolizumab pegol no posee reactividad cruzada con el TNF $\alpha$  de ratón o rata, se realizaron estudios de reproducción en ratas usando un fragmento Fab' pegilado de roedor contra el TNF $\alpha$ (murino) (cTN3 PF) similar al certolizumab pegol. El cTN3 PF no tuvo efectos en la fertilidad y el desempeño reproductivo general de ratas macho y hembra en dosis intravenosas de hasta 100 mg/kg, administrados dos veces por semana.

## 14 ESTUDIOS

### 14.1 Enfermedad de Crohn

Se evaluó la eficacia y la seguridad de CIMZIA en dos estudios a doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo realizados en pacientes de 18 años y más con enfermedad de Crohn de moderada a grave, según lo definido por el índice de actividad en la enfermedad de Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) de 220 a 450 puntos, inclusive. Se administró CIMZIA por vía subcutánea en una dosis de 400 mg en ambos estudios. Se permitió la administración de medicamentos concomitantes estables para la enfermedad de Crohn.

#### Estudio CD1

El estudio CD1 fue un estudio aleatorizado y controlado con placebo realizado en 662 pacientes con enfermedad de Crohn activa. Se administró CIMZIA o placebo en las semanas 0, 2 y 4, y luego cada cuatro semanas hasta la semana 24. Se realizaron evaluaciones en las semanas 6 y 26. La respuesta clínica se definió como al menos una reducción de 100 puntos en el puntaje CDAI con respecto al inicio, y la remisión clínica se definió como un puntaje absoluto CDAI de 150 puntos o menos.

Los resultados del estudio CD1 se presentan en la Tabla 3. En la semana 6, la proporción de pacientes con respuesta clínica fue significativamente mayor desde el punto de vista estadístico para los pacientes tratados con CIMZIA en comparación con los controles. La diferencia en las tasas de remisión clínica no fue estadísticamente significativa en la semana 6. La diferencia en la proporción de pacientes que tuvieron respuesta clínica en las semanas 6 y 26 también fue estadísticamente significativa, lo que demuestra el mantenimiento de la respuesta clínica.

**Tabla 3: Estudio CD1: respuesta y remisión clínicas, población general del estudio**

Punto cronológico	% de respuesta o remisión (CI del 95 %)	
	Placebo (N = 328)	CIMZIA 400 mg (N = 331)
<b>Semana 6</b>		
Respuesta clínica <sup>#</sup>	<b>27%</b> (22 %, 32 %)	<b>35%</b> (30 %, 40 %)*
Remisión clínica <sup>#</sup>	<b>17%</b> (13 %, 22 %)	<b>22%</b> (17 %, 26 %)
<b>Semana 26</b>		
Respuesta clínica	<b>27%</b> (22 %, 31 %)	<b>37%</b> (32 %, 42 %)*
Remisión clínica	<b>18%</b> (14 %, 22 %)	<b>29%</b> (25 %, 34 %)*
<b>Semanas 6 y 26</b>		
Respuesta clínica	<b>16%</b> (12 %, 20 %)	<b>23%</b> (18 %, 28 %)*
Remisión clínica	<b>10%</b> (7 %, 13 %)	<b>14%</b> (11 %, 18 %)

\* Valor de p < 0.05 prueba de regresión logística

<sup>#</sup> La respuesta clínica se define como una disminución de al menos 100 puntos en el CDAI, y la remisión clínica se define como CDAI ≤ 150 puntos.

Estudio CD2

El estudio CD2 fue un estudio aleatorizado de retiro de tratamiento realizado en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Todos los pacientes que ingresaron en el estudio recibieron dosis iniciales con CIMZIA 400 mg en las semanas 0, 2 y 4, y luego fueron evaluados para observar la respuesta clínica en la semana 6 (según lo definido por al menos una reducción de 100 puntos en el puntaje CDAI). En la semana 6, un grupo de 428 pacientes con respuesta clínica fue aleatorizado para recibir CIMZIA 400 mg o placebo, cada cuatro semanas a partir de la semana 8, como terapia de mantenimiento, hasta la semana 24. Los pacientes sin respuesta en la semana 6 fueron retirados del estudio. La evaluación final se basó en el puntaje CDAI en la semana 26. Los pacientes que se retiraron o que recibieron terapia de rescate se consideraron sin respuesta clínica. Tres pacientes con respuesta aleatorizados no recibieron las inyecciones del estudio y fueron excluidos de los análisis por intención de tratar (intention to treat, ITT).

Los resultados de respuesta y remisión clínicas se muestran en la Tabla 4. En la semana 26, una proporción significativamente mayor desde el punto de vista estadístico de pacientes con respuesta en la semana 6 presentó respuesta clínica y remisión clínica en el grupo tratado con CIMZIA en comparación con el grupo tratado con placebo.

**Tabla 4: Estudio CD2: respuesta clínica y remisión clínica**

	% de respuesta o remisión (CI del 95 %)	
	CIMZIA 400 mg x3 + placebo (N = 210)	CIMZIA 400 mg (N = 215)
<b>Semana 26</b>		
Respuesta clínica <sup>#</sup>	<b>36%</b> (30 %, 43 %)	<b>63%</b> (56 %, 69 %)*
Remisión clínica <sup>#</sup>	<b>29%</b> (22 %, 35 %)	<b>48%</b> (41 %, 55 %)*

\* p < 0.05

<sup>#</sup> La respuesta clínica se define como una disminución de al menos 100 puntos en CDAI, y la remisión clínica se define como CDAI ≤ 150 puntos.

El uso de inmunosupresores o corticosteroides al inicio no tuvo ningún impacto en la respuesta clínica a CIMZIA.

#### 14.2 Artritis reumatoide

Se evaluó la eficacia y la seguridad de CIMZIA en cuatro estudios aleatorizados, controlados con placebo y a doble ciego (RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV) realizados en pacientes ≥ 18 años con artritis reumatoide activa de moderada a grave diagnosticados de acuerdo con los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (American College of Rheumatology, ACR). Los pacientes presentaban ≥ 9 articulaciones hinchadas y doloridas y tenían RA activa desde al menos 6 meses antes del inicio. CIMZIA se administró por vía subcutánea en combinación con MTX en dosis estables de al menos 10 mg por semana en los estudios RA-I, RA-II y RA-III. CIMZIA se administró como monoterapia en el estudio RA-IV.

El estudio RA-I y el estudio RA-II evaluaron a pacientes que habían recibido MTX durante al menos 6 meses antes del medicamento del estudio, pero tuvieron una respuesta incompleta a MTX solo. Los pacientes recibieron tratamiento con una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4 (en ambos grupos de tratamiento) o placebo, seguidos por 200 mg o 400 mg de CIMZIA o placebo cada dos semanas, en combinación con MTX durante 52 semanas en el estudio RA-I y durante 24 semanas en el estudio RA-II. Se evaluó a los pacientes para detectar signos y síntomas y daño estructural usando la respuesta ACR20 en la semana 24 (RA-I y RA-II) y el puntaje total de Sharp modificado (modified Total Sharp Score, mTSS) en la semana 52 (RA-I). En el estudio de seguimiento, de extensión y abierto se inscribieron 846 pacientes que recibieron 400 mg de CIMZIA cada dos semanas.

El estudio RA-III evaluó a 247 pacientes que tenían enfermedad activa, a pesar de recibir MTX, durante al menos 6 meses antes de inscribirse en el estudio. Los pacientes recibieron 400 mg de CIMZIA cada cuatro semanas durante 24 semanas sin una dosis de carga anterior. Se evaluó a los pacientes para detectar signos y síntomas de RA usando ACR20 en la semana 24.

El estudio RA-IV (monoterapia) evaluó a 220 pacientes que habían fracasado con el uso de al menos un DMARD antes de recibir CIMZIA. Los pacientes recibieron tratamiento con CIMZIA 400 mg o placebo cada 4 semanas durante 24 semanas. Se evaluó a los pacientes para detectar signos y síntomas de RA activa usando ACR20 en la semana 24.

#### Respuesta clínica

El porcentaje de pacientes tratados con CIMZIA que lograron respuestas ACR20, 50 y 70 en los estudios RA-I y RA-IV se muestra en la Tabla 5. Los pacientes tratados con CIMZIA tuvieron tasas de respuesta ACR20, 50 y 70 más altas a los 6 meses en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los resultados del estudio RA-II (619 pacientes) fueron similares a los resultados de RA-I en la semana 24. Los resultados de RA-III (247 pacientes) fueron similares a los observados en el estudio RA-IV. A lo largo del estudio de un año RA-I, el 13 % de los pacientes tratados con CIMZIA lograron una respuesta clínica importante, definida como el logro de una respuesta ACR70 en un período continuo de 6 meses, en comparación con el 1 % de los pacientes tratados con placebo.

**Tabla 5: Respuestas ACR en los estudios RA-I y RA-IV (porcentaje de pacientes)**

Respuesta	Combinación con metotrexato del estudio RA-I (24 y 52 semanas)			Monoterapia del estudio RA-IV (24 semanas)		
	Placebo + MTX (N = 199)	CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 mg + MTX c/2 semanas (N = 393)	CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 mg + MTX - Placebo + MTX (CI del 95 %) <sup>(a)</sup>	Placebo (N = 109)	CIMZIA <sup>(a)</sup> 400 mg c/4 semanas (N = 111)	CIMZIA <sup>(a)</sup> 400 mg - Placebo (CI del 95 %) <sup>(a)</sup>
<b>ACR20</b>						
Semana 24	14 %	59 %	45 % (38 %, 52 %)	9 %	46 %	36 % (25 %, 47 %)
Semana 52	13 %	53 %	40 % (33 %, 47 %)	N/A	N/A	
<b>ACR50</b>						
Semana 24	8 %	37 %	30 % (24 %, 36 %)	4 %	23 %	19 % (10 %, 28 %)
Semana 52	8 %	38 %	30 % (24 %, 37 %)	N/A	N/A	
<b>ACR70</b>						
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 <sup>(c)</sup>	1 %	13 %	12 % (8 %, 15 %)			

<sup>(a)</sup> CIMZIA administrado cada 2 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4.

<sup>(b)</sup> CIMZIA administrado cada 4 semanas no precedido por un régimen de dosis de carga.

<sup>(c)</sup> Una respuesta clínica importante se define como el logro de una respuesta ACR70 a lo largo de un período continuo de 6 meses.

<sup>(d)</sup> Intervalos de confianza del 95 % construidos usando la aproximación para muestras grandes a la distribución normal.

**Tabla 6: Componentes de la respuesta ACR en los estudios RA-I y RA-IV**

Parámetro <sup>*</sup>	Estudio RA-I				Estudio RA-IV			
	Placebo + MTX (n = 199)		CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 mg + MTX c/2 semanas (N = 393)		Placebo (N = 109)		CIMZIA <sup>(a)</sup> 400 mg c/4 semanas Monoterapia (N = 111)	
	Inicio	Semana 24	Inicio	Semana 24	Inicio	Semana 24	Inicio	Semana 24
Cantidad de articulaciones doloridas (0 a 68)	28	27	29	9	28 (12.5)	24 (15.4)	30 (13.7)	16 (15.8)
Cantidad de articulaciones hinchadas (0 a 66)	20	19	20	4	20 (9.3)	16 (12.5)	21 (10.1)	12 (11.2)
Evaluación global del médico <sup>(b)</sup>	66	56	65	25	4 (0.6)	3 (1.0)	4 (0.7)	3 (1.1)
Evaluación global del paciente <sup>(b)</sup>	67	60	64	32	3 (0.8)	3 (1.0)	3 (0.8)	3 (1.0)
Dolor <sup>(c)(d)</sup>	65	60	65	32	55 (20.8)	60 (26.7)	58 (21.9)	39 (29.6)
Índice de discapacidad (HAQ) <sup>(e)</sup>	1.75	1.63	1.75	1.00	1.55 (0.65)	1.62 (0.68)	1.43 (0.63)	1.04 (0.74)
CRP (mg/l)	16.0	14.0	16.0	4.0	11.3	13.5	11.6	6.4

<sup>(a)</sup> CIMZIA administrado cada 2 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4.

<sup>(b)</sup> CIMZIA administrado cada 4 semanas no precedido por un régimen de dosis de carga.

<sup>(c)</sup> Estudio RA-I; escala analógica visual: 0 = el mejor, 100 = el peor. Estudio RA-IV; escala de cinco puntos: 1 = el mejor, 5 = el peor.

<sup>(d)</sup> Evaluación del paciente sobre el dolor causado por la artritis. Escala analógica visual: 0 = el mejor, 100 = el peor.

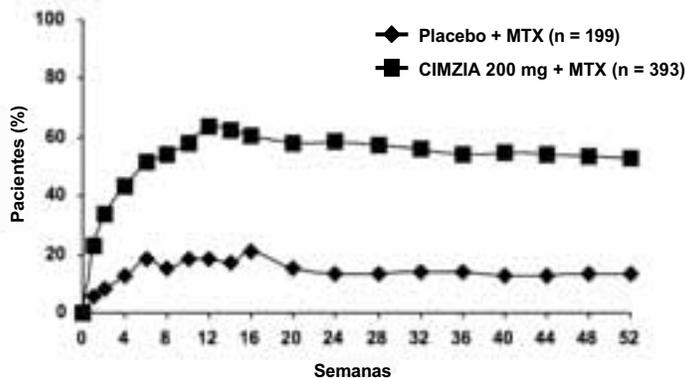
<sup>(e)</sup> Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud; 0 = el mejor, 3 = el peor; mide la capacidad del paciente para realizar lo siguiente: vestirse/acicalarse, levantarse, comer, caminar, alcanzar objetos, agarrar objetos, mantener la higiene y mantener la actividad diaria.

Todos los valores reflejan la imputación de la última observación.

\* Para el estudio RA-I, se presenta la mediana. Para el estudio RA-IV, se presenta la media (desviación estándar [standard deviation, SD]), excepto la CRP que presenta la media geométrica.

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

Figura 1 Estudio RA-I: respuesta ACR20 a lo largo de 52 semanas\*



\* Es posible que los mismos pacientes no hayan respondido en cada punto cronológico.

#### Respuesta radiográfica

En el estudio RA-I, se evaluó la inhibición de la progresión del daño estructural de forma radiográfica y se expresó como el cambio en el puntaje total de Sharp modificado (mTSS) y sus componentes, el puntaje de erosión (erosion score, ES) y el puntaje del estrechamiento del espacio articular (joint space narrowing, JSN), en la semana 52, con respecto al inicio. CIMZIA inhibió la progresión 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, el 52 % de los pacientes no experimentó progresión radiográfica (mTSS  $\leq 0.0$ ) en la semana 52 en comparación con el 69 % en el grupo de tratamiento de CIMZIA 200 mg cada dos semanas. El estudio RA-II mostró resultados similares en la semana 24.

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

	Placebo + MTX N = 199 Media (SD)	CIMZIA 200 mg + MTX N = 393 Media (SD)	CIMZIA 200 mg + MTX – Placebo + MTX Diferencia media
<b>mTSS</b>			
Inicio	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
<b>Puntaje de erosión</b>			
Inicio	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
<b>Puntaje de JSN</b>			
Inicio	25 (27)	24 (28)	—
Semana 24	0.7 (2.4)	0.2 (2.5)	-0.5
Semana 52	1.4 (5.0)	0.4 (4.2)	-1.0

Se ajustó un análisis de la covarianza (ANCOVA) al cambio clasificado con respecto al inicio para cada medida, con la región y el tratamiento como factores, y la clasificación inicial como covariable.

#### Respuesta de función física

En los estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV, los pacientes tratados con CIMZIA lograron mayores mejoras con respecto al inicio que los pacientes tratados con placebo en la función física, según lo evaluado por el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (Health Assessment Questionnaire–Disability Index, HAQ-DI) en la semana 24 (RA-II, RA-III y RA-IV) y en la semana 52 (RA-I).

#### 14.3 Artritis psoriásica

Se evaluó la eficacia y la seguridad de CIMZIA en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (PsA001) realizado en 409 pacientes de 18 años y más con artritis psoriásica activa a pesar de una terapia con DMARD. Los pacientes en este estudio presentaban  $\geq 3$  articulaciones hinchadas y doloridas y aparición de PsA en etapa adulta de al menos 6 meses de duración, según lo definido por los criterios de clasificación para la artritis psoriásica (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR), y un aumento de los reactantes de fase aguda. Los pacientes habían fracasado con uno o más DMARD. Se permitió el tratamiento previo con una terapia biológica anti-TNF, y el 20 % de los pacientes tenían exposición previa a agentes biológicos anti-TNF. Los pacientes que recibieron AINE concomitantes y DMARD convencionales fueron el 73 % y el 70 %, respectivamente.

Los pacientes recibieron una dosis de carga de CIMZIA 400 mg en las semanas 0, 2 y 4 (en ambos grupos de tratamiento) o placebo, seguida por CIMZIA 200 mg cada dos semanas o CIMZIA 400 mg cada 4 semanas o placebo cada dos semanas. Se evaluó a los pacientes para detectar signos y síntomas y daño estructural usando la respuesta ACR20 en la semana 12 y el puntaje total de Sharp modificado (mTSS) en la semana 24.

#### Respuesta clínica

El porcentaje de pacientes tratados con CIMZIA que lograron respuestas ACR20, 50 y 70 en el estudio PsA001 se muestra en la Tabla 8. Las tasas de respuesta ACR20 en las semanas 12 y 24 fueron más altas para cada grupo de dosis de CIMZIA en comparación con el placebo (intervalos de confianza del 95 % para CIMZIA 200 mg menos placebo en las semanas 12 y 24 de [23 %, 45 %] y [30 %, 51 %], respectivamente; e intervalos de confianza del 95 % para CIMZIA 400 mg menos placebo en las semanas 12 y 24 de [17 %, 39 %] y [22 %, 44 %], respectivamente). Los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR se muestran en la Tabla 9.

Se evaluó a los pacientes con entesitis al inicio para observar la mejora media en el índice de entesitis de Leeds (Leeds Entesitis Index, LEI). Los pacientes tratados con CIMZIA que recibían 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas mostraron una reducción en la entesitis de 1.8 y 1.7, respectivamente, en comparación con una reducción en los pacientes tratados con placebo de 0.9 en la semana 12. Se observaron resultados similares para este criterio de valoración en la semana 24. El tratamiento con CIMZIA produjo una mejora en las manifestaciones cutáneas en los pacientes con PsA.

Tabla 8: Respuestas ACR en el estudio PsA001 (porcentaje de pacientes)

Respuesta <sup>(a)</sup>	Placebo N = 136	CIMZIA <sup>(b)</sup> 200 mg c/2 sem. N = 138	CIMZIA <sup>(b)</sup> 400 mg c/4 sem. N = 135
	<b>ACR20</b>		
Semana 12	24 %	58 %	52 %
Semana 24	24 %	64 %	56 %
<b>ACR50</b>			
Semana 12	11 %	36 %	33 %
Semana 24	13 %	44 %	40 %
<b>ACR70</b>			
Semana 12	3 %	25 %	13 %
Semana 24	4 %	28 %	24 %

<sup>(a)</sup> CIMZIA administrado cada 2 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4.

<sup>(b)</sup> CIMZIA administrado cada 4 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4.

<sup>(c)</sup> Los resultados pertenecen al conjunto aleatorizado. Se utiliza la imputación del paciente sin respuesta (non-responder imputation, NRI) para los pacientes que evitaron la terapia o tienen datos faltantes.

Tabla 9: Componentes de la respuesta ACR en el estudio PsA001

Parámetro	Placebo <sup>(a)</sup> N = 136		CIMZIA <sup>(b)</sup> 200 mg c/2 sem. N = 138		CIMZIA <sup>(b)</sup> 400 mg c/4 sem. N = 135	
	Inicio	Semana 12	Inicio	Semana 12	Inicio	Semana 12
Cantidad de articulaciones doloridas (0 a 68) <sup>(c)</sup>	20	17	22	11	20	11
Cantidad de articulaciones hinchadas (0 a 66) <sup>(c)</sup>	10	9	11	4	11	5
Evaluación global del médico <sup>(d, e)</sup>	59	44	57	25	58	29
Evaluación global del paciente <sup>(d, e)</sup>	57	50	60	33	60	40
Dolor <sup>(d, e)</sup>	60	50	60	33	61	39
Índice de discapacidad (HAQ) <sup>(d, e)</sup>	1.30	1.15	1.33	0.87	1.29	0.90
CRP (mg/l)	18.56	14.75	15.36	5.67	13.71	6.34

<sup>(a)</sup> CIMZIA administrado cada 2 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4.

<sup>(b)</sup> CIMZIA administrado cada 4 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4.

<sup>(c)</sup> Los resultados pertenecen a todo el grupo de placebo.

<sup>(d)</sup> Se utiliza la imputación de la última observación para los datos faltantes, los retiros anticipados o la evasión del placebo.

<sup>(e)</sup> Evaluación global del paciente y del médico sobre la actividad de la enfermedad; escala analógica visual (visual analog scale, VAS) 0 = el mejor, 100 = el peor.

<sup>(f)</sup> Evaluación del paciente sobre el dolor causado por la artritis; VAS 0 = sin dolor y 100 = el dolor más intenso.

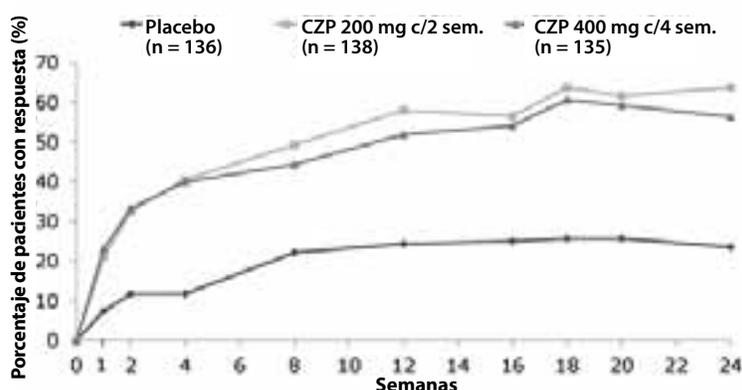
<sup>(g)</sup> HAQ-DI; escala de 4 puntos 0 = sin dificultad y 3 = incapaz de hacerlo.

Todos los valores presentados representan la media.

Los resultados pertenecen al conjunto aleatorizado (con imputación o caso observado).

El porcentaje de pacientes que lograron respuestas ACR20 por visita para PsA001 se muestra en la Figura 2.

Figura 2: Respuesta ACR20 en el estudio PsA001 a lo largo de 24 semanas\*



Conjunto aleatorizado. Se utiliza la imputación del paciente sin respuesta para los pacientes con datos faltantes o que evitaron la terapia.

\*Es posible que los mismos pacientes no hayan respondido en cada punto cronológico.

#### Respuesta radiográfica

En el estudio PsA001, se evaluó la inhibición de la progresión del daño estructural de forma radiográfica y se expresó como el cambio en el puntaje total de Sharp modificado (mTSS) y sus componentes, el puntaje de erosión (ES) y el puntaje del estrechamiento del espacio articular (JSN), en la semana 24, con respecto al inicio. Se modificó el puntaje mTSS para la artritis psoriásica mediante la adición de las articulaciones interfalángicas distales (distal interphalangeal, DIP) de las manos.

Los pacientes tratados con CIMZIA 200 mg cada dos semanas demostraron una mayor reducción en la progresión radiográfica en comparación con los pacientes tratados con placebo en la semana 24, según lo medido por el cambio con respecto al inicio en el puntaje total de mTSS (el puntaje medio estimado fue 0.18 en el grupo de placebo en comparación con -0.02 en el grupo de CIMZIA 200 mg; el CI del 95 % para la diferencia fue [-0.38, -0.04]). Los pacientes tratados con CIMZIA 400 mg cada cuatro semanas no demostraron mayor inhibición de progresión radiográfica en comparación con los pacientes tratados con placebo en la semana 24.

#### Respuesta de función física

En el estudio P5A001, los pacientes tratados con CIMZIA mostraron una mejora en la función física, según lo evaluado por el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI) en la semana 24 en comparación con el placebo (el cambio medio estimado con respecto al inicio fue 0.19 en el grupo de placebo en comparación con 0.54 en el grupo de CIMZIA 200 mg; el CI del 95 % para la diferencia fue [-0.47, -0.22]) y 0.46 en el grupo de CIMZIA 400 mg; el CI del 95 % para la diferencia fue [-0.39, -0.14]).

#### 14.4 Espondilitis anquilosante

Se evaluó la eficacia y la seguridad de CIMZIA en un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (AS-1) realizado en 325 pacientes  $\geq 18$  años con aparición de espondiloartritis axial activa en etapa adulta durante al menos 3 meses. La mayoría de los pacientes del estudio tenía AS activa.

Los pacientes tenían enfermedad activa, según lo definido por el índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)  $\geq 4$ , y dolor espinal  $\geq 4$  en una escala de clasificación numérica (numerical rating scale, NRS) de 0 a 10. Los pacientes debían haber tenido intolerancia o una respuesta inadecuada al menos a un AINE. Los pacientes recibieron tratamiento con una dosis de carga de CIMZIA 400 mg en las semanas 0, 2 y 4 (en ambos grupos de tratamiento) o placebo, seguida por 200 mg de CIMZIA cada 2 semanas o 400 mg de CIMZIA cada 4 semanas o placebo. El 91 % de los pacientes con AS recibieron AINE concomitantes. La variable de eficacia principal fue la proporción de pacientes que lograban una respuesta ASAS20 en la semana 12.

#### Respuesta clínica

En el estudio AS-1, en la semana 12, una mayor proporción de pacientes con AS tratados con CIMZIA 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas lograron una respuesta ASAS20 en comparación con los pacientes con AS tratados con placebo (Tabla 10). Las respuestas fueron similares en los pacientes que recibieron CIMZIA 200 mg cada 2 semanas y CIMZIA 400 mg cada 4 semanas. Los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ASAS y otras medidas de actividad de la enfermedad se muestran en la Tabla 11.

**Tabla 10: Respuestas ASAS en pacientes con AS en las semanas 12 y 24 en el estudio AS-1**

Parámetros	Placebo N = 57	CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 mg cada 2 semanas N = 65	CIMZIA <sup>(b)</sup> 400 mg cada 4 semanas N = 56
<b>ASAS20</b>			
Semana 12	37 %	57 %	64 %
Semana 24	33 %	68 %	70 %
<b>ASAS40</b>			
Semana 12	19 %	40 %	50 %
Semana 24	16 %	48 %	59 %

<sup>(a)</sup> CIMZIA administrado cada 2 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4.

<sup>(b)</sup> CIMZIA administrado cada 4 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4.

Todos los porcentajes reflejan la proporción de pacientes que respondieron en el conjunto de análisis completo.

**Tabla 11: Componentes de los criterios de respuesta ASAS y otras medidas de actividad de la enfermedad en pacientes con AS al inicio y en la semana 12 en el estudio AS-1**

	Placebo N = 57		CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 mg cada 2 semanas N = 65		CIMZIA <sup>(b)</sup> 400 mg cada 4 semanas N = 56	
	Inicio	Semana 12	Inicio	Semana 12	Inicio	Semana 12
Criterios de respuesta ASAS20						
- Evaluación global del paciente (0 a 10)	6.9	5.6	7.3	4.2	6.8	3.8
- Dolor espinal total (0 a 10)	7.3	5.8	7.0	4.3	6.9	4.0
- BASFI (0 a 10) <sup>(c)</sup>	6.0	5.2	5.6	3.8	5.7	3.8
- Inflamación (0 a 10)	6.7	5.5	6.7	3.8	6.4	3.4
BASDAI (0 a 10) <sup>(d)</sup>	6.4	5.4	6.5	4.0	6.2	3.7
BASMI <sup>(e)</sup>	4.8	4.4	4.2	3.6	4.3	3.9

<sup>(a)</sup> CIMZIA administrado cada 2 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4.

<sup>(b)</sup> CIMZIA administrado cada 4 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4.

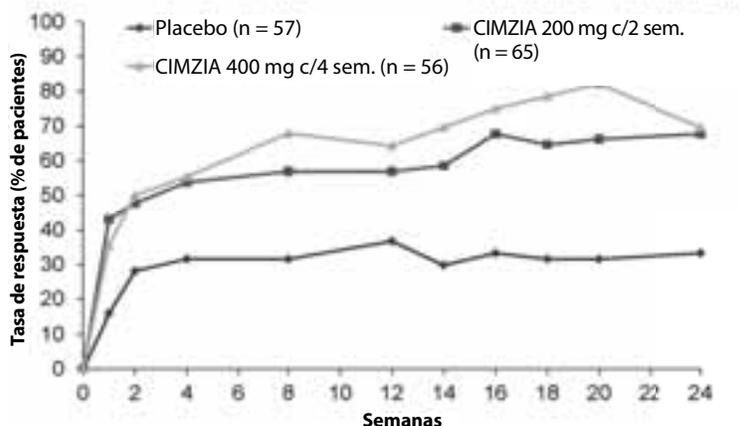
<sup>(c)</sup> BASFI es el índice funcional de la espondilitis anquilosante de Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).

<sup>(d)</sup> BASDAI es el índice de la actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).

<sup>(e)</sup> BASMI es el índice metrológico de la espondilitis anquilosante de Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Todos los valores presentados representan la media en el conjunto de análisis completo.

El porcentaje de pacientes con AS que lograron respuestas ASAS20 por visita para el estudio AS001 se muestra en la Figura 3. Entre los pacientes que recibieron CIMZIA, se observaron respuestas clínicas en algunos pacientes con AS en el plazo de una o dos semanas después de iniciar la terapia.

**Figura 3: Estudio AS-1: respuesta ASAS20 a lo largo de 24 semanas en pacientes con AS\***



\*Es posible que los mismos pacientes no hayan respondido en cada punto cronológico.

#### 14.5 Espondiloartritis axial no radiográfica

Se evaluó la eficacia y la seguridad de CIMZIA en un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (EspA-Ax-no-Rx-1) (NCT0255212) en 317 sujetos  $\geq 18$  años con aparición de espondiloartritis axial activa en etapa adulta durante al menos 12 meses. Los pacientes debían haber tenido signos objetivos de inflamación indicados por niveles de proteína C reactiva (CRP) mayores que el límite superior de lo normal y/o sacroileitis en la resonancia magnética (IRM), indicativa de enfermedad inflamatoria (PCR positiva (> LSN) y/o IRM positiva), pero sin evidencia radiográfica definitiva de daño estructural en las articulaciones sacroilíacas.

Los pacientes tenían una enfermedad activa, según lo definido por el Índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)  $\geq 4$ , y dolor espinal  $\geq 4$  en una escala de calificación numérica (numerical rating scale, NRS) de 0 a 10. Los pacientes debían haber tenido intolerancia o una respuesta inadecuada a al menos dos AINE. Los pacientes recibieron tratamiento con una dosis de carga de CIMZIA 400 mg en las semanas 0, 2 y 4 o placebo, seguida de 200 mg de CIMZIA cada 2 semanas o placebo. Se permitió la utilización y el ajuste de la dosis de los medicamentos concomitantes (incluidos AINE, DMARD, corticosteroides, opioides) en cualquier momento. Se permitió la transición de los pacientes al uso de CIMZIA en estudio abierto en cualquier momento a discreción del investigador. Sin embargo, ningún paciente hizo la transición antes de la Semana 12. El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta de mejora importante del índice de actividad de la espondilitis anquilosante (ASDAS-MI) en la Semana 52. El ASDAS es un sistema compuesto de puntuación ponderada que evalúa la actividad de la enfermedad, incluidos los resultados informados por el paciente y los niveles de PCR. Una respuesta de mejora importante (MI) del ASDAS se indica mediante un cambio respecto del valor de inicio de  $\geq 2.0$  en el ASDAS y/o al llegar al valor ASDAS más bajo posible.

#### Respuesta clínica

En el estudio EspA-Ax-no-Rx-1, en la Semana 52, una mayor proporción de pacientes con EspA-Ax-no-Rx tratados con CIMZIA tuvo una respuesta ASDAS-MI en comparación con los pacientes tratados con placebo. En las Semanas 12 y 52, las respuestas ASAS40 fueron mayores para los pacientes tratados con CIMZIA en comparación con los pacientes tratados con placebo (Tabla 12). Los componentes de los criterios de respuesta ASDAS-MI y ASAS se muestran en la Tabla 13.

**Tabla 12: Respuestas clínicas en pacientes con EspA-Ax-no-Rx en las Semanas 12 y 52 en el estudio EspA-Ax-no-Rx-1**

Parámetros	Placebo N = 158	CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 mg cada 2 semanas N = 159	CIMZIA 200 mg frente a Placebo Proporción de posibilidades (IC del 95 %)
<b>ASDAS-MI</b>			
Semana 52	7 %	47 %	15.2 (7.3, 31.6)
<b>ASAS-40</b>			
Semana 12	11 %	48 %	7.4 (4.1, 13.4)
Semana 52	16 %	57 %	7.4 (4.3, 12.6)

<sup>(a)</sup> CIMZIA administrado cada 2 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4.

Todos los porcentajes reflejan la proporción de pacientes con respuesta y que permanecieron en el estudio y en tratamiento aleatorizado en el conjunto de análisis completo. Los pacientes que iniciaron el estudio abierto de CIMZIA o suspendieron el tratamiento aleatorizado y permanecieron en el estudio, o con datos faltantes para la visita de la Semana 52 se imputaron como pacientes sin respuesta.

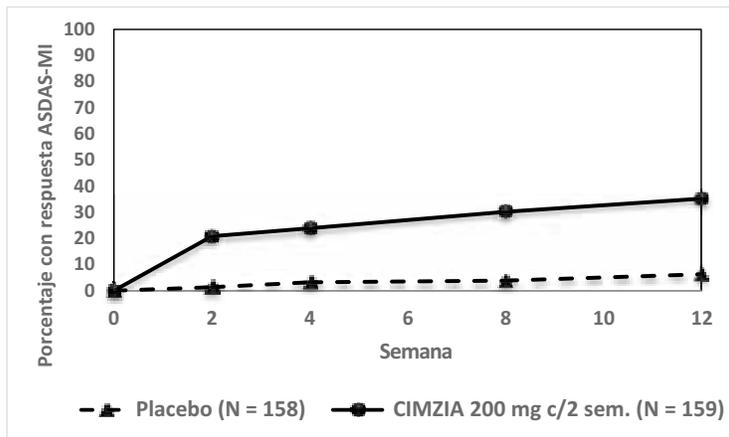
**Tabla 13: Componentes de criterios de respuestas ASDAS-MI y ASAS y otras medidas de actividad de la enfermedad en pacientes con EspA-Ax-no-Rx al inicio y en la Semana 12 del estudio EspA-Ax-no-Rx-1**

	Placebo N = 158		CIMZIA <sup>(a)</sup> 200 mg cada 2 semanas N = 159	
	Inicio (SD)	Semana 12 (SD)	Inicio (SD)	Semana 12 (SD)
Dolor espinal total (0 a 10)	6.9 (1.8)	6.0 (2.3)	7.0 (1.9)	3.9 (2.6)
Evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad (0 a 10)	6.7 (2.0)	5.9 (2.4)	6.8 (1.9)	3.8 (2.6)
Proteína C Reactiva (mg/L)	15.8 (17.7)	13.2 (17.2)	15.8 (17.8)	6.7 (15.1)
BASDAI (0 a 10)(b)	6.8 (1.3)	5.7 (2.1)	6.9 (1.4)	3.9 (2.2)
- Dolor de espalda	7.4 (1.3)	6.2 (2.1)	7.4 (1.4)	4.1 (2.5)
- Dolor periférico e hinchazón (0-10)	6.2 (2.2)	5.3 (2.5)	6.3 (2.3)	3.7 (2.4)
- Inflamación(c)	6.7 (1.8)	5.5 (2.4)	6.9 (1.8)	3.6 (2.4)
BASFI (0 a 10)(d)	5.4 (2.2)	4.9 (2.4)	5.4 (2.1)	3.2 (2.3)
BASMI(e)	2.8 (1.4)	2.7 (1.4)	3.0 (1.3)	2.6 (1.4)

- <sup>(a)</sup> CIMZIA administrado cada 2 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4.  
<sup>(b)</sup> BASDAI es el índice de la actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).  
<sup>(c)</sup> El promedio de las preguntas 5 y 6 del BASDAI sobre la intensidad y la duración de la rigidez matinal.  
<sup>(d)</sup> BASFI es el índice funcional de la espondilitis anquilosante de Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).  
<sup>(e)</sup> BASMI es el índice metroológico de la espondilitis anquilosante de Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).  
 La media y desviación estándar en paréntesis se presentaron según el conjunto de análisis completo.

El porcentaje de pacientes con EspA-Ax-no-Rx que lograron una respuesta ASDAS-MI por visita para el estudio EspA-Ax-no-Rx-1 se muestra en la Figura 4.

**Figura 4: Estudio EspA-Ax-no-Rx-1: respuesta ASDAS-MI en 12 semanas \***



\*Es posible que los mismos pacientes no hayan respondido en cada punto cronológico.

En el estudio AS-1, en la Semana 12, los pacientes con EspA-Ax-no-Rx tratados con CIMZIA 200 mg cada 2 semanas y CIMZIA 400 mg cada 4 semanas tuvieron una respuesta ASAS 20 del 42% y 47%, respectivamente, en comparación con el 20% de los pacientes tratados con placebo. La respuesta ASAS 40 en pacientes tratados con CIMZIA 200 mg cada 2 semanas y 400 mg cada 4 semanas fue del 30% y 37%, respectivamente, en comparación con el 11% de los pacientes tratados con placebo en la Semana 12 (ver Sección 14.4).

#### Otros resultados de salud

En el estudio EspA-Ax-no-Rx-1, en la Semana 12, los pacientes tratados con CIMZIA lograron una mejoría significativamente mayor respecto del inicio en la puntuación del Cuestionario de calidad de vida de la espondilitis anquilosante (ASQoL) en comparación con los pacientes tratados con placebo.

#### 14.6 Psoriasis en placas

En tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego (estudio PS-1 [NCT02326298], estudio PS-2 [NCT02326272] y estudio PS-3 [NCT02346240]) se inscribieron sujetos de 18 años o más con psoriasis en placas de moderada a grave que eran elegibles para recibir terapia sistémica o fototerapia. Los sujetos tenían una evaluación global del médico (Physician Global Assessment, PGA) de  $\geq 3$  ("moderada") en una escala de 5 categorías de gravedad general de la enfermedad, un puntaje de  $\geq 12$  en el índice de área afectada y gravedad de la psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) y compromiso de superficie corporal (body surface area, BSA) de  $\geq 10$  %.

En los estudios PS-1 (234 sujetos) y PS-2 (227 sujetos) los sujetos fueron aleatorizados para recibir placebo, CIMZIA 200 mg cada dos semanas (después de una dosis de carga de CIMZIA 400 mg en las semanas 0, 2 y 4), o CIMZIA

400 mg cada dos semanas. Los estudios PS-1 y PS-2 evaluaron los criterios de valoración coprimarios de la proporción de pacientes que lograron un PASI 75 y una PGA "blanqueada" o "casi blanqueada" con al menos una mejora de 2 puntos en la semana 16. Otros resultados evaluados fueron PASI 90 en la semana 16 y mantenimiento de la eficacia en la semana 48.

En el estudio PS-3 se aleatorizaron 559 sujetos para recibir placebo, CIMZIA 200 mg cada dos semanas (después de una dosis de carga de CIMZIA 400 mg en las semanas 0, 2 y 4), CIMZIA 400 mg cada dos semanas hasta la semana 16, o un comparador biológico (hasta la semana 12). El estudio PS-3 evaluó la proporción de pacientes que lograron un PASI 75 en la semana 12 como criterio de valoración principal. Otros resultados evaluados fueron la PGA "blanqueada" o "casi blanqueada" en la semana 16, el PASI 75 en la semana 16, el PASI 90 en la semana 16, y el mantenimiento de la eficacia en la semana 48.

De los 850 sujetos aleatorizados para recibir placebo o CIMZIA en estos estudios controlados con placebo, el 29 % de los pacientes no habían recibido terapia sistémica previa para el tratamiento de la psoriasis, el 47 % había recibido fototerapia o quimioterapia previa, y el 30 % había recibido terapia biológica previa para el tratamiento de la psoriasis. De los 850 sujetos, el 14 % había recibido al menos un agente para el TNF alfa y el 16 % había recibido un agente anti-IL. El dieciocho por ciento de los sujetos informaron antecedentes de artritis psoriásica al inicio.

Entre todos los estudios y los grupos de tratamiento, el puntaje medio del PASI al inicio fue de 20 y osciló entre 12 y 69. El puntaje de la PGA inicial osciló entre moderado (70 %) y grave (30 %). La BSA media inicial fue del 25 % y osciló entre el 10 % y el 96 %. Los sujetos eran principalmente hombres (64 %) y blancos (94 %), con una edad media de 46 años.

#### Respuesta clínica

La Tabla 15 presenta los resultados de eficacia de PS-1, PS-2 y PS-3 en la semana 16.

**Tabla 15: Resultados de eficacia en la semana 16 en adultos con psoriasis en placas en PS-1, PS-2 y PS-3 [MI<sup>(a)</sup>]**

	Estudio PS-1			Estudio PS-2			Estudio PS-3 <sup>(e)</sup>		
	Placebo (N = 51)	CIMZIA 200mg c/2 sem. (N = 95)	CIMZIA 400mg c/2 sem. (N = 88)	Placebo (N = 49)	CIMZIA 200mg c/2 sem. (N = 91)	CIMZIA 400mg c/2 sem. (N = 87)	Placebo (N = 57)	CIMZIA 200mg c/2 sem. (N = 165)	CIMZIA 400mg c/2 sem. (N = 167)
PGA de 0 o 1 <sup>(b, d)</sup>	4 %	45 %	55 %	3 %	61 %	65 %	4 %	52 %	62 %
PASI 75 <sup>(b)</sup>	7 %	65 %	75 %	13 %	81 %	82 %	4 %	69 %	75 %
PASI 90	0 %	36 %	44 %	5 %	50 %	52 %	0 %	40 %	49 %

<sup>(a)</sup> Los datos faltantes se imputaron utilizando la imputación múltiple en función del método de cadena de Markov Monte Carlo (Markov chain Monte Carlo, MCMC).

<sup>(b)</sup> Criterios de valoración de eficacia coprimarios en la semana 16 en PS-1 y PS-2.

<sup>(c)</sup> Los sujetos recibieron 400 mg de CIMZIA en las semanas 0, 2 y 4, seguidos por 200 mg cada dos semanas.

<sup>(d)</sup> Puntaje de PGA de 0 (blanqueada) o 1 (casi blanqueada).

<sup>(e)</sup> El criterio de valoración principal en PS-3 fue PASI 75 en la semana 12.

El examen de la edad, el sexo, el uso anterior de agentes biológicos y el uso anterior de terapias sistémicas no identificó diferencias en la respuesta a CIMZIA entre estos subgrupos.

En función de un análisis de subgrupos realizado a posteriori en sujetos con psoriasis de moderada a grave, estratificados según  $\leq 90$  kg o  $>90$  kg, los sujetos con un peso corporal más bajo y gravedad de la enfermedad más baja pueden lograr una respuesta aceptable con CIMZIA 200 mg.

#### Mantenimiento de la respuesta

En PS-1 y PS-2, entre los sujetos que tuvieron una respuesta PASI 75 en la semana 16 y que recibieron CIMZIA 400 mg cada dos semanas, las tasas de respuesta PASI 75 en la semana 48 fueron del 94 % y 81 %, respectivamente. En los sujetos que tuvieron una respuesta PASI 75 en la semana 16 y que recibieron CIMZIA 200 mg cada dos semanas, las tasas de respuesta PASI 75 en la semana 48 fueron del 81 % y 74 %, respectivamente.

En PS-1 y PS-2, entre los sujetos que tuvieron una respuesta de PGA blanqueada o casi blanqueada en la semana 16 y que recibieron CIMZIA 400 mg cada dos semanas, las tasas de respuesta de PGA en la semana 48 fueron del 79 % y 73 %, respectivamente. En los sujetos que tuvieron una respuesta de PGA blanqueada o casi blanqueada en la semana 16 y que recibieron CIMZIA 200 mg cada dos semanas, las tasas de respuesta de PGA en la semana 48 fueron del 79 % y 76 %, respectivamente.

En el estudio PS-3, los sujetos que lograron una respuesta PASI 75 en la semana 16 fueron aleatorizados nuevamente para continuar con el tratamiento de CIMZIA o ser retirados de la terapia (es decir, recibir placebo). En la semana 48, el 98 % de los sujetos que continuaron con CIMZIA 400 mg cada dos semanas tuvieron una respuesta PASI 75 en comparación con el 36 % de los sujetos que volvieron a ser aleatorizados para recibir placebo. Entre los pacientes con una respuesta PASI 75 en la semana 16 que recibieron CIMZIA 200 mg cada dos semanas y que fueron aleatorizados nuevamente para recibir CIMZIA 200 mg cada dos semanas o placebo, también hubo un porcentaje más alto de pacientes con una respuesta PASI 75 en la semana 48 del grupo de CIMZIA en comparación con el placebo (80 % y 46 %, respectivamente).

## 15 REFERENCIAS

- Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F: Development of a Crohn's Disease Activity Index, National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70(3): 439-444

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

#### Almacenamiento y estabilidad

Refrigerar la caja entre 2 y 8 °C (entre 36 y 46 °F). No congelar. No separar el contenido de la caja antes de su uso. No usar después de la fecha de vencimiento, que figura en la etiqueta y la caja del fármaco. Proteger la solución de la luz.

Los viales de CIMZIA sin abrir también pueden almacenarse a temperatura ambiente hasta un máximo de 25 °C (77 °F) durante 6 meses, pero sin superar la fecha de vencimiento original. Si se almacena a temperatura ambiente, no colocar en el refrigerador y escribir la nueva fecha de vencimiento en la caja en el espacio

proporcionado.

**Polvo liofilizado para reconstitución:**

NDC 50474-700-62

CIMZIA (certolizumab pegol) inyectable se presenta como un polvo liofilizado blanco y estéril en un vial de dosis única para uso subcutáneo.

**Contenido del paquete**

Cant.	Artículo
2	Viales de vidrio tipo I con tapón de caucho y sellos, cada uno con 200 mg de CIMZIA liofilizado para reconstitución.
2	viales de vidrio tipo I de 2 ml que contienen 1 ml de agua estéril para preparaciones inyectables
2	jeringas de plástico de 3 ml
4	agujas calibre 20 (1 pulgada)
2	agujas calibre 23 (1 pulgada)
8	Jeringa precargada

**Jeringa precargada**

NDC 50474-710-79

CIMZIA (certolizumab pegol) inyección se presenta como una solución estéril de transparente a opalescente, de incolora a amarillo pálido, en una jeringa precargada de dosis única para uso subcutáneo.

2 toallitas con alcohol y 2 jeringas de vidrio precargadas de una sola dosis con una aguja de pared fina calibre 25 ½ fija, cada una con 200 mg (1 ml) de CIMZIA. El capuchón de la aguja dentro de la tapa extraíble de la jeringa precargada de CIMZIA contiene un derivado de látex de caucho natural que puede provocar reacciones alérgicas; las personas sensibles/alérgicas al látex deben manipularlo con precaución [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

**Kit inicial de jeringas precargadas**

NDC 50474-710-81

6 toallitas con alcohol y 6 jeringas de vidrio precargadas de dosis única con una aguja de pared fina calibre 25 ½ fija. El kit inicial contiene 3 juegos de 2 jeringas precargadas para proporcionar un suministro de fármaco suficiente para las 3 dosis de inducción iniciales al comienzo del tratamiento. Cada jeringa precargada contiene 200 mg (1 ml) de CIMZIA.

Cuando sea necesario, las jeringas precargadas de CIMZIA podrán almacenarse a temperatura ambiente hasta un máximo de 77 °F (25 °C) en la caja original para protegerlas de la luz por un solo período de hasta 7 días. Una vez que la jeringa precargada de CIMZIA se ha almacenado a temperatura ambiente, no se debe volver a colocar en el refrigerador. Anote la fecha en que la retira del refrigerador en el espacio proporcionado en la caja y deséchela si no la usa dentro de un período de 7 días.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Consultar la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso)

**Riesgo de infecciones graves**

Informe a los pacientes que CIMZIA puede reducir la capacidad del sistema inmunitario para combatir las infecciones. Informe a los pacientes la importancia de contactarse con su médico si presentan algún síntoma de infección, incluidas infecciones por tuberculosis y reactivación del virus de la hepatitis B.

Debido a que se debe tener precaución al prescribir CIMZIA a pacientes con infecciones activas clínicamente importantes, informe a los pacientes de la importancia de notificar a los proveedores de atención médica sobre todos los aspectos de su salud [consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.5)].

**Tumores malignos**

Asesore a los pacientes sobre el posible riesgo de linfoma y otras neoplasias malignas mientras reciben CIMZIA [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

**Otras afecciones médicas**

Aconseje a los pacientes que informen cualquier signo de aparición nueva o empeoramiento de una afección médica, como cardiopatía, enfermedad neurológica o trastornos autoinmunitarios [consulte Advertencias y precauciones (5.3, 5.6, 5.9)]. Aconseje a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma que sugiera citopenia, como hematomas, sangrado o fiebre persistente [consulte Advertencias y precauciones (5.7)].

**Reacciones de hipersensibilidad**

Recomiende a los pacientes que busquen atención médica de inmediato si experimentan algún síntoma de reacciones de hipersensibilidad graves. Informe a los pacientes sensibles al látex que el capuchón de la aguja dentro de la tapa extraíble de la jeringa precargada de CIMZIA contiene un derivado de látex de caucho natural [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

**Embarazo**

Informe a los pacientes que existe un registro de embarazos que monitorea los desenlaces de los embarazos en mujeres expuestas a CIMZIA durante el embarazo; las pacientes pueden llamar al 1-877-311-8972 [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)].

**Preparación y administración de CIMZIA usando la jeringa precargada**

Informe a los pacientes y cuidadores cómo inyectar la jeringa precargada. Se presentan instrucciones completas en las Instrucciones de uso incluidas en cada kit de jeringas precargadas de CIMZIA.

- Si está refrigerado, retire la jeringa precargada de la caja y deje que se caliente a temperatura ambiente.
- Inspeccione el líquido en la jeringa precargada. Debe ser transparente e incoloro a amarillo y no debe contener partículas. Deseche la jeringa si está turbia, descolorida o contiene partículas.
- Algunos de los lugares de inyección adecuados son el muslo o el abdomen. Inyecte a al menos 1 pulgada del lugar anterior.
- No inyecte en áreas donde la piel esté sensible, magullada, roja o dura, o donde haya cicatrices o estrías.

Informe a los pacientes y cuidadores la técnica adecuada de desecho de la jeringa y la aguja.

- Para evitar lesiones por pinchadura con la aguja, no coloque la tapa de la aguja nuevamente en la jeringa ni vuelva a tapar de alguna manera la aguja.
- Deseche adecuadamente las agujas y jeringas en un contenedor resistente a pinchaduras.
- No vuelva a utilizar los materiales de la inyección.

Fabricado por:

UCB, Inc. • 1950 Lake Park Drive • Smyrna, GA 30080

Licencia de EE. UU. N.º 1736

## Guía del medicamento

**CIMZIA® (CIM-zee-uh)**

**(certolizumab pegol)**

**polvo liofilizado o solución para uso subcutáneo**

### ¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre CIMZIA?

#### CIMZIA puede causar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- **CIMZIA es un medicamento de venta con receta, denominado bloqueador del factor de necrosis tumoral (tumor necrosis factor, TNF), que puede reducir la capacidad del sistema inmunitario para combatir las infecciones.** Algunas personas que recibieron CIMZIA presentaron infecciones graves, incluida tuberculosis (TB) e infecciones causadas por virus, hongos o bacterias que se propagaron por todo el cuerpo. Algunas de estas infecciones graves derivaron en hospitalización y muerte.
  - Su proveedor de atención médica debe evaluarlo para detectar TB antes de comenzar la administración de CIMZIA.
  - Su proveedor de atención médica debe monitorearlo de cerca para detectar signos y síntomas de TB durante el tratamiento con CIMZIA.

#### Antes de comenzar la administración de CIMZIA, informe a su proveedor de atención médica si:

- Cree que tiene una infección o tiene síntomas de una infección, como los siguientes:
  - fiebre, sudores o escalofríos
  - tos
  - flema con sangre
  - calor, enrojecimiento o dolor en la piel, o llagas en el cuerpo
  - ardor al orinar o ganas de orinar con más frecuencia que la habitual
  - dolores musculares
  - falta de aire
  - pérdida de peso
  - diarrea o dolor estomacal
  - sensación de mucho cansancio
- Recibe tratamiento para una infección.
- Contrae muchas infecciones o tiene infecciones que vuelven a aparecer.
- Tiene diabetes, virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (HIV-1) o un sistema inmunitario débil. Las personas con estas afecciones tienen mayores probabilidades de contraer infecciones.
- Tiene tuberculosis (TB) o ha estado en contacto directo con alguien con TB.
- Nació, vive o vivió en ciertos países en los que hay un riesgo mayor de contraer TB, o viajó a dichos países. Pregunte a su proveedor de atención médica si no está seguro.
- Vive o vivió en ciertas partes del país (como los valles de los ríos Ohio y Mississippi, y el Suroeste), donde hay un mayor riesgo de contraer ciertos tipos de infecciones fúngicas (histoplasmosis, coccidiomicosis, candidiasis, aspergilosis, blastomicosis y neumocistosis), o viajó a dichas partes del país. Estas infecciones pueden aparecer o agravarse si recibe CIMZIA. Pregunte a su proveedor de atención médica si no sabe si ha vivido en una zona en las cuales estas infecciones son frecuentes.
- Tiene o tuvo hepatitis B.
- Usa el medicamento Kineret (anakinra), Orencia® (abatacept), Rituxan® (rituximab), o Tysabri® (natalizumab).

#### Deje de usar CIMZIA e informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de los síntomas de infección indicados anteriormente.

- **Cáncer**
  - Para las personas que reciben bloqueadores del TNF, incluido CIMZIA, las probabilidades de contraer ciertos tipos de cáncer pueden aumentar.
  - Algunas personas que reciben bloqueadores del TNF, incluido CIMZIA, presentaron linfoma y otros tipos de cánceres raros, algunos de los cuales provocaron la muerte. Normalmente estos cánceres no se observan en este grupo etario. **CIMZIA no puede utilizarse en niños.**
  - Las personas con enfermedades inflamatorias, incluida artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante, en especial quienes tienen la enfermedad muy activa, tienen más probabilidades de contraer linfoma.
  - Algunas personas que reciben bloqueadores del TNF, incluido CIMZIA, presentaron un tipo de cáncer raro que puede provocar la muerte, denominado linfoma hepatoesplénico de células T. La mayoría de estas personas eran adolescentes y adultos jóvenes de sexo masculino con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Además, la mayoría de estas personas habían recibido tratamiento con un bloqueador del TNF y otro medicamento denominado IMURAN® (azatioprina) o PURINETHOL® (6-mercaptopurina, 6-MP).
  - Algunas personas que reciben CIMZIA presentaron ciertos tipos de cáncer de piel. Informe a su proveedor de atención médica si presenta algún cambio en el aspecto de la piel, incluidas protuberancias en la piel, durante o después del tratamiento con CIMZIA. Debe consultar a su proveedor de atención médica regularmente durante el tratamiento para someterse a exámenes cutáneos, especialmente si tiene antecedentes de cáncer de piel.

#### ¿Qué es CIMZIA?

CIMZIA es un medicamento de venta con receta, denominado bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF), que se usa en adultos para:

- Reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn (Crohn's disease, CD) activa de moderada a grave en adultos que no han recibido suficiente ayuda con los tratamientos habituales.
- Tratar la artritis reumatoide (rheumatoid arthritis, RA) activa de moderada a grave.
- Tratar la artritis psoriásica (psoriatic arthritis, PsA) activa.
- Tratar la espondilitis anquilosante (ankylosing spondylitis, AS) activa.
- Tratar la espondiloartritis axial no radiográfica (EspA-Ax-no-Rx) con medidas de inflamación.
- Tratar la psoriasis en placas (plaque psoriasis, PsO) de moderada a grave en adultos que pueden beneficiarse de recibir inyecciones o píldoras (terapia sistémica) o fototerapia (tratamiento que usa luz ultravioleta sola o con píldoras).

Se desconoce si CIMZIA es seguro y efectivo en niños.

**Antes de recibir CIMZIA, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si:**

- Tiene una infección.
- Tiene o tuvo linfoma o algún otro tipo de cáncer.
- Tiene o tuvo insuficiencia cardíaca.
- Es alérgico al caucho o al látex. El capuchón de plástico de la aguja dentro de la tapa extraíble de la jeringa precargada contiene caucho natural.
- Tiene o tuvo convulsiones, entumecimiento u hormigueo, o una enfermedad que afecta su sistema nervioso, como esclerosis múltiple o síndrome de Guillain-Barré.
- Tiene o tuvo trastornos sanguíneos graves.
- Tiene programado recibir una vacuna. No debe recibir vacunas de virus vivos mientras recibe CIMZIA.
- Es alérgico al certolizumab pegol o a alguno de los ingredientes de CIMZIA. Consulte el final de esta Guía del medicamento para obtener una lista completa de los ingredientes de CIMZIA.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Usted y su médico deberían decidir si debería continuar tomando CIMZIA durante el embarazo. Se desconoce si CIMZIA produce daños en el feto. Registro de embarazos: si queda embarazada durante el tratamiento con CIMZIA, hable con su proveedor de atención médica sobre cómo registrarse en el registro de exposición durante el embarazo para CIMZIA. Puede inscribirse en este registro llamando al 1-877-311-8972. El objetivo de este registro es recopilar información sobre la seguridad de CIMZIA durante el embarazo.
- Está amamantando o planea amamantar. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con CIMZIA.

**Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que recibe**, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

Conozca los medicamentos que recibe. Haga una lista de ellos para mostrársela a su proveedor de atención médica y farmacéutico cuando obtenga un medicamento nuevo.

**¿Cómo recibiré CIMZIA?**

- CIMZIA se presenta como un polvo liofilizado o una solución en una jeringa precargada para preparaciones inyectables.
  - Si su proveedor de atención médica le receta el polvo de CIMZIA, un proveedor de atención médica debe administrarlo. Cada dosis de CIMZIA se administrará en forma de 1 o 2 inyecciones por separado debajo de la piel (inyección subcutánea) en la zona del estómago (abdomen) o la parte superior de los muslos.
  - Si su proveedor de atención médica le receta la jeringa precargada de CIMZIA, se lo capacitará en la manera de inyectarse CIMZIA.
- Recibirá un **kit de jeringas precargadas de CIMZIA**, incluido un folleto completo de “**Instrucciones de uso**” con instrucciones sobre cómo inyectar CIMZIA de la manera adecuada.
- Lea las “Instrucciones de uso” detalladas para saber cómo preparar e inyectar su dosis de CIMZIA, y cómo desechar apropiadamente las jeringas usadas que contienen la aguja.
- No se autoaplique una inyección de CIMZIA a menos que su proveedor de atención médica le haya indicado cómo hacerlo. Un familiar o amigo también pueden recibir capacitación para ayudarle a aplicarse la inyección. Hable con su proveedor de atención médica si tiene preguntas.
- La jeringa precargada de CIMZIA se administra en forma de inyección debajo de la piel (inyección subcutánea) en la zona del estómago (abdomen) o la parte superior de los muslos. Su proveedor de atención médica le informará qué cantidad y con qué frecuencia inyectarse CIMZIA. No use más cantidad de CIMZIA ni se inyecte con más frecuencia que lo recetado.
- Es posible que necesite más de 1 inyección a la vez, según su dosis recetada de CIMZIA. Si se le receta más de 1 inyección, cada inyección debe aplicarse en un lugar diferente del estómago o la parte superior de los muslos, y a al menos 1 pulgada de la inyección anterior.
- Asegúrese de que la solución dentro de la jeringa precargada de CIMZIA sea transparente y de incolora a amarilla, y de que no tenga partículas. **No use la jeringa precargada de CIMZIA si el medicamento está turbio, cambió de color o contiene partículas.**

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de CIMZIA?**

**CIMZIA puede causar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:**

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre CIMZIA?”.
- **Insuficiencia cardíaca, incluida aparición nueva de insuficiencia cardíaca o empeoramiento de insuficiencia cardíaca que ya tiene.** Los síntomas incluyen falta de aire, hinchazón de los tobillos o los pies, o pérdida de peso repentina.
- **Reacciones alérgicas.** Busque atención médica de inmediato si tiene algún signo de reacción alérgica como erupción, hinchazón o picazón en el rostro, la lengua, los labios o la garganta, o si tiene problemas para respirar.

El capuchón de plástico de la aguja dentro de la tapa extraíble de la jeringa precargada contiene caucho natural que puede provocar reacciones alérgicas a las personas sensibles al látex.

- **Reactivación del virus de la hepatitis B en personas que portan el virus en la sangre.** En algunos casos, las personas que recibieron CIMZIA murieron debido a una reactivación del virus de la hepatitis B. Su proveedor de atención médica debe monitorearlo cuidadosamente antes y durante el tratamiento con CIMZIA para ver si porta el virus de la hepatitis B en la sangre. Informe a su proveedor de atención médica si tiene alguno de los siguientes síntomas:
  - sensación de malestar
  - coloración amarilla en la piel o los ojos
  - cansancio (fatiga)
  - poco apetito o vómitos
  - dolor en la parte derecha del estómago (abdomen)
- **Aparición nueva o empeoramiento de problemas del sistema nervioso, como esclerosis múltiple (multiple sclerosis, MS), síndrome de Guillain-Barré, convulsiones o inflamación de los nervios de los ojos.** Los síntomas pueden incluir los siguientes:
  - mareos
  - entumecimiento u hormigueo
  - problemas con la visión
  - debilidad en los brazos o las piernas
- **Problemas sanguíneos.** Es posible que el cuerpo no produzca la cantidad suficiente de las células sanguíneas que ayudan a combatir las infecciones o a detener el sangrado. Los síntomas incluyen fiebre que no desaparece, formación de hematomas o sangrado con facilidad, o aspecto muy pálido. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene hematomas, sangrado o fiebre que no desaparece.
- **Reacciones inmunitarias, incluido un síndrome pseudolúpico.** Los síntomas incluyen falta de aire, dolor articular, o erupción en las mejillas o los brazos que empeora con la exposición al sol.

Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de los efectos secundarios graves indicados anteriormente.

**Los efectos secundarios más frecuentes de CIMZIA incluyen** infecciones de las vías respiratorias superiores (gripe, resfrió), erupción e infecciones urinarias (infecciones de la vejiga). Estos no son todos los posibles efectos secundarios de CIMZIA.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

**¿Cómo debo almacenar CIMZIA?**

- Conserve CIMZIA en el refrigerador entre 36 °F y 46 °F (entre 2 °C y 8 °C).
- No congele CIMZIA.
- Proteja CIMZIA de la luz. Almacene CIMZIA en la caja en la que vino.
- No use CIMZIA si el medicamento venció. Verifique la fecha de vencimiento en la jeringa precargada o en la caja.
- La jeringa precargada de CIMZIA está hecha de vidrio. No deje caer ni aplaste la jeringa.

**Mantenga CIMZIA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

**Información general acerca del uso seguro y efectivo de CIMZIA.**

En algunas ocasiones, los medicamentos se recetan para otros fines que no son los indicados en la Guía del medicamento. No use CIMZIA para una afección para la cual no fue recetado. No les dé CIMZIA a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño. Puede pedir a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre CIMZIA que esté escrita para profesionales de la salud.

**¿Cuáles son los ingredientes de CIMZIA?**

**CIMZIA polvo liofilizado:**

**Ingrediente activo:** certolizumab pegol

**Ingredientes inactivos:** ácido láctico, polisorbato, sacarosa

El polvo liofilizado CIMZIA se mezcla con agua estéril para preparaciones inyectables.

**CIMZIA jeringa precargada:**

**Ingrediente activo:** certolizumab pegol

**Ingredientes inactivos:** acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables

CIMZIA no contiene conservantes.

Producto fabricado por: UCB, Inc. • 1950 Lake Park Drive • Smyrna, GA 30080  
Para obtener más información, ingrese en [www.CIMZIA.com](http://www.CIMZIA.com) o llame al 1-866-424-6942.  
Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

**Licencia de EE. UU. N.º 1736**

**Revisado en marzo de 2019**



CIMZIA® es una marca comercial registrada del grupo de compañías de UCB.  
© 2019 UCB, Inc., Smyrna, GA 30080. Todos los derechos reservados.  
Impreso en EE. UU.

US-P-CZ-AS-1900172