

CIMZIA®

Certolizumab pegol 200 mg/ml
Solución Inyectable

1. COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada de 1 ml contiene:

Certolizumab pegol..... 200 mg
Excipientes..... c.s.p

Para obtener una lista completa de excipientes, ver “lista de excipientes”.

Certolizumab pegol es un fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el factor de necrosis tumoral α (TNF α) expresado en *Escherichia coli* y conjugado con polietilenglicol (PEG).

2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

2.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), código ATC: L04AB05.

Mecanismo de acción:

Cimzia tiene una alta afinidad por el TNF α humano al que se une con una constante de disociación (KD) de 90 pM. El TNF α es una citoquina clave proinflamatoria que desempeña un papel fundamental en los procesos inflamatorios. Cimzia neutraliza de forma selectiva el TNF α (CI90 de 4 ng/ml para la inhibición *in vitro* del TNF α de origen humano en un estudio de citotoxicidad con células L929 de fibrosarcoma murino) pero no neutraliza la linfotoxina α (TNF β).

Se ha demostrado que Cimzia neutraliza el TNF α humano soluble y unido a membrana de forma dosis-dependiente. La incubación de monocitos humanos con Cimzia produjo una inhibición dosis-dependiente de la síntesis de TNF α y de IL1 β inducida por lipopolisacárido (LPS).

Cimzia no contiene región Fc (fragmento cristalizable), que en condiciones normales forma parte de la molécula de un anticuerpo completo, por tanto, no fija el complemento ni provoca citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo *in vitro*. Tampoco induce apoptosis *in vitro*, en los monocitos y linfocitos obtenidos de sangre periférica humana, ni degranulación de neutrófilos.

Eficacia clínica

Artritis reumatoide

La eficacia y seguridad de Cimzia se investigó en 2 estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo, aleatorizados, en pacientes \geq 18 años con artritis reumatoide activa diagnosticada de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), RA-I (RAPID 1) y RA-II (RAPID 2). Antes del inicio de los estudios los pacientes tenían cada uno \geq 9 articulaciones inflamadas y

dolorosas a la palpación y habían tenido artritis reumatoide activa durante al menos 6 meses. En ambos estudios Cimzia se administró por vía subcutánea en combinación con MTX oral durante un mínimo de 6 meses con dosis estables de al menos 10 mg a la semana durante 2 meses. No hay experiencia con Cimzia en combinación con otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) diferentes de MTX. La seguridad y eficacia de Cimzia fue evaluada en pacientes naïve a FAMES (sin tratamiento previo con FAMES) con RA activa en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado (C-EARLY). En el ensayo C-EARLY los pacientes eran ≥ 18 años de edad y tenían cada uno ≥ 4 articulaciones inflamadas y dolorosas y debían haber sido diagnosticados de RA activa de moderada a grave en el último año (como se define en los criterios de clasificación de la 2010 ARC/European League Against Rheumatism (EULAR)). Los pacientes tenían un tiempo medio desde el diagnóstico al inicio de 2,9 meses y eran naïve a los FAMES (incluido MTX). Para ambos brazos de Cimzia y placebo se inició con MTX en la semana 0 (10 mg/semana), ajustando la dosis hasta la dosis máxima tolerada en la semana 8 (min. 15 mg/semana, máx. permitido 25 mg/semana), y mantenido durante el estudio (la dosis media de MTX después de la semana 8 para el placebo y Cimzia fue de 22,3 mg/semana y 21,1 mg/semana respectivamente).

Tabla: 2. Descripción de los estudios clínicos

Código del estudio	Número de pacientes	Régimen de Dosificación activa	Objetivos del estudio
RA-I (52 semanas)	982	400 mg (0,2,4 semanas) con MTX 200 mg o 400 mg cada 2 semanas con MTX	Evaluación del tratamiento de signos y síntomas e inhibición del daño estructural. Variables coprimales: ACR 20 a la Semana 24 y cambio desde el inicio en el mTSS a la Semana 52
RA-II (24 semanas)	619	400 mg (0,2,4 semanas) con MTX 200 mg o 400 mg cada 2 semanas con MTX	Evaluación del tratamiento de los signos y síntomas e inhibición del daño estructural. Variable principal: ACR 20 a la Semana 24.
C-EARLY (a semana 52)	879	400 mg (0,2,4 semanas) con MTX 200 mg cada 2 semanas con MTX	Evaluación del tratamiento de los signos y síntomas e inhibición del daño estructural en pacientes naïve a FAMES. Variable principal: proporción de pacientes en remisión sostenida* en la semana 52.

mTSS: Índice Total de Sharp modificado

*Se define la remisión sostenida en la semana 52 como DAS28[ESR]<2,6 en la semana 40 y semana 52.

Signos y síntomas

Los resultados de los estudios clínicos RA-I y RA-II se muestran en la Tabla 3. En ambos estudios clínicos se alcanzaron unas mayores respuestas ACR 20 y ACR 50 estadísticamente significativas comparado con placebo desde la Semana 1 y Semana 2, respectivamente. Las respuestas se

mantuvieron a lo largo de las 52 semanas (RA-I) y de las 24 semanas (RA-II). De los 783 pacientes inicialmente aleatorizados al tratamiento activo en RA-I, 508 completaron 52 semanas de tratamiento controlado con placebo y entraron en el estudio de extensión abierta. De estos, 427 completaron 2 años de seguimiento abierto y tuvieron por tanto una exposición total a Cimzia de 148 semanas. La tasa de respuesta ACR 20 observada en ese momento fue del 91%. La reducción desde el inicio en el DAS 28 (VSG) también fue significativamente mayor ($p < 0,001$) comparado con placebo en la Semana 52 (RA-I) y en la 24 (RA-II) y se mantuvo a lo largo de 2 años en el estudio de extensión abierta del RA-I.

Tabla: 3. Respuesta ACR en los estudios clínicos RA-I y RA-II

Respuesta	Estudio RA-I Combinación con Metotrexato (24 y 52 semanas)		Estudio RA-II Combinación con Metotrexato (24 semanas)	
	Placebo + MTX N=199	Cimzia ^a 200 mg + MTX cada 2 semanas N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia ^a 200 mg + MTX cada 2 semanas N=246
ACR 20				
Semana 24	14%	59% **	9%	57% **
Semana 52	13%	53% **	N/A	N/A
ACR 50				
Semana 24	8%	37% **	3%	33% **
Semana 52	8%	38% **	N/A	N/A
ACR 70				
Semana 24	3%	21% **	1%	16% *
Semana 52	4%	21%	N/A	N/A
Respuesta clínica principal ^a .	1%	13% **		

Cimzia vs. placebo: * $p \leq 0,01$, ** $p < 0,001$

^a. Respuesta clínica principal se define como alcanzar la respuesta ACR 70 en cada evaluación durante un período continuo de 6 meses.

Se dan valores de “p” de Wald para la comparación de tratamientos usando regresión logística con factores por tratamiento y región.

El porcentaje de respuesta basado en el número de sujetos que contribuyen a los datos (n) para esa variable y ese tiempo puede diferir de N.

El ensayo C-EARLY alcanzó sus objetivos primario y secundario. Los resultados del estudio se presentan en la tabla 4.

Tabla 4: Ensayo C-EARLY: porcentaje de pacientes en remisión sostenida y baja actividad sostenida de la enfermedad en la semana 52.

Respuesta	Placebo + MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Remisión sostenida* (DAS28(ESR) <2,6 en las semanas 40 y 52)	15,0 %	28,9% **
Baja actividad sostenida de la enfermedad (DAS28(ESR) ≤3,2 en las semanas 40 y 52)	28,6 %	43,8% **

*Objetivo primario del ensayo C-EARLY (en la semana 52).

Para el análisis completo, los no respondedores se imputaron como valores perdidos.

**Cimzia+MTX vs placebo+MTX: $p < 0,001$.

El valor de p se estimó a partir de una regresión logística con factores por tratamiento, región y tiempo desde el diagnóstico de la RA al inicio del tratamiento (≤ 4 meses vs > 4 meses).

Los pacientes en el grupo de Cimzia + MTX tuvieron una mayor reducción desde el inicio en el DAS28 (ESR) en comparación con el grupo del placebo + MTX, observado tan pronto como la semana 2 y continuado hasta la semana 52 ($p < 0,001$ en cada visita). Las evaluaciones del estatus de la remisión (DAS28 (ESR) <2,6), de la baja actividad de la enfermedad (DAS28 (ESR) $\leq 3,2$), ACR50 y ACR 70 por visita, demostraron que el tratamiento con Cimzia + MTX conducía a respuestas más rápidas y grandes que con el tratamiento con PBO + MTX. Estos resultados se mantuvieron hasta la semana 52 de tratamiento en pacientes naïve a FAMES.

Respuesta radiográfica

En el RA-I se evaluó radiográficamente el daño estructural de las articulaciones y se expresó como cambio en el mTSS y sus componentes, en el índice de erosión y en el índice de estrechamiento del espacio articular (JSN) en la Semana 52, comparado con la situación inicial. Los pacientes con Cimzia demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes que recibieron placebo en la Semana 24 y en la 52 (ver Tabla 5). En el grupo placebo el 52% de los pacientes no experimentaron progresión radiográfica (mTSS $\leq 0,0$) en la Semana 52 comparado con el 69% en el grupo de tratamiento de Cimzia 200 mg.

Tabla 5. Cambios durante 12 meses en el RA-I

	Placebo + MTX N=199 Media (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Media (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Diferencia de medias
mTSS			
Semana 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Índice de erosión			
Semana 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
Índice JSN			
Semana 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

Los valores de p fueron <0,001 tanto para el índice mTSS como para el índice de erosión y $\leq 0,01$ para el índice JSN. Para cada medida se ajustó un ANCOVA al cambio clasificado desde el inicio con región y tratamiento como factores y orden de inicio como covariable.

De los 783 pacientes inicialmente aleatorizados al tratamiento activo en RA-I, 508 completaron 52 semanas de tratamiento controlado con placebo y entraron en el estudio de extensión abierta. En un subgrupo de 449 de estos pacientes que completaron al menos 2 años de tratamiento con Cimzia (RA-I y el estudio de extensión abierta) quedó demostrada la inhibición mantenida de la progresión del daño estructural y tuvieron datos evaluables a los 2 años.

En C-EARLY, Cimzia + MTX inhibió la progresión radiográfica en la semana 52 en comparación con el placebo + MTX (ver tabla 6). En el grupo de placebo + MTX, el 49,7% de los pacientes experimentaron progresión no radiográfica (cambio en mTSS $\leq 0,5$) en la semana 52 en comparación con el 70,3% en el grupo de pacientes tratados con Cimzia + MTX ($p < 0,001$).

Tabla 6: Cambio radiográfico en la semana 52 en el estudio C-EARLY

	Placebo + MTX N= 163 Media (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Diferencia*
mTSS			
Semana 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2) **	-0,978 (-1,005, -0,500)
Puntuación de Erosión			
	1,1 (3,0)	0,1 (2,1) **	-0,500 (-0,508, 0,366)
Puntuación JSN			
	0,7 (2,3)	0,1 (1,7) **	0,000 (0,000, 0,000)

Datos radiográficos con extrapolación lineal.

* Estimación de Hodges-Lehmann del punto de cambio y el intervalo de confianza asintótico del 95% (Moses).

**Cimzia+MTX vs placebo+MTX $P < 0,001$. El valor de P se estimó de un modelo ANCOVA sobre el rango de tratamiento, región, tiempo desde el diagnóstico de RA al inicio del estudio (≤ 4 meses vs > 4 meses) como factores y rango basal como covariable.

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud

En los RA-I y RA-II los pacientes tratados con Cimzia notificaron mejorías significativas en la función física evaluada mediante el Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI), y en el cansancio (fatiga) como se desprende de la Escala de Asesoramiento de Fatiga (FAS) comparado con placebo desde la Semana 1 hasta el final de los estudios. En ambos estudios

clínicos los pacientes tratados con Cimzia notificaron mejorías significativamente mayores en el Resumen del Componente Físico y Mental SF-36 y en las puntuaciones de todos los dominios. Las mejorías en la función física y en la HRQoL se mantuvieron durante 2 años en la extensión abierta del RA-I. Los pacientes tratados con Cimzia notificaron mejorías estadísticamente significativas en la Encuesta de Productividad Laboral comparado con placebo.

En C-EARLY, los pacientes tratados con Cimzia + MTX notificaron una significativa mejoría en la semana 52 en comparación a los tratados con placebo + MTX para el dolor, evaluados por la Evaluación del Paciente del Dolor en Artritis (PAAP) ($p > 0,05$) – 48,5 vs - 44,0 (mínimos cuadrados) ($p < 0,05$).

Ensayo clínico DoseFlex:

Se evaluó la eficacia y seguridad de 2 regímenes de dosis (200 mg cada 2 semanas y 400 mg cada 4 semanas) de Cimzia frente a placebo en un ensayo clínico de 18 semanas, abierto, con periodo de preinclusión y 16 semanas aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes adultos con artritis reumatoide activa diagnosticada de acuerdo con el criterio ACR que tuvieron una respuesta inadecuada con MTX.

Los pacientes recibieron dosis de carga de Cimzia 400 mg en las semanas 0, 2 y 4 seguido de Cimzia 200 mg cada dos semanas durante el periodo inicial abierto. Los respondedores (alcanzaron ACR 20) en la semana 16 se aleatorizaron en la semana 18 a Cimzia 200 mg cada 2 semanas, Cimzia 400 mg cada 4 semanas o placebo en combinación con MTX durante 16 semanas adicionales (duración total del ensayo: 34 semanas).

Estos 3 grupos estaban bien equilibrados con respecto a la respuesta clínica tras el periodo activo de preinclusión (ACR 20: 83-84% en la semana 18).

El objetivo primario del estudio fue la tasa de respondedores ACR 20 en la semana 34. Los resultados en la semana 34 se muestran en la tabla 7. Ambos regímenes con Cimzia mostraron una respuesta clínica sostenida y fue estadísticamente significativa comparada con el placebo en la semana 34. El objetivo ACR 20 se alcanzó para Cimzia 200 mg cada 2 semanas y de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

Tabla7: Respuesta ACR en la semana 34 en el ensayo clínico de DoseFlex

Régimen de tratamiento de la semana 0 a 16	Cimzia 400 mg + MTX en las semanas 0, 2 y 4, seguido por Cimzia 200 mg + MTX cada 2 semanas		
Régimen de tratamiento aleatorizado, doble ciego de la semana 18 a 34	Placebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX cada 2 semanas N=70	Cimzia 400 mg + MTX cada 4 semanas N=69
ACR 20	45%	67%	65%
Valor de p*	N/A	0,009	0,017
ACR 50	30%	50%	52%
Valor de p *	N/A	0,020	0,010

ACR 70	16%	30%	38%
Valor de p *	N/A	0,052	0,005

N/A: no disponible

*Se dan valores de “p” de Wald para la comparación de Cimzia 200 mg vs. Placebo y de Cimzia 400 mg vs placebo usando regresión logística con factores por tratamiento.

Espondiloartritis axial (que engloba subpoblaciones de espondiloartritis axial no radiográfica y espondilitis anquilosante)

La eficacia y seguridad de Cimzia se evaluaron en un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (AS001), en 325 pacientes ≥ 18 años con espondiloartritis axial de adultos activa desde al menos 3 meses de acuerdo a los Criterios de Clasificación de Evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis (ASAS) para la espondiloartritis axial. La población total de espondiloartritis axial incluyó subpoblaciones con y sin evidencia radiográfica [espondiloartritis axial no radiográfica (nr-axSpA)] para espondilitis anquilosante (AS) (también conocida como espondiloartritis axial radiográfica). Los pacientes tenían enfermedad activa como se define por el Índice de la Actividad de la Enfermedad de Bath para la Espondilitis Anquilosante (BASDAI) ≥ 4 , dolor en la columna, ≥ 4 sobre una escala numérica de frecuencia (NRS) de 0 a 10 y un incremento de la PCR o una evidencia actual de sacroilitis en la Imagen de Resonancia Magnética (MRI). Los pacientes debían haber sido intolerantes o haber tenido una respuesta inadecuada a al menos un AINE. Un total del 16% de los pacientes tuvo una exposición previa a antagonistas de TNF. Los pacientes fueron tratados con una dosis de carga de Cimzia de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4 (para ambos brazos de tratamiento) o placebo seguida o bien por 200 mg de Cimzia cada 2 semanas o 400 mg de Cimzia cada 4 semanas o placebo. El 87,7% de los pacientes recibió de forma concomitante AINEs. La variable de eficacia primaria fue tasa de respuesta ASAS20 en la semana 12.

El periodo del ensayo de 24 semanas de tratamiento, doble ciego, controlado con placebo fue seguido por un periodo de 24 semanas de tratamiento a dosis ciega y un periodo de 156 semanas de tratamiento abierto. La duración total del ensayo fue de 204 semanas. Todos los pacientes recibieron Cimzia en los periodos a dosis ciega y el periodo de seguimiento abierto. Un total de 199 pacientes (61,2 % de los pacientes aleatorizados) completaron el estudio hasta la semana 204.

Principales resultados de eficacia

En el estudio clínico AS001, en la semana 12 se alcanzaron las respuestas ASAS20 en el 58% de los pacientes recibiendo Cimzia 200 mg cada 2 semanas y en el 64% de los pacientes que recibieron Cimzia 400 mg cada 4 semanas en comparación con el 38% de los pacientes que recibieron el placebo ($p < 0,01$). En el total de la población, el porcentaje de respondedores ASAS20 en cada visita desde la semana 1 hasta la semana 24 ($p \leq 0,001$ en cada visita) fue clínicamente relevante y significativamente mayor en los grupos de tratamiento con Cimzia 200 mg cada 2 semanas y Cimzia 400 mg cada 4 semanas en comparación con el grupo placebo. En las semanas 12 y 24, el porcentaje de sujetos con una respuesta ASAS40 fue mayor en los grupos tratados con Cimzia en comparación con el placebo.

Se alcanzaron resultados similares en ambas subpoblaciones de espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica. En mujeres, las respuestas ASAS20 no fueron estadística y

significativamente diferente del placebo hasta después de la semana 12.

Fueron estadísticamente significativas las mejoras en el ASAS 5/6, Remisión Parcial y BASDAI-50 en las semanas 12 y 24 y se mantuvieron hasta la semana 48 en la población total, así como también en las subpoblaciones. Los resultados clave de eficacia del estudio clínico AS001 se muestran en la Tabla 8.

Entre los pacientes que permanecieron en el estudio, las mejoras en todos los resultados de eficacia mencionados anteriormente se mantuvieron hasta la semana 204 en el total de la población, así como en las subpoblaciones.

Tabla 8. Principales resultados de eficacia en el estudio clínico AS001 (porcentaje de pacientes)

Parámetros	Espndilitis anquilosante		Espndiloartritis axial no radiográfica		Espndiloartritis axial Población	
	Placebo N=57	Todos los regímenes de dosis de Cimzia ^(a) N=121	Placebo N=50	Todos los regímenes de dosis de Cimzia ^(a) N=97	Placebo N=107	Todos los regímenes de dosis de Cimzia ^(a) N=218
ASAS 20^(b,c)						
Semana 12	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
Semana 24	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS 40^(c,d)						
Semana 12	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
Semana 24	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
Semana 12	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
Semana 24	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Remisión parcial^(c,d)						
Semana 12	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
Semana 24	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(c,d)						
Semana 12						
Semana 24	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

- (a) Todos los regímenes de dosis de Cimzia = datos de Cimzia 200 mg administrado cada 2 semanas precedido por una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4 más Cimzia 400 mg administrado cada 4 semanas precedidos por una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4.
- (b) Resultados procedentes de la aleatorización
- (c) Se dan valores de “p” de Wald para la comparación de tratamientos usando regresión logística con factores por tratamiento y región.
- (d) Análisis completo.
- NA = no disponible
- *p≤ 0,05, Cimzia vs placebo
- **p<0,001, Cimzia vs placebo

Movilidad de la columna

Se evaluó la movilidad de la columna en el periodo doble ciego, controlado con placebo a través del BASMI en varios puntos en el tiempo, inicio, semana 12 y semana 24. Se demostraron diferencias clínicas y estadísticamente significativas en pacientes tratados con Cimzia en comparación con pacientes tratados con placebo en cada visita posterior al inicio. La diferencia con el placebo tendió a ser mayor en la subpoblación nr-axSpA que en la subpoblación AS, lo cual puede ser debido a un menor daño estructural crónico en los pacientes con nr-axSpA.

En los pacientes que permanecieron en el estudio, la mejora en la puntuación lineal del BASMI alcanzada en la semana 24 se mantuvo hasta la semana 204.

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

En el estudio clínico AS001, los pacientes tratados con Cimzia notificaron mejorías significativas en la función física evaluada a través de BASFI y en el dolor evaluado por la escala NRS de Dolor de Espalda Total y Nocturno en comparación con el placebo. Los pacientes tratados con Cimzia notificaron mejorías significativas en el cansancio (fatiga), notificado por el BASDAI, fatiga y en la calidad de vida relacionada con la salud medida por la espondilitis anquilosante QOL (ASQoL) y el Resumen del Componente Físico y Mental SF-36 y las puntuaciones de todos los dominios en comparación con el placebo. Los pacientes tratados con Cimzia notificaron mejorías significativas en espondiloartritis axial relacionadas con la productividad en el trabajo y en el hogar, como se notificó en la Encuesta de Productividad del Trabajo en comparación con el placebo. En los pacientes que permanecieron en el estudio, los resultados de las mejorías anteriormente mencionadas se mantuvieron en gran parte hasta la semana 204.

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

En un subestudio de imagen que incluyó 153 pacientes, se evaluaron los signos de inflamación por IRM en la semana 12 y se expresaron como cambio de la puntuación inicial para articulaciones sacroiliacas en SPARCC (Consortio de Investigación de la Espondiloartritis de Canadá) y de la puntuación en ASspiMRI-a en las modificaciones Berlín para la columna. Se observó en la semana 12, una inhibición significativa de los signos de inflamación en las articulaciones sacroiliacas y de la columna en los pacientes tratados con Cimzia (todos los grupos de dosis), en la totalidad de la población con espondiloartritis, así como en las subpoblaciones de espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica.

Entre los pacientes que permanecieron en el estudio, quienes tenían valores en el momento inicial y en la semana 204, la inhibición de los signos inflamatorios en la articulación sacroiliaca (n=72) y columna (n=82) se mantuvo en su mayor parte hasta la semana 204 en el global de la población con espondiloartritis axial, así como en las subpoblaciones de AS y de nr-AxSpA.

Espondiloartritis axial no radiográfica (nr-axSpA)

La eficacia y seguridad de Cimzia se evaluaron en un estudio a 52 semanas multicéntrico, aleatorizado, doble-cego, controlado con placebo (AS0006) en 317 pacientes de ≥ 18 años de edad con espondiloartritis axial de inicio en la edad adulta y dolor de espalda durante al menos 12 meses. Los pacientes debían cumplir los criterios ASAS para la nr-axSpA (sin incluir los antecedentes familiares y la buena respuesta a AINEs), y haber presentado signos objetivos de inflamación, con una concentración de proteína C reactiva (PCR) por encima del límite superior de la normalidad y/o sacroilitis en la resonancia magnética (RM), indicativa de enfermedad inflamatoria, pero sin indicios

radiográficos concluyentes de daño estructural en las articulaciones sacroilíacas (SI) (PCR positiva [$>$ LSN] y/o RM positiva). Los pacientes tenían enfermedad activa definida por el BASDAI ≥ 4 y dolor en la columna ≥ 4 sobre una NRS de 0 a 10. Los pacientes debían haber sido intolerantes o haber tenido una respuesta inadecuada a al menos dos AINEs. Los pacientes recibieron tratamiento con placebo o una dosis de carga de Cimzia 400 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguido de Cimzia 200 mg cada 2 semanas. El uso y el ajuste de la dosis de la medicación de la práctica clínica habitual (p. ej., AINEs, FAMES, corticosteroides, analgésicos) estaba permitido en cualquier momento durante el estudio. La variable principal de eficacia fue la gran mejoría ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement, ASDAS-MI) en la semana 52. La respuesta ASDAS-MI se define como una reducción de ASDAS (mejora) de $\geq 2,0$ con respecto al inicio o lograr la puntuación más baja posible. La respuesta ASAS 40 fue un criterio de valoración secundario.

Al inicio, el 37% y 41% de los pacientes presentaban una actividad de la enfermedad elevada (ASDAS $\geq 2,1$, $\leq 3,5$) y el 62% y 58% de los pacientes presentaban una actividad de la enfermedad muy elevada (ASDAS $>3,5$) en el grupo de Cimzia y el grupo de placebo, respectivamente.

Respuesta clínica

El estudio AS0006, realizado en personas sin signos radiográficos de inflamación en las articulaciones SI, confirmó el efecto ya demostrado en este subgrupo en el estudio AS001.

En la semana 52, una mayor proporción estadísticamente significativa de pacientes tratados con Cimzia alcanzaron una respuesta ASDAS-MI en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los pacientes tratados con Cimzia también presentaron mejoras en comparación con placebo en múltiples componentes de la actividad de la enfermedad de la espondiloartritis axial, incluida la PCR. En las semanas 12 y 52, la tasa de respuesta ASAS 40 fue significativamente mayor que placebo. Los resultados clave se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9: Respuestas ASDAS-MI y ASAS en AS0006 (porcentaje de pacientes)

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

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

* $p < 0,001$.

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

En la Semana 52, el porcentaje de los pacientes que alcanzaron enfermedad inactiva según ASDAS (ASDAS $< 1,3$) fue del 36.4% para el grupo con Cimzia en comparación con el 11,8% para el grupo de placebo.

En la Semana 52, los pacientes tratados con Cimzia mostraron una mejoría clínicamente significativa en la puntuación MASES en comparación con placebo (cambio en la media de mínimos cuadrados [MC] desde el inicio de -2,4; -0,2, respectivamente).

Artritis psoriásica

La seguridad y eficacia de Cimzia se evaluaron en un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (PsA001), en 409 pacientes ≥ 18 años de edad con artritis psoriásica activa de adultos desde al menos 6 meses como se define por los Criterios de Clasificación para la Artritis Psoriásica (CASPAR). Los pacientes tenían ≥ 3 articulaciones hinchadas y sensibles a la palpación y aumento de la fase aguda reactiva. Los pacientes también tenían lesiones psoriásicas activas en la piel o una historia documentada de psoriasis y habían fallado a 1 o más FAMEs. Se permitía el tratamiento previo con un antagonista de TNF y el 20% de los pacientes tuvo exposición previa a un antagonista TNF. Los pacientes recibieron una dosis de carga de Cimzia 400 mg en las semanas 0, 2 y 4 (para ambos brazos de tratamiento) o placebo seguido o bien por Cimzia 200 mg cada 2 semanas o Cimzia 400 mg cada 4 semanas o placebo cada 2 semanas. Los pacientes que recibieron concomitantemente AINEs y FAMEs convencionales fueron el 72,6% y 70,2% respectivamente. Los dos objetivos primarios fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta ACR 20 en la semana 12 y cambio desde el inicio en la Índice Total de Sharp modificado (mTSS) en la semana 24. No se han analizado por separado la eficacia y seguridad de Cimzia en pacientes con PsA en los que los síntomas predominantes fueron sacroilitis o espondiloartritis axial. El periodo del ensayo de 24 semanas de tratamiento, doble ciego, controlado con placebo fue seguido por un periodo de 24 semanas de tratamiento a dosis ciega y un periodo de 168 semanas de tratamiento abierto. La duración total del ensayo fue de 216 semanas. Todos los pacientes recibieron Cimzia en los periodos a dosis ciega y el periodo de seguimiento abierto. Un total de 264 pacientes (64,5%) completaron el estudio hasta la semana 216.

Respuesta ACR

Los pacientes tratados con Cimzia tuvieron una tasa de respuesta ACR 20 mayor estadísticamente significativa en comparación con los pacientes tratados con placebo ($p < 0,001$) en las semanas 12 y 24. El porcentaje de respondedores ACR 20 en cada visita fue clínicamente relevante en los grupos de tratamiento de Cimzia 200 mg cada 2 semanas y de Cimzia 400 mg cada 4 semanas en comparación con el grupo tratado con placebo desde el inicio hasta la semana 24 (p nominal $\leq 0,001$ en cada visita). Los pacientes tratados con Cimzia también tenían mejoras significativas en la tasa de respuesta ACR50 y 70. En las semanas 12 y 24, se observaron en los pacientes tratados con Cimzia, la mejora de los parámetros de la actividad periférica característica de la artritis psoriásica (p. ej., número de articulaciones inflamadas, números de articulaciones doloridas/dolorosas a la palpación, dactilitis y entesitis) (valor nominal $p < 0,01$). Se muestran en la tabla 10 los principales resultados del ensayo clínico PsA001.

Tabla 10: Principales resultados de eficacia en el estudio clínico PsAS001
(porcentaje de pacientes)

Tasa de respuesta	Placebo N=136	Cimzia ^(a) 200 mg Q2W N=138	Cimzia ^(b) 400 mg Q4W N=135

ACR20			
Semana 12	24%	58% **	52% **
Semana 24	24%	64% **	56% **
ACR50			
Semana 12	11%	36% **	33% **
Semana 24	13%	44% **	40% **
ACR70			
Semana 12	3%	25% **	13% *
Semana 24	4%	28% **	24% **
Respuesta	Placebo N=86	Cimzia^(a) 200 mg Q2W N=90	Cimzia^(b) 400 mg Q4W N=76
PASI 75^(c)			
Semana 12	14%	47% ***	47% ***
Semana 24	15%	62% ***	61% ***
Semana 48	N/A	67%	62%

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

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

(c) En pacientes con al menos el 3% de BSA de psoriasis al inicio.

*p<0,01, Cimzia vs placebo.

**p<0,001, Cimzia vs placebo.

***p<0,001 (nominal), Cimzia vs placebo.

Resultados procedentes del grupo aleatorizado. Diferentes tratamientos: Cimzia 200 mg- placebo, Cimzia 400 mg-placebo (y que corresponde al 95% de CI y valor-de p) se estiman usando un estudio estandar asintótico bilateral de Wald para errores estandar. La Imputación de los No Respondedores (NRI) se usó para los pacientes que abandonaron el tratamiento o había falta de datos.

Entre los 273 pacientes inicialmente aleatorizados a Cimzia 200 mg cada 2 semanas y Cimzia 400 mg cada 4 semanas, 237 (86%) estaban todavía en tratamiento en la semana 48. De los 138 pacientes aleatorizados a Cimzia 200 mg cada dos semanas, 92, 68 y 48 tenían una respuesta ACR 20/50/70, respectivamente. De los 135 pacientes aleatorizados a Cimzia 400 mg cada 4 semanas, 89, 62 y 41 pacientes tenían una respuesta ACR 20/50/70 respectivamente.

Entre los pacientes que permanecieron en el estudio la tasa de respuesta ACR 20, 50 y 70 se mantuvo hasta la semana 216. Esto también es el caso para los otros parámetros de la actividad periférica (p.ej., número de articulaciones inflamadas, números de articulaciones doloridas/dolorosas a la palpación, dactilitis y entesitis).

Respuesta radiográfica

En el estudio clínico PsA001, se evaluó radiográficamente la inhibición de la progresión del daño estructural y se expresó cómo el cambio en la Índice Total de Sharp modificado (mTSS) y sus componentes, Índice de Desgaste (ES) e Índice de Estrechamiento del Espacio Articular (JSN) en la semana 24, comparado con el inicio. Se modificó para la artritis psoriásica el Índice mTSS por la

inclusión de las articulaciones interfalángicas distales de la mano. El tratamiento con Cimzia inhibe la progresión radiográfica en comparación con el tratamiento con placebo en la semana 24, medido por el cambio del Índice mTSS desde el inicio (LS media del índice [\pm SE] fue 0,28 [\pm 0,07] en el grupo placebo comparado con el 0,06 [\pm 0,06] en todos los grupos de dosis de Cimzia; $p=0,007$). La inhibición de la progresión radiográfica se mantuvo con el tratamiento de Cimzia hasta la semana 48 en subgrupo de pacientes de mayor riesgo de progresión radiográfico (pacientes con un Índice mTSS inicial > 6). La inhibición de la progresión radiográfica se mantuvo además hasta la semana 216 para los pacientes que permanecieron en el estudio.

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

En el estudio clínico PsA001, los pacientes tratados con Cimzia notificaron mejoras significativas en la función física evaluada por el Cuestionario de Evaluación de la Salud – Índice de Incapacidad (HAQ-DI), en dolor evaluado por la Evaluación del Paciente del Dolor en Artritis (PAAP) y el cansancio (fatiga) notificada por la Escala de Evaluación de la Fatiga (FAS) en comparación con el placebo. Los pacientes tratados con Cimzia notificaron mejoras significativas en la calidad de vida relacionada con la salud medida por la artritis psoriásica QoL (PsAQoL) y el Resumen del Componente Físico y Mental SF-36 y en la artritis psoriásica relacionada con la productividad en el trabajo y en el hogar, como se notificó en la Encuesta de Productividad del Trabajo en comparación con el placebo. La mejoría en todos los resultados mencionados anteriormente se mantuvo hasta la semana 216.

Psoriasis en placas

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de Cimzia en dos estudios controlados con placebo (CIMPASI-1 y CIMPASI-2) y un estudio controlado con placebo y con tratamiento activo (CIMPACT) en pacientes de ≥ 18 años de edad con psoriasis en placas crónica de moderada a grave durante al menos 6 meses. Los pacientes tenían una puntuación en el Índice de gravedad y extensión de la psoriasis (PASI) de ≥ 12 , una afectación de la superficie corporal (BSA) de $\geq 10\%$ y una evaluación global de la psoriasis por el médico (PGA) de ≥ 3 , y eran candidatos a tratamientos sistémicos y/o fototerapia y/o fotoquimioterapia. Se excluyó de los estudios de fase III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 y CIMPACT) a los pacientes que fueron no respondedores "primarios" para algún tratamiento biológico previo (definidos como sin respuesta en las primeras 12 semanas de tratamiento). En el estudio CIMPACT se evaluó la eficacia y la seguridad de Cimzia en comparación con etanercept.

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

En CIMPASI-1 y CIMPASI-2 se evaluó a 234 y 227 pacientes respectivamente. En los dos estudios se asignó aleatoriamente a los pacientes para recibir placebo o Cimzia 200 mg cada 2 semanas (tras

una dosis de carga de Cimzia 400 mg en las semanas 0, 2 y 4) o Cimzia 400 mg cada 2 semanas. En la semana 16, los pacientes asignados aleatoriamente a Cimzia que alcanzaron una respuesta PASI 50 continuaron recibiendo Cimzia hasta la semana 48 a la misma dosis aleatorizada. Los pacientes inicialmente asignados de forma aleatoria para recibir placebo que alcanzaron una respuesta PASI 50 pero no una respuesta PASI 75 en la semana 16, recibieron Cimzia 200 mg cada 2 semanas (con una dosis de carga de Cimzia 400 mg en las semanas 16, 18 y 20). Los pacientes con una respuesta inadecuada en la semana 16 (sin respuesta PASI 50) fueron considerados aptos para recibir Cimzia 400 mg en abierto cada 2 semanas durante un máximo de 128 semanas.

En el estudio CIMPACT se evaluó a 559 pacientes. Se asignó aleatoriamente a los pacientes para recibir placebo o Cimzia 200 mg cada 2 semanas (tras una dosis de carga de Cimzia 400 mg en las semanas 0, 2 y 4) o Cimzia 400 mg cada 2 semanas hasta la semana 16, o etanercept 50 mg dos veces a la semana hasta la semana 12. Los pacientes inicialmente asignados de forma aleatoria para recibir Cimzia que alcanzaron una respuesta PASI 75 en la semana 16 fueron aleatorizados de nuevo teniendo en cuenta su pauta posológica original. Los pacientes tratados con Cimzia 200 mg cada 2 semanas fueron aleatorizados de nuevo para recibir Cimzia 200 mg cada 2 semanas, Cimzia 400 mg cada 4 semanas o placebo. Los pacientes tratados con Cimzia 400 mg cada 2 semanas fueron aleatorizados de nuevo para recibir Cimzia 400 mg cada 2 semanas, Cimzia 200 mg cada 2 semanas o placebo. Se evaluó a los pacientes de forma doble ciego y controlada con placebo hasta la semana 48. Los sujetos que no alcanzaron una respuesta PASI 75 en la semana 16 pasaron a un grupo de rescate y recibieron Cimzia 400 mg en abierto cada 2 semanas durante un máximo de 128 semanas.

En los tres estudios, al periodo de mantenimiento ciego de 48 semanas le siguió un período de tratamiento abierto de 96 semanas para los pacientes con al menos respuesta PASI 50 en la semana 48. Todos estos pacientes, incluidos aquellos que recibían Cimzia 400 mg cada 2 semanas, comenzaron el periodo abierto con Cimzia 200 mg cada 2 semanas.

Los pacientes eran predominantemente varones (64 %) y caucásicos (94 %), con una edad media de 45,7 años (de 18 a 80 años); de estos, el 7,2 % tenían ≥ 65 años. De los 850 pacientes asignados aleatoriamente para recibir placebo o Cimzia en estos estudios controlados con placebo, el 29 % no había recibido tratamientos sistémicos previos para tratar la psoriasis. El 47 % había recibido previamente fototerapia o fotoquimioterapia, y el 30 % había recibido terapia biológica previa para tratar la psoriasis. De los 850 pacientes, el 14 % había recibido al menos un antagonista del TNF, el 13 % un fármaco anti IL 17 y el 5 % un fármaco anti IL 12/23. El dieciocho por ciento de los pacientes notificó antecedentes de artritis psoriásica en el inicio. La puntuación PASI media inicial era de 20, oscilando entre 12 y 69. La puntuación PGA inicial oscilaba entre moderada (70 %) y grave (30 %). El BSA medio inicial era del 25 % y oscilaba entre el 10 % y el 96 %.

Respuesta clínica en las semanas 16 y 48.

En la Tabla 11 se presentan los principales resultados de los estudios CIMPASI-1 y CIMPASI-2.

Tabla 11. Respuesta clínica en los estudios CIMPASI-1 y CIMPASI-2 en la semana 16 y en la semana 48

	Semana 16			Semana 48	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg c2s ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg c2s N=88	Cimzia 200 mg c2s N=95	Cimzia 400 mg c2s N=88
PGA de blanqueamiento completo o casi completo ^{b)}	4,2 %	47,0 %*	57,9 %*	52,7 %	69,5 %
PASI 75	6,5 %	66,5 %	75,8 %	67,2 %	87,1 %
PASI 90	0,4 %	35,8 %*	43,6 %*	42,8 %	60,2 %
CIMPASI-2					
	Placebo N=49	Cimzia 200 mg c2s ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg c2s N=87	Cimzia 200 mg c2s N=91	Cimzia 400 mg c2s N=87
PGA de blanqueamiento completo o casi completo ^{b)}	2,0 %	66,8 %*	71,6 %*	72,6 %	66,6 %
PASI 75	11,6 %	81,4 %*	82,6 %*	78,7 %	81,3 %
PASI 90	4,5 %	52,6 %*	55,4 %*	59,6 %	62,0 %

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

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

* Cimzia frente a placebo: $p < 0,0001$.

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

Los resultados corresponden a la población aleatorizada.

En la Tabla 12 se presentan los principales resultados del ensayo CIMPACT.

Tabla 12. Respuesta clínica en el estudio CIMPACT en la semana 12 y en la semana 16

	Semana 12				Semana 16		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg c2s ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg c2s N=167	Etanercept 50 mg BiW N=170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg c2s N=165	Cimzia 400 mg c2s N=167
PASI 75	5 %	61,3 %*.§	66,7 %*.§§	53,3 %	3,8 %	68,2 %*	74,7 %*
PASI 90	0,2 %	31,2 %*	34,0 %*	27,1 %	0,3 %	39,8 %*	49,1 %*
PGA de blanqueamiento completo o casi completo ^{b)}	1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

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

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

* Cimzia frente a placebo: $p < 0,0001$.

§ La pauta posológica de Cimzia 200 mg cada 2 semanas frente a etanercept 50 mg dos veces por semana demostró su no inferioridad (la diferencia entre etanercept y Cimzia 200 mg cada 2 semanas fue del 8,0 %; CI del 95 %, -2,9, 18,9, basándose en un margen de no inferioridad previamente especificado del 10 %).

§§ La pauta posológica de Cimzia 400 mg cada 2 semanas frente a etanercept 50 mg dos veces por semana demostró su superioridad ($p < 0,05$)

** Cimzia frente a placebo $p < 0,001$. Tasas de respuesta y valores de p basados en un modelo de regresión logística.

Los datos perdidos se imputaron utilizando imputación múltiple basada en el método MCMC. Los resultados corresponden a la población aleatorizada.

En los 3 estudios, la tasa de respuesta PASI 75 comenzando en la semana 4 fue significativamente más alta para Cimzia que para placebo.

Las dos dosis de Cimzia demostraron su eficacia en comparación con el placebo con independencia de la edad, sexo, peso corporal, IMC, duración de la enfermedad psoriásica, tratamiento previo con terapias sistémicas y tratamiento previo con agentes biológicos.

Mantenimiento de la respuesta.

En un análisis que incluyeron los resultados de CIMPASI-1 y CIMPASI-2 se observó que, entre los pacientes que presentaban respuesta PASI 75 en la semana 16 y recibían Cimzia 400 mg cada 2 semanas o Cimzia 200 mg cada 2 semanas (N=134 de 175 sujetos aleatorizados), o Cimzia 200 mg cada 2 semanas (N=132 de 186 sujetos aleatorizados), el mantenimiento de la respuesta en la semana

48 fue del 98,0 % y del 87,5 %, respectivamente. Entre los pacientes con PGA de blanqueamiento completo o casi completo en la semana 16 y que recibían Cimzia 400 mg cada 2 semanas (N=103 de 175) o Cimzia 200 mg cada 2 semanas (N=95 de 186), el mantenimiento de la respuesta en la semana 48 fue del 85,9 % y del 84,3 %, respectivamente.

Después de 96 semanas adicionales de tratamiento abierto (semana 144 del estudio), se evaluó el mantenimiento de la respuesta. El veintiuno por ciento de todos los sujetos aleatorizados se perdió para el seguimiento antes de la semana 144. Aproximadamente el 27 % de los sujetos que finalizaron el ensayo y que entraron en el tratamiento abierto entre las semanas 48 y 144 con Cimzia 200 mg cada 2 semanas vieron aumentada su dosis a Cimzia 400 mg cada 2 semanas para el mantenimiento de la respuesta. En un análisis en el que todos los pacientes con fracaso al tratamiento se consideraron sin respuesta, el mantenimiento de la respuesta del grupo de tratamiento con Cimzia 200 mg cada 2 semanas, después de 96 semanas adicionales de tratamiento abierto, fue del 84,5 % para PASI 75 para los sujetos del estudio con respuesta en la semana 16, y del 78,4 % para PGA de blanqueamiento completo o casi completo. El mantenimiento de la respuesta del grupo de tratamiento con Cimzia 400 mg cada 2 semanas, que entró en el periodo abierto con Cimzia 200 mg cada 2 semanas, fue del 84,7 % para PASI 75 para los sujetos del estudio con respuesta en la semana 16, y del 73,1 % para PGA de blanqueamiento completo o casi completo.

Estas tasas de respuesta se calcularon basándose en un modelo de regresión logística en el que los datos perdidos se imputaron a lo largo de 48 o 144 semanas utilizando imputación múltiple (método MCMC) combinada con la NRI para los fracasos al tratamiento.

En el estudio CIMPACT, entre los sujetos que presentaban respuesta PASI 75 en la semana 16, que recibían Cimzia 400 mg cada 2 semanas y que fueron aleatorizados de nuevo a recibir Cimzia 400 mg cada 2 semanas, Cimzia 200 mg cada 2 semanas o placebo, hubo un porcentaje más alto de respuestas PASI 75 en la semana 48 en los grupos de Cimzia que en el de placebo (98,0 %, 80,0 % y 36,0 %, respectivamente). Entre los pacientes que presentaban respuesta PASI 75 en la semana 16, que recibían Cimzia 200 mg cada 2 semanas y que fueron aleatorizados de nuevo a recibir Cimzia 400 mg cada 4 semanas, Cimzia 200 mg cada 2 semanas o placebo, hubo también un porcentaje más alto de respuestas PASI 75 en la semana 48 en los grupos de Cimzia que en el de placebo (88,6 %, 79,5 % y 45,5 % respectivamente). Para los datos perdidos se utilizó la imputación de no respondedores.

Calidad de vida/Resultados percibidos por los pacientes

Se demostraron mejoras estadísticamente significativas en la semana 16 (CIMPASI-1 y CIMPASI-2) desde el momento inicial en comparación con el placebo en el Índice de calidad de vida dermatológica (DLQI). Los descensos medios (mejoras) en el DLQI desde el momento inicial se situaron entre -8,9 y -11,1 con Cimzia 200 mg cada 2 semanas, entre -9,6 y -10,0 con Cimzia 400 mg cada 2 semanas, en comparación con placebo entre -2,9 y -3,3 en la semana 16.

Además, en la semana 16 el tratamiento con Cimzia se asoció a una mayor proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación en el DLQI de 0 o 1 (Cimzia 400 mg cada 2 semanas, 45,5 % y 50,6

% respectivamente; Cimzia 200 mg cada 2 semanas, 47,4 % y 46,2 % respectivamente, en comparación con placebo, 5,9 % y 8,2 % respectivamente).

Las mejoras en la puntuación DLQI se mantuvieron o descendieron ligeramente hasta la semana 144.

Los pacientes tratados con Cimzia refirieron mejoras superiores comparados con placebo, en la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS-D).

Immunogenicidad

Artritis reumatoide

En los estudios en artritis reumatoide controlados con placebo el porcentaje total de pacientes con anticuerpos detectables contra Cimzia en al menos una ocasión fue del 9,6%. Aproximadamente un tercio de los pacientes con anticuerpos positivos tuvieron anticuerpos con actividad neutralizante *in vitro*. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores (MTX) tuvieron una tasa menor de desarrollo de anticuerpos que los pacientes que no estaban tomando inmunosupresores al inicio de los estudios. La formación de anticuerpos estuvo asociada con concentraciones plasmáticas de fármaco disminuidas y en algunos pacientes, con eficacia reducida.

En dos ensayos abiertos de larga duración (hasta 5 años de exposición), el porcentaje total de pacientes con anticuerpos detectables para Cimzia en al menos una ocasión fue del 13% (8,4% del total de pacientes tuvieron formación transitoria de anticuerpos y un 4,7% adicional tuvieron formación persistente de anticuerpos para Cimzia). El porcentaje total de pacientes que fueron anticuerpo positivo con una reducción persistente de la concentración plasmática se estimó en un 9,1%. Al igual que en los ensayos controlados con placebo, ser anticuerpo positivo se asoció con una reducción de la eficacia en algunos pacientes.

Un modelo farmacodinámico basado en los datos del estudio Fase III sirvió para predecir que alrededor del 15% de los pacientes desarrollan anticuerpos en 6 meses con el régimen de dosificación recomendado (200 mg cada 2 semanas tras una dosis de carga) sin cotratamiento con MTX. Este número desciende al aumentar las dosis del tratamiento concomitante con MTX. Estos datos están razonablemente en concordancia con los datos observados.

Espondiloartritis axial

En el ensayo AS001 en pacientes con espondiloartritis axial (que engloba subpoblaciones de espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fase III controlado con placebo el porcentaje total de pacientes con anticuerpos detectables contra Cimzia en al menos una ocasión hasta la semana 24 fue del 4,4%. La formación de anticuerpo estuvo asociada con concentración plasmática de fármaco disminuida.

A lo largo de todo el ensayo (hasta la semana 192), el porcentaje global de pacientes con anticuerpos detectables a Cimzia en al menos una ocasión fue del 9,6% (4,8% tuvieron formación transitoria y un 4,8% adicional tuvo formación constante de anticuerpos de Cimzia). Se estimó en un 6,8% el porcentaje global de pacientes que fueron anticuerpo positivo con una reducción constante de la

concentración plasmática del fármaco.

Artritis psoriásica

En los estudios en pacientes con artritis psoriásica fase III controlados con placebo el porcentaje total de pacientes con anticuerpos detectables contra Cimzia en al menos una ocasión hasta la semana 24 fue del 11,7%. La formación de anticuerpo estuvo asociada con concentración plasmática de fármaco disminuida.

A lo largo del todo el ensayo (hasta 4 años de exposición), el porcentaje global de pacientes con anticuerpos detectables a Cimzia en al menos una ocasión fue del 17,3% (8,7% tuvieron formación transitoria y un 8,7% adicional tuvo formación constante de anticuerpos a Cimzia). Se estimó en un 11,5% el porcentaje global de pacientes que fueron anticuerpo positivo con una reducción constante de la concentración plasmática del fármaco.

Psoriasis en placas

En los estudios de fase III controlados con placebo y con tratamiento activo, los porcentajes de pacientes con un resultado positivo para anticuerpos contra Cimzia durante el tratamiento en al menos una ocasión hasta la semana 48 fueron, respectivamente, del 8,3 % (22/265) y del 19,2 % (54/281) para Cimzia 400 mg cada 2 semanas y Cimzia 200 mg cada 2 semanas. En CIMPASI-1 y CIMPASI-2, presentaron anticuerpos sesenta pacientes, 27 de los cuales fueron anticuerpos neutralizantes. Los primeros casos de presencia de anticuerpos en el periodo de tratamiento abierto se observaron en el 2,8 % (19/668) de los pacientes. La presencia de anticuerpos se acompañó de una disminución de la concentración plasmática del fármaco, y en algunos pacientes de una reducción de la eficacia.

Para todas las indicaciones

En un ELISA los datos mostrados anteriormente reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados para anticuerpos contra Cimzia se consideran positivos, y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del estudio. Además, la incidencia de anticuerpos observada en un estudio puede estar influenciada por diferentes factores incluyendo el manejo de las muestras, los tiempos de recogida de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, no es apropiada la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Cimzia con la incidencia de anticuerpos contra otros antagonistas del TNF.

AxSpA no radiográfica

En el ensayo controlado con placebo en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica, en el que se utilizó una prueba más sensible y tolerante al fármaco que en ensayos anteriores, la incidencia global de pacientes que dieron positivo para anticuerpos contra certolizumab pegol fue del 97% (248/255 pacientes) después de hasta 52 semanas de tratamiento. Solo los títulos más elevados se asociaron con niveles plasmáticos reducidos de certolizumab pegol; sin embargo, no se observó ningún impacto sobre la eficacia. Alrededor del 22 % (54/248) de los pacientes que dieron positivo para anticuerpos contra certolizumab pegol en cualquier momento, presentaron anticuerpos que se clasificaron como neutralizadores.

2.2 Propiedades farmacocinéticas

En términos generales las concentraciones plasmáticas de certolizumab pegol fueron proporcionales a la dosis. La farmacocinética observada en pacientes con artritis reumatoide y psoriasis coincidió con

la observada en sujetos sanos.

Absorción

Tras la administración subcutánea, las concentraciones plasmáticas máximas de certolizumab pegol se alcanzaron entre las 54 y las 171 horas posteriores a la inyección. El certolizumab pegol tiene una biodisponibilidad (F) del 80% aproximadamente (intervalo entre 76% a 88%) tras la administración subcutánea en comparación con la administración intravenosa.

Distribución

En un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con artritis reumatoide se estimó el volumen aparente de distribución (V/F) en 8,01 l y en 4,71 l en un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con psoriasis en placas.

Biotransformación y eliminación

La pegilación, es decir, la unión covalente de polímeros de PEG a péptidos, retrasa la eliminación de esas moléculas peptídicas de la circulación por diferentes mecanismos, incluyendo la disminución del aclaramiento renal, la disminución de la proteólisis y la disminución de la inmunogenicidad. Por consiguiente, certolizumab pegol es un fragmento Fab' de un anticuerpo conjugado con PEG con el fin de prolongar la semivida de eliminación plasmática terminal del fragmento Fab' hasta un valor similar al de la molécula de anticuerpo completo. La semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$) fue aproximadamente de 14 días para todas las dosis estudiadas.

En un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con artritis reumatoide, el aclaramiento estimado tras la administración subcutánea fue de 21,0 ml/h, con una variabilidad interindividual del 30,8% (CV) y una variabilidad entre mediciones del 22,0%. Cuando se evaluó mediante el método ELISA anterior, la presencia de anticuerpos frente a certolizumab pegol produjo un aumento de aproximadamente tres veces en el aclaramiento. En comparación con una persona de 70 kg, en pacientes con artritis reumatoide que pesaban 40 kg y 120 kg el aclaramiento fue un 29% inferior y un 38% superior respectivamente. El aclaramiento posterior a la administración subcutánea en pacientes con psoriasis fue de 14 ml/h, con una variabilidad interindividual del 22,2 % (CV).

El fragmento Fab' consta de compuestos proteínicos y se espera que se degrade a péptidos y aminoácidos por proteólisis. El componente PEG desconjugado se elimina rápidamente del plasma y es excretado por vía renal en cantidad desconocida.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del certolizumab pegol o su fracción PEG. Sin embargo, en análisis farmacocinéticos poblacionales basados en sujetos con insuficiencia renal leve no se observó ningún efecto sobre el aclaramiento de creatinina. No hay datos suficientes para proporcionar una recomendación posológica en insuficiencia renal moderada o grave. Se espera que la farmacocinética de la fracción PEG de certolizumab pegol sea dependiente de la función renal, pero no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se han realizado estudios clínicos específicos en ancianos. Sin embargo, en un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con artritis reumatoide en el que 78 sujetos (13,2% de la población) tenían 65 años o más y el sujeto más mayor tenía 83 años, no se observó ningún efecto de la edad. No se observó efecto de la edad en un análisis farmacocinético poblacional de pacientes adultos con psoriasis en placas.

Género

No hubo efecto del género sobre la farmacocinética de certolizumab pegol. Ya que el aclaramiento desciende al descender el peso corporal, las mujeres pueden obtener generalmente una exposición sistémica algo mayor de certolizumab pegol.

Relación Farmacocinética/farmacodinámica

En base a los datos de los estudios clínicos Fase II y Fase III se estableció una relación de tipo dosis respuesta entre la concentración plasmática media de certolizumab pegol durante un intervalo de dosis (C_{media}) y la eficacia (definición por respondedor ACR 20). La C_{media} típica que produce la mitad de la probabilidad máxima de una respuesta ACR 20 (EC50) fue 17 $\mu\text{g/ml}$ (IC del 95%: 10-23 $\mu\text{g/ml}$). Del mismo modo, de los datos de ensayos clínicos de fase III realizados en pacientes con psoriasis se ha establecido la existencia de una relación exposición-respuesta a nivel poblacional entre la concentración plasmática de certolizumab pegol y PASI con un EC90 de 11,1 $\mu\text{g/ml}$.

2.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos pivotaes de seguridad se realizaron en monos *Cynomolgus*. En ratas y monos, a dosis superiores a las utilizadas en humanos, la histopatología reveló vacuolización celular, presente fundamentalmente en macrófagos en numerosos órganos (ganglios linfáticos, en las zonas de inyección, bazo, glándulas suprarrenales, útero, cérvix, plexos coroideos del cerebro y en las células epiteliales de los plexos coroideos). Es probable que este hallazgo fuera causado por la captación celular de la fracción PEG. Estudios funcionales en macrófagos vacuolizados humanos *in vitro* indicaron que se mantuvieron todas las funciones evaluadas. Estudios en ratas indicaron que >90% del PEG administrado se eliminó en 3 meses tras una dosis única, siendo la orina la principal ruta de excreción.

El certolizumab pegol no presenta reactividad cruzada con el TNF del roedor. Por tanto, se han realizado estudios de toxicología reproductiva con un reactivo homólogo reconocido por el TNF de rata. El valor de estos datos para la evaluación del riesgo humano es limitado. No se observaron efectos adversos sobre el bienestar materno o sobre la fertilidad femenina, índices reproductores embriofetales y peri y postnatales en ratas utilizando un fragmento Fab' PEGilado de roedor anti-TNF α de rata (cTN3 PF) tras una supresión sostenida del TNF α . En ratas macho se observó una movilidad de los espermatozoides reducida y una tendencia a la reducción en el número de espermatozoides.

Estudios de distribución han demostrado que la transferencia del cTN3 PF a través de la placenta o de la leche a la circulación fetal y neonatal es insignificante. Certolizumab pegol no se une al receptor Fc de neonatos humanos (FcRn). Datos de un circuito cerrado humano de modelo de transferencia placentaria *in vitro* sugieren una baja o insignificante transferencia al compartimento fetal. Además, experimentos de transcitososis mediada por FcRn en células transfectadas con FcRn humano demostraron una transferencia insignificante.

En los estudios preclínicos no se demostraron efectos mutagénicos o clastogénicos. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Cimzia.

3. INDICACIONES

Artritis reumatoide

Cimzia en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para:

- a. el tratamiento de la artritis reumatoide (RA) activa de moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo MTX, haya sido inadecuada.

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

- b. el tratamiento de RA grave activa y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX u otros FAMEs.

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

Espondiloartritis axial

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

Espondilitis anquilosante (AS) (también conocida como espondiloartritis axial radiográfica)

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

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de AS (también conocida como espondiloartritis axial no-radiográfica)

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

Artritis psoriásica

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

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

Psoriasis en placas

Cimzia está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que

son candidatos para tratamientos sistémicos.

4. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Basándose en un análisis farmacocinético poblacional, el tratamiento concomitante con metotrexato, corticosteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y analgésicos no mostró efectos sobre la farmacocinética de certolizumab pegol.

No está recomendada la combinación de Cimzia y anakinra o abatacept.

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

5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección “lista de excipientes”.

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

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

6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

Los pacientes deben ser estrechamente vigilados para detectar signos y síntomas de infecciones incluyendo tuberculosis antes, durante y después del tratamiento con Cimzia. Debido a que la eliminación de Cimzia puede llevar hasta 5 meses, la vigilancia debe continuar a lo largo de todo este periodo.

El tratamiento con Cimzia no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas clínicamente importantes, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que estén controladas.

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Cimzia deben ser estrechamente vigilados. La administración de Cimzia debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva, hasta que esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Cimzia en pacientes con antecedentes de infección recurrente u oportunista o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluyendo el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

Los pacientes con artritis reumatoide pueden no manifestar los síntomas típicos de infección, incluyendo fiebre, debido a su enfermedad y a la medicación concomitante. Por tanto, la detección temprana de cualquier infección, especialmente la presentación clínica atípica de una infección grave es crítica para minimizar retrasos en el diagnóstico e inicio del tratamiento.

Se han notificado infecciones graves, incluyendo sepsis y tuberculosis (incluyendo tuberculosis

miliar, diseminada y extrapulmonar) e infecciones oportunistas (por ej. histoplasmosis, nocardia, candidiasis) en pacientes que recibían Cimzia. Algunos de estos acontecimientos fueron mortales.

Los profesionales de la salud, especialmente los médicos, deben considerar el elevado riesgo de infecciones micóticas en los pacientes que reciben estos medicamentos, los cuales deben ser monitorizados durante y después del tratamiento, vigilando la aparición de signos o síntomas de posible infección fúngica sistémica como: fiebre, malestar general, pérdida de peso, sudores, tos, disnea, infiltraciones pulmonares o enfermedades graves, incluido el shock. Mucho más aún si estos pacientes viven o viajan a zonas endémicas.

Los pacientes deben estar alertas ante síntomas como fiebre, tos, falta de aire y fatiga persistentes. Cualquier paciente que esté experimentando estos síntomas, especialmente si vive o ha trabajado en áreas en las que las enfermedades micóticas son endémicas, deben buscar atención médica inmediatamente.

Tuberculosis

Antes de iniciar el tratamiento con Cimzia, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada para los pacientes con antecedentes personales de tuberculosis o posible exposición previa a pacientes con tuberculosis activa y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar pruebas de detección adecuadas, por ej. prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax, en todos los pacientes (aplicando las recomendaciones locales). Se recomienda anotar la realización de estas pruebas en la tarjeta de alerta para el paciente. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si antes o durante el tratamiento con Cimzia se diagnostica tuberculosis activa, el tratamiento no debe iniciarse y debe suspenderse.

Si se sospecha tuberculosis inactiva (“latente”), se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis. En todas las situaciones descritas más abajo, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con Cimzia debe ser cuidadosamente considerado.

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

En pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los cuales no pueda confirmarse un tratamiento adecuado, y en pacientes que tengan factores de riesgo significativos para tuberculosis a pesar de tener un resultado negativo en el test para la tuberculosis latente, se debe considerar la utilización de un tratamiento anti-tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. Si existe alguna posibilidad de una infección por tuberculosis latente, se debe plantear la realización de pruebas biológicas para la detección de tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con Cimzia, sin importar la vacunación BCG.

En pacientes tratados con antagonistas TNF, incluyendo Cimzia, se han producido casos de

tuberculosis activa a pesar de tratamientos profilácticos previos o concomitantes para la tuberculosis. Algunos pacientes que han sido tratados con éxito para la tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras son tratados con Cimzia.

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

Reactivación del virus de la Hepatitis B (VHB)

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista TNF incluyendo Cimzia, y que son portadores crónicos de este virus (esto es, positivos para el antígeno de superficie). Algunos casos tuvieron un desenlace mortal.

Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Cimzia deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar cualquier signo y/o síntoma de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante los meses siguientes a la finalización del tratamiento. No hay suficientes datos disponibles sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB que reciben de forma conjunta tratamiento con antivirales y antagonistas TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Cimzia y se debe iniciar un tratamiento antiviral eficaz junto con un tratamiento de soporte adecuado.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se conoce el papel que puede tener el tratamiento antagonista del TNF en el desarrollo de neoplasias. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con un antagonista del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia, y al considerar la continuación del tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia.

Con el conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

En estudios clínicos con Cimzia y otros antagonistas del TNF se han notificado más casos de linfoma y otras neoplasias entre los pacientes que estaban recibiendo antagonistas del TNF que en los pacientes control que estaban recibiendo placebo. En la etapa post-comercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas de TNF.

Existe un mayor riesgo basal de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria altamente activa y de larga duración, que complica la estimación del riesgo.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con antecedentes de neoplasia o en los que el tratamiento con Cimzia continúe tras haber desarrollado una neoplasia.

Cánceres de piel

Se han notificado también casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo certolizumab pegol. Se recomienda el examen periódico de la piel, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para el cáncer de piel.

Neoplasias pediátricas

Se han notificado neoplasias, algunas mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento \leq 18 años de edad) en la etapa post-comercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. El resto de los casos representa una variedad de diferentes neoplasias e incluyen neoplasias raras normalmente asociadas a la inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

En pacientes tratados con antagonistas del TNF se han notificado casos post-comercialización de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL). Este raro tipo de linfoma de células T cursan con una progresión muy agresiva y su desenlace es, por lo general, mortal. La mayoría de los casos notificados con antagonistas del TNF ocurrieron en adolescentes y hombres jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina y/o 6-mercaptopurina de forma concomitante con un antagonista del TNF durante o previo al diagnóstico. No se puede descartar el riesgo de desarrollar linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con Cimzia.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

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

Insuficiencia cardiaca congestiva

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

Reacciones hematológicas

En raras ocasiones se han notificado casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del TNF. En pacientes tratados con Cimzia se han notificado reacciones adversas del sistema hematológico incluyendo citopenias clínicamente significativas (por ej. leucopenia,

pancitopenia, trombocitopenia). Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de presentar signos y síntomas de discrasias sanguíneas o infección (por ej. fiebre persistente, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con Cimzia. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Cimzia.

Acontecimientos neurológicos

La utilización de antagonistas del TNF se ha asociado en raros casos con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple. En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición deben considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento antagonista del TNF antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. En pacientes tratados con Cimzia se han notificado casos raros de trastornos neurológicos, incluyendo trastorno convulsivo, neuritis y neuropatía periférica.

Hipersensibilidad

Se han notificado en raras ocasiones reacciones de hipersensibilidad graves tras la administración de Cimzia. Algunas de estas reacciones se observaron tras la primera administración de Cimzia. Si ocurren reacciones graves se debe interrumpir inmediatamente la administración de Cimzia e iniciar el tratamiento apropiado.

Se debe tener precaución en pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad grave a otro antagonista del TNF, ya que hay escasos datos sobre el uso de Cimzia en estos pacientes.

Sensibilidad al látex

La cubierta de la aguja dentro de la tapa removible de la jeringa prellenada de Cimzia, contiene 7% de un derivado de látex de caucho natural (ver la sección de DATOS FARMACÉUTICOS). El contacto con el látex de caucho natural puede causar reacciones alérgicas graves en individuos sensibles al látex. Hasta la fecha no se ha detectado la presencia de proteína de látex antigénica en la tapa removible de la aguja de Cimzia. Sin embargo, no puede descartarse completamente un riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad en personas sensibles al látex.

Inmunosupresión

Debido a que el factor de necrosis tumoral (TNF) media la inflamación y modula la respuesta inmune celular, existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia, puedan causar inmunosupresión, afectando a las defensas del huésped contra infecciones y neoplasias.

Autoinmunidad

El tratamiento con Cimzia puede dar lugar a la formación de anticuerpos antinucleares (AAN) y, con poca frecuencia, al desarrollo de un síndrome tipo lupus. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Cimzia sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas parecidos a los de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con Cimzia, se debe interrumpir el tratamiento. Cimzia no se ha estudiado específicamente en población con lupus.

Vacunas

Los pacientes tratados con Cimzia pueden ser vacunados, excepto con vacunas vivas. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas vivas o sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes que reciben Cimzia. Las vacunas vivas no deben administrarse conjuntamente con Cimzia.

En un estudio clínico controlado con placebo en pacientes con artritis reumatoide, se observó una respuesta de anticuerpos similar entre Cimzia y el grupo placebo cuando la vacuna neumocócica polisacárida y la vacuna contra la gripe se administraron conjuntamente con Cimzia. Los pacientes tratados con Cimzia y metotrexato concomitantemente tuvieron una respuesta humoral más baja en comparación con los pacientes tratados únicamente con Cimzia. La importancia clínica de esto se desconoce.

Administración concomitante con otros agentes biológicos

En estudios clínicos se han notificado infecciones graves y neutropenia con el uso concurrente de anakinra (un antagonista de la interleuquina-1) o abatacept (un modulador CD28) y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio añadido en comparación con el tratamiento del antagonista del TNF solo. Por la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con la combinación de otro antagonista del TNF tanto con abatacept como con anakinra, se ha visto que dichas combinaciones pueden producir una toxicidad similar. Por tanto, no se recomienda la utilización de Cimzia en combinación con anakinra o abatacept.

Cirugía

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

Prueba del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa)

Se han detectado interferencias con ciertas pruebas de la coagulación en pacientes tratados con Cimzia. Cimzia puede provocar un aumento erróneo en los resultados de la prueba TTPa en pacientes sin anomalías de la coagulación. Este efecto se ha observado mediante la prueba de TTP-Anticoagulante lúpico (AL) y mediante las pruebas automáticas del tiempo de tromboplastina parcial activado estándar (STA-PTT) de Diagnostica Stago, y las pruebas HemosIL APTT-SP líquido y HemosIL sílica liofilizada de Instrumentation Laboratories. También pueden verse afectadas otras pruebas TTPa. No hay evidencia de que el tratamiento con Cimzia tenga efecto sobre la coagulación *in vivo*. Después de que los pacientes reciban Cimzia se debe tener precaución con la interpretación de las anomalías en los resultados de la coagulación. No se ha observado interferencia con las pruebas del tiempo de trombina (TT) y del tiempo de protrombina (TP).

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos hubo una incidencia de infecciones aparentemente superior entre los sujetos ≥ 65 años, en comparación con sujetos más jóvenes, aunque la experiencia es limitada. Se debe tener

precaución cuando se trate a los pacientes de edad avanzada y prestar especial atención a la aparición de infecciones.

7. FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

Los datos obtenidos de 1300 embarazos seguidos de forma prospectiva y expuestos a Cimzia, con resultado conocido, que incluían más de 1000 embarazos con exposición al fármaco durante el primer trimestre, no indican un efecto de malformaciones atribuibles a Cimzia. Se están recopilando más datos, ya que la experiencia clínica disponible es todavía limitada para concluir que no existe un mayor riesgo asociado a la administración de Cimzia durante el embarazo.

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

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

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

Lactancia

En un estudio clínico en 17 mujeres en periodo de lactancia tratadas con Cimzia, ha demostrado una mínima transferencia de certolizumab pegol del plasma materno a la leche. El porcentaje de la dosis materna de certolizumab pegol que llega a un lactante en un periodo de 24 horas se estimó entre el 0,04% y 0,30%. Además, ya que certolizumab pegol es una proteína que se degrada en el tracto gastrointestinal tras la administración oral, se espera que la biodisponibilidad absoluta del fármaco sea muy baja en un lactante. Consecuentemente, Cimzia puede administrarse durante la lactancia.

Fertilidad

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

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

en los parámetros de calidad del semen comparado con placebo.

8. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cimzia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir mareos (incluyendo vértigo, alteraciones de la visión y fatiga) tras la administración de Cimzia.

9. INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

10. REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Artritis Reumatoide

Cimzia se ha estudiado en 4,049 pacientes con artritis reumatoide en estudios controlados y abiertos durante 92 meses.

En los estudios controlados con placebo, los pacientes que recibieron Cimzia tuvieron una duración de la exposición aproximadamente 4 veces superior en comparación con el grupo placebo. Esta diferencia en la exposición esta debida fundamentalmente a que en los pacientes con placebo su retirada anticipada fue más probable. Además, los estudios RA-I y RA-II tuvieron una retirada obligatoria de no respondedores en la semana 16, la mayoría de los cuales estaban en el grupo placebo. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos durante los estudios controlados fue del 4,4% para los pacientes tratados con Cimzia y del 2,7% para los pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes estuvieron, según la clasificación por órganos y sistemas, dentro del grupo de Infecciones e infestaciones, notificadas en el 14,4% de los pacientes con Cimzia y en el 8,0% de los pacientes con placebo, dentro del grupo de Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, notificadas en el 8,8% de los pacientes con Cimzia y en el 7,4% de los pacientes con placebo, y dentro del grupo Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, notificadas en el 7,0% de los pacientes con Cimzia y 2,4% de los pacientes con placebo.

Espondiloartritis axial

Cimzia se estudió en 325 pacientes con espondiloartritis axial activa (que incluye la espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica) en el estudio clínico AS001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo, seguida de un periodo de 24 semanas a dosis ciega y un periodo de 156 semanas de tratamiento abierto. Cimzia también se estudió en 317 pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica en un estudio controlado con placebo durante 52 semanas (AS0006). Cimzia también se estudió en un ensayo abierto de 96 semanas en 89 pacientes con Espondiloartritis axial con antecedentes de exacerbaciones de uveítis anterior. En los 3 estudios el perfil de seguridad para estos pacientes fue consistente con el perfil de seguridad en artritis reumatoide y la experiencia previa con Cimzia.

Artritis psoriásica

Cimzia se estudió en 409 pacientes con artritis psoriásica en el estudio clínico PsA001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo, seguida de un periodo de 24 semanas

a dosis ciega y un periodo de 168 semanas de tratamiento abierto. El perfil de seguridad para los pacientes con artritis psoriásica tratados con Cimzia fue consistente con el perfil de seguridad en artritis reumatoide y la experiencia previa con Cimzia.

Psoriasis en placas

Cimzia se ha estudiado en 1112 pacientes con psoriasis en ensayos controlados y abiertos con un seguimiento de hasta 3 años. En el programa clínico de fase III, tras el periodo inicial y de mantenimiento continuó un periodo de tratamiento abierto de 96 semanas.

Los perfiles de seguridad a largo plazo de Cimzia 400 mg cada 2 semanas y de Cimzia 200 mg cada 2 semanas fueron por lo general similares y coherentes con las experiencias previas con Cimzia.

Durante los ensayos clínicos controlados, la proporción de pacientes que presentaron acontecimientos adversos graves hasta la semana 16 fue del 3,5 % para Cimzia y del 3,7 % para el placebo.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos en los ensayos clínicos controlados fue del 1,5 % entre los tratados con Cimzia y del 1,4 % entre los tratados con placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas hasta la semana 16 pertenecían, según la clasificación por órganos y sistemas, a las clases Infecciones e infestaciones, notificadas en el 6,1 % de los pacientes tratados con Cimzia y en el 7 % de los tratados con placebo, Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, notificados en el 4,1 % de los pacientes tratados con Cimzia y en el 2,3 % de los tratados con placebo, y Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, notificados en el 3,5 % de los pacientes tratados con Cimzia y en el 2,8 % de los tratados con placebo.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas, al menos posiblemente relacionadas con Cimzia, basadas principalmente en la experiencia de estudios clínicos controlados con placebo y en los casos postcomercialización se enumeran en la Tabla 1 según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente forma: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla: 1. Reacciones adversas en estudios clínicos y post-comercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuente	infecciones bacterianas (incluyendo abscesos), infecciones víricas (incluyendo herpes zoster, papilomavirus e influenza)
	Poco frecuente	sepsis (incluyendo fallo multiorgánico, shock séptico), tuberculosis (enfermedad miliar, diseminada y extrapulmonar), infecciones fúngicas (incluye oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco frecuente	neoplasias del sistema linfático y sangre (incluyendo linfoma y leucemia), tumores sólidos, cánceres de piel no melanoma, lesiones precancerosas (incluyendo leucoplasia oral, nevus melanocítico), tumores benignos y quistes (incluyendo papiloma cutáneo)
	Rara	tumores gastrointestinales, melanoma
	No conocida	carcinoma de células de Merkel*, sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	trastornos eosinofílicos, leucopenia (incluyendo neutropenia, linfopenia)
	Poco frecuente	anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, trombocitosis
	Rara	pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, morfología anormal de los glóbulos blancos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al fármaco (incluyendo shock anafiláctico), reacciones alérgicas, autoanticuerpos positivos
	Rara	edema angioneurótico, sarcoidosis, enfermedad del suero, paniculitis (incluyendo eritema nodoso), empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis**
Trastornos endocrinos	Rara	trastornos tiroideos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso
	Rara	hemosiderosis

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	ansiedad y cambios de humor (incluyendo los síntomas asociados)
	Rara	intento de suicidio, delirio, trastorno mental
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	dolores de cabeza (incluyendo migraña), alteraciones sensitivas
	Poco frecuente	neuropatías periféricas, mareo, temblor
	Rara	crisis, neuritis de pares craneales, alteración de la coordinación o del equilibrio
	No conocida	esclerosis múltiple*, Síndrome de Guillain-Barré*
Trastornos oculares	Poco frecuente	trastornos visuales (incluyendo visión reducida), inflamación del ojo y del párpado, trastorno del lagrimeo
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	tinnitus, vértigo
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardiaca), trastornos isquémicos de las arterias coronarias, arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones
	Rara	pericarditis, bloqueo auriculoventricular
Trastornos vasculares	Frecuente	hipertensión
	Poco frecuente	hemorragia o sangrado (cualquier localización), hipercoagulación (incluyendo tromboflebitis, embolia pulmonar), síncope, edema (incluyendo periférico, facial), equimosis (incluyendo hematoma, petequias)
	Rara	accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, telangiectasia

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	asma y síntomas relacionados, derrame pleural y sus síntomas, congestión e inflamación del tracto respiratorio, tos
	Rara	enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	nausea
	Poco frecuente	ascitis, úlcera y perforación gastrointestinal, inflamación del tracto gastrointestinal (cualquier localización), estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, sequedad orofaríngea
	Rara	odinofagia, hipermotilidad
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	hepatitis (incluyendo aumento de las enzimas hepáticas)
	Poco frecuente	hepatopatía (incluyendo cirrosis), colestasis, aumento de la bilirrubina sanguínea
	Rara	colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	exantema
	Poco frecuente	alopecia, nuevo episodio o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y trastornos relacionados, dermatitis y eccema, trastornos de la glándula sudorípara, úlceras cutáneas, fotosensibilidad, acné, pigmentación de la piel, sequedad de la piel, trastornos de las uñas y de los lechos ungueales
	Rara	exfoliación y descamación de la piel, trastornos vesiculares, trastornos en la textura del pelo, síndrome de Stevens-Johnson**, eritema multiforme**, reacciones liquenoides

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	trastornos musculares, aumento de la creatinfosfoquinasa sanguínea
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	insuficiencia renal, sangre en orina, síntomas uretrales y de la vejiga
	Rara	nefropatía (incluyendo nefritis)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	trastornos hemorrágicos uterinos y del ciclo menstrual (incluyendo amenorrea), trastornos de la mama
	Rara	disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	pirexia, dolor (cualquier localización), astenia, prurito (cualquier localización), reacciones en el lugar de la inyección
	Poco frecuente	escalofríos, enfermedad de tipo gripal, percepción de la temperatura alterada, sudores nocturnos, rubor
	Rara	fístula (cualquier localización)
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, prolongación del tiempo de coagulación
	Rara	aumento del ácido úrico sanguíneo
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuente	lesiones en la piel, problemas de cicatrización

* Estos acontecimientos se han relacionado con la clase de antagonistas del TNF, pero no se conoce la incidencia con Cimzia.

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

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con poca frecuencia con Cimzia en otras indicaciones: estenosis gastrointestinal y obstrucciones, deterioro de la salud física general, aborto espontáneo y azoospermia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los estudios clínicos en artritis reumatoide controlados con placebo la frecuencia de la incidencia de casos nuevos de infecciones fue 1,03 por paciente/año para todos los pacientes tratados con Cimzia y 0,92 por paciente/año para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, e infecciones del tracto respiratorio inferior e infecciones virales por herpes.

En los estudios clínicos en artritis reumatoide controlados con placebo hubo más nuevos casos de infecciones graves en los grupos de tratamiento con Cimzia (0,07 por paciente/año para todas las dosis) en comparación con los grupos placebo (0,02 por paciente/año). Las infecciones graves más frecuentes incluyeron neumonía, infección por tuberculosis. Las infecciones graves también incluían infecciones oportunistas invasivas (por ej. pneumocistosis, esofagitis fúngica, nocardiosis y herpes zoster diseminado). No hay evidencia de un aumento del riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

La tasa de incidencia de nuevos casos de infecciones en los ensayos clínicos de psoriasis controlados con placebo fue de 1,37 paciente-año para todos los pacientes tratados con Cimzia y de 1,59 paciente-año para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de las vías respiratorias superiores e infecciones víricas (incluidas infecciones por herpes). La incidencia de infecciones graves fue de 0,02 paciente-año entre los pacientes tratados con Cimzia. No se han notificado infecciones graves en los pacientes tratados con placebo. No hay evidencia de un aumento del riesgo de infecciones con la exposición continuada a lo largo del tiempo.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los estudios clínicos en artritis reumatoide con Cimzia, en los que fueron tratados un total de 4.049 pacientes, lo que representa 9.277 paciente/años, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, se observaron 121 neoplasias incluyendo 5 casos de linfoma. En los estudios clínicos en artritis reumatoide con Cimzia, los casos de linfoma se encontraron con una tasa de incidencia de 0,05 por 100 paciente/años y el melanoma con una tasa de incidencia de 0,08 por 100 paciente/años. Se observó también un caso de linfoma en el estudio clínico en Fase III de artritis psoriásica.

En un total de 1112 pacientes incluidos en los ensayos clínicos en psoriasis con Cimzia, que representan 2300 paciente/año, se han observado, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, 11 neoplasias malignas, incluyendo 1 caso de linfoma.

Autoinmunidad

En los estudios pivotaes en artritis reumatoide, de los pacientes que al inicio eran AAN negativos

el 16,7% de los tratados con Cimzia desarrollaron valores de AAN positivos, en comparación con el 12,0% de los pacientes en el grupo placebo. De los pacientes que al inicio eran anticuerpos anti-dsDNA negativos el 2,2% de los tratados con Cimzia desarrollaron valores de anticuerpos anti-dsDNA positivos, en comparación con el 1,0% de los pacientes en el grupo placebo. Tanto en los estudios clínicos de seguimiento abiertos como en los controlados con placebo en artritis reumatoide se notificaron con poca frecuencia casos de síndromes de tipo lupus. Raramente se han notificado otras enfermedades mediadas por el sistema inmunitario; no se conoce la relación causal con Cimzia. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Cimzia sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Aumento de la creatina fosfoquinasa

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Comunicar a su médico de cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto.

11. TRATAMIENTO EN CASO DE SOBREDOSIS

Durante los estudios clínicos no se observó toxicidad limitante de la dosis. Se administraron dosis múltiples de hasta 800 mg por vía subcutánea y de 20 mg/kg por vía intravenosa. En caso de sobredosis se recomienda realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes con el fin de detectar cualquier reacción o efecto adverso e iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

12. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

entregarse una tarjeta de información especial a los pacientes.

Posología

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, psoriasis en placas

Dosis de carga

La dosis inicial recomendada de Cimzia para pacientes adultos es de 400 mg (administrado como 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) en las semanas 0, 2 y 4. En artritis reumatoide y artritis psoriásica, durante el tratamiento con Cimzia se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado.

Dosis de mantenimiento

Artritis reumatoide

Después de la dosis de inicio, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para los pacientes adultos con artritis reumatoide es de 200 mg cada 2 semanas. Una vez se confirma la respuesta clínica, se puede considerar una dosis alternativa de mantenimiento de 400 mg cada 4 semanas. Durante el tratamiento con Cimzia se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado.

Espondiloartritis axial

Después de la dosis de inicio, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para los pacientes con espondiloartritis axial es de 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas.

Artritis psoriásica

Después de la dosis de inicio, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para los pacientes adultos con artritis psoriásica es de 200 mg cada 2 semanas. Una vez se confirma la respuesta clínica, se puede considerar una dosis alternativa de mantenimiento de 400 mg cada 4 semanas. Durante el tratamiento con Cimzia se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado.

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

Psoriasis en placas

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

Los datos disponibles en adultos con psoriasis en placas parecen indicar que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 16 primeras semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente la continuación del tratamiento en pacientes que no presenten indicios de beneficio terapéutico dentro de las 16 primeras semanas de tratamiento. Algunos pacientes que presentan una respuesta inicial parcial pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado más allá de las 16 semanas.

Dosis olvidada

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

Población pediátrica (<18 años)

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

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

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

Insuficiencia hepática y renal

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

Forma de administración

El contenido total de la jeringa prellenada (1 ml) debe administrarse únicamente como inyección subcutánea. Las zonas adecuadas para la inyección incluyen el muslo o el abdomen.

Tras un adecuado entrenamiento en la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse este medicamento usando la jeringa prellenada si su médico lo considera apropiado y con el seguimiento médico necesario.

Consultar a su médico o farmacéutico para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

13. DATOS FARMACÉUTICOS

13.1 Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar la jeringa prellenada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

13.2 Período de validez

24 meses

No utilizar el producto después de la fecha de expira indicada en la caja y etiqueta.

13.3 Lista de excipientes

Acetato de sodio

Cloruro de sodio

Agua para inyectables

13.4 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón con 2 jeringas prellenadas de 1 ml (vidrio tipo I) con un tapón de émbolo (bromobutilo), aguja de 25 G x ½ y 2 almohadillas impregnadas de alcohol. La cubierta de la aguja es de caucho estireno butadieno, el cual contiene 7% de epoxipreno, un derivado del látex de caucho natural, (ver la sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

13.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa vigente local. En el inserto se dan instrucciones detalladas para la preparación y administración de la jeringa prellenada de Cimzia.

DIRECCIÓN Y TELÉFONO DE LA EMPRESA PARA OBTENER MAYOR INFORMACIÓN CIENTÍFICA

Laboratorios Biopas S.A.C.

Calle El Boulevard N° 182, Int. 902. Urb. Hogares de Monterrico Chico, Santiago de Surco.

Lima - Perú.

Enero 2023

Certolizumab pegol ccds v4.0 – ccds v5.0 DL Renovación

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE UNA INYECCIÓN DE CIMZIA

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

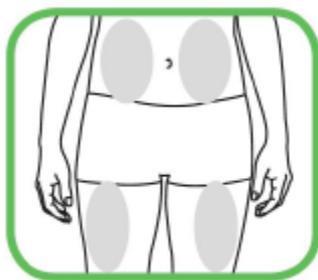
No se debe mezclar el contenido en la misma jeringa o vial con ningún otro medicamento.

1. Preparación

- Retira la caja de Cimzia del refrigerador.
Si no está el sello(s) o está roto – no lo use y contacte con su médico.
- Retire los siguientes elementos de la caja de Cimzia y colóquelos sobre una superficie plana y limpia:
 - Una o dos jeringas prellenadas, dependiendo de su dosis prescrita.
 - Una o dos toallitas con alcohol.
- Compruebe la fecha de caducidad de la jeringa y de la caja. No utilice Cimzia después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la jeringa después de Exp.
- Deje que la jeringa prellenada alcance una temperatura ambiente. Esto llevará 30 minutos. Esto ayudará a reducir las molestias en el momento de la inyección.
 - No caliente la jeringa prellenada – deje que se atempere por sí sola.
- No retire la tapa hasta que esté listo para inyectar.
- Lave y seque sus manos perfectamente.

2. Elección y preparación de la zona de inyección

- Elija una zona en su muslo o vientre.



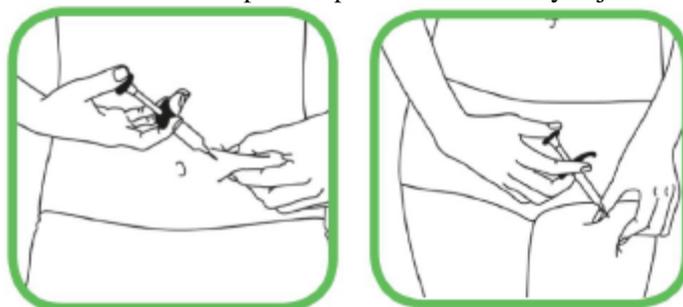
- Cada nueva inyección debe ponerse en una zona separada de la zona de la última inyección.
- Nunca se pinche en una zona donde la piel esté enrojecida, contusionada o endurecida.
- Limpie la zona de inyección con la toallita con alcohol que se adjunta, siguiendo un movimiento circular de dentro afuera.
- No vuelva a tocar esta zona antes de la inyección.

3. Inyección

- NO agite la jeringa.



- Compruebe el medicamento en el cuerpo de la jeringa.
- No use si la solución está descolorida, turbia o si puede ver partículas en ella. Puede observar burbujas de aire. Esto es normal. Inyectar de forma subcutánea una solución, la cual contiene burbujas de aire es inofensivo.
- Retire el capuchón de la aguja en dirección recta, con cuidado de no tocar la aguja o de dejarla en contacto con cualquier superficie. No doble la aguja.
- Inyecte en los 5 minutos siguientes después de retirar el capuchón de la aguja.
- Pellizque suavemente la zona de piel limpia con una mano y sujétela con firmeza.



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

4. Después de usar

- NO debe reutilizar la jeringa ni volver a poner el capuchón a la aguja.
- Después de la inyección, tire inmediatamente la jeringa usada en un contenedor especial tal y como le explicó su médico o enfermero/a.
- Mantenga el contenedor fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Si necesita realizar una segunda inyección como se lo prescribió su médico, repita el proceso de inyección comenzando en el paso 2.

Enero 2023

Certolizumab pegol ccds v4.0 – ccds v5.0 DL Renovación