

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.

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).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución de clara a opalescente y de incolora a amarillenta. El pH de la solución es aproximadamente 4,7.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

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

- 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.
- 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 esta indicado para el tratamiento de espondiloartritis axial activa grave en pacientes adultos, que comprenden:

Espondilitis anquilosante (AS)

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

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.

Para los detalles sobre los efectos terapéuticos, ver sección 5.1

4.2 Posología y forma 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 para el Paciente.

Posología

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.

Dosis olvidada

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

Poblaciones especiales

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 (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática y renal

Cimzia no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones de dosis (ver sección 5.2).

Forma de administración

El contenido total de la jeringa precargada (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 precargada si su médico lo considera apropiado y con el seguimiento médico necesario. La jeringa precargada con protector de la aguja es solamente para el uso de profesionales sanitarios. El médico debe discutir con el paciente cual es la opción de presentación inyectable que considera más adecuada.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves como sepsis o infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

Insuficiencia cardíaca de moderada a grave (clases III/IV según la clasificación de la NYHA) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 certolizumab pegol puede llevar hasta 5 meses, la vigilancia debe continuar a lo largo de todo este periodo (ver sección 4.3).

El tratamiento con Cimzia no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas clínicamente importantes, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que estén controladas (ver sección 4.3).

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 las presentaciones clínicas atípicas de una infección grave es crítico 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.

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 Información 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 (ver sección 4.3).

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 certolizumab pegol, 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-TNF en el desarrollo de neoplasias. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con un antagonista-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-TNF.

En ensayos clínicos con Cimzia y otros antagonistas-TNF se han notificado más casos de linfoma y otras neoplasias entre los pacientes que estaban recibiendo antagonistas-TNF que en los pacientes control que estaban recibiendo placebo (ver sección 4.8). En la etapa post-comercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas-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 ensayos 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-TNF, incluyendo certolizumab pegol (ver sección 4.8). 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-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-TNF.

En pacientes tratados con antagonistas-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-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-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 ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista-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-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 (ver sección 4.3). En un ensayo clínico con otro antagonista-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-TNF. En pacientes tratados con Cimzia se han notificado reacciones adversas del sistema hematológico incluyendo citopenias clínicamente significativas (por ej. leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) (ver sección 4.8). 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-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-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-TNF, ya que hay escasos datos sobre el uso de Cimzia en estos pacientes.

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-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 (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.8).

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 ensayo 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 ensayos 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-TNF, etanercept, sin beneficio añadido en comparación con el tratamiento del antagonista-TNF solo. Por la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con la combinación de otro antagonista-TNF tanto con abatacept como con anakinra y otro antagonista-TNF, se ha visto que dichas combinaciones pueden producir una toxicidad similar. Por tanto, no se recomienda la utilización de certolizumab pegol en combinación con anakinra o abatacept (ver sección 4.5).

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 ensayos 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.

4.5 Interacción 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 certolizumab pegol y anakinra o abatacept (ver sección 4.4).

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

4.6 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 (ver sección 5.2), pero debe tenerse en cuenta también la necesidad de tratamiento de la mujer (ver más abajo).

Embarazo

Los datos obtenidos de 500 embarazos seguidos de forma prospectiva y expuestos a Cimzia, con resultado conocido, que incluían más de 400 embarazos con exposición al fármaco durante el primer trimestre, no indican un efecto de malformaciones atribuibles a Cimzia. Sin embargo, la experiencia clínica disponible es demasiado limitada para, con una certeza razonable, concluir que no existe un riesgo aumentado 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 (ver sección 5.3). 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 no clínicos sugieren un nivel bajo o insignificante de transferencia placentaria de un fragmento Fab homólogo de certolizumab pegol (no región Fc) (ver sección 5.3).

En un estudio clínico 16 mujeres fueron tratadas durante el embarazo con certolizumab pegol (200 mg cada dos semanas o cada 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 $\mu\text{g/ml}$ 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, se demostró una mínima transferencia de certolizumab pegol del plasma materno al 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 el lactante.

En consecuencia, 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 (ver sección 5.3).

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

4.7 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 (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Artritis Reumatoide

Cimzia se ha estudiado en 4.049 pacientes con artritis reumatoide en ensayos controlados y abiertos durante 92 meses. Los datos de la tabla 1 están basados principalmente en ensayos controlados con placebo que abarcan 2.965 pacientes tratados con Cimzia y 1.137 pacientes tratados con placebo durante el periodo controlado.

En los ensayos 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 ensayos 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 ensayos 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 en el ensayo 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. El perfil de seguridad para los pacientes con

espondiloartritis axial tratados con Cimzia 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 ensayo 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.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas, al menos posiblemente relacionadas con Cimzia, notificadas en los ensayos clínicos sobre artritis reumatoide y 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 ensayos clínicos y postcomercialización

| 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* |
| 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 |
| Trastornos psiquiátricos | Poco frecuente | ansiedad y cambios de humor (incluyendo los síntomas asociados) |
| | Rara | intento de suicidio, delirio, trastorno mental |

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|--|-------------------|---|
| 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 cardíacos | Poco frecuente | cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardíaca), 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 |
| 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 | Colelitiasis |
| 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** |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Poco frecuente | trastornos musculares, aumento de la creatinfosfoquinasa sanguínea |

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|--|----------------|--|
| 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-TNF, pero no se conoce la incidencia con certolizumab pegol.

**Estos acontecimientos se han relacionado con la clase de antagonistas-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 ensayos 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 (ver secciones 4.3 y 4.4).

En los ensayos clínicos 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 (ver sección 4.4).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos 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 ensayos 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 (ver sección 4.4). Se observó también un caso de linfoma en el ensayo clínico en Fase III de artritis psoriásica.

Autoinmunidad

En los estudios pivotaes, 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 ensayos 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 ensayos 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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**.

4.9 Sobredosis

Durante los ensayos 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 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 ensayo 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 cristalizante), 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 ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, aleatorizados, en pacientes ≥ 18 años con artritis reumatoide activa diagnosticada de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), RA-I (RAPID 1) y RA-II (RAPID 2). Antes del inicio de los ensayos los pacientes tenían cada uno ≥ 9 articulaciones inflamadas y dolorosas a la palpación y habían tenido artritis reumatoide activa durante al menos 6 meses. En ambos ensayos 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 fármacos 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 ensayos clínicos

| Código del ensayo | Número de pacientes | Régimen de dosificación activa | Objetivos del ensayo |
|-----------------------|---------------------|--|--|
| RA-I (52 semanas) | 982 | 400 mg (0,2,4 semanas) con MTX 200 mg ó 400 mg cada 2 semanas con MTX | Evaluación del tratamiento de los signos y síntomas e inhibición del daño estructural. Variables coprincipales: 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 ó 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 ensayos clínicos RA-I y RA-II se muestran en la Tabla 3. En ambos ensayos 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 ensayo 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 Semana 24 (RA-II) y se mantuvo a lo largo de 2 años en el ensayo de extensión abierta del RA-I.

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

| Respuesta | Ensayo RA-I Combinación con Metotrexato (24 y 52 semanas) | | Ensayo 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≤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) ≤ 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 Semana 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 ensayo 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 ensayo 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 Media(SD) | Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX Diferencia* |
|------------------------------|--------------------------------------|---|--|
| mTSS | | | |
| Semana 52 | 1,8 (4,3) | 0,2 (3,2)** | -0,978 (-1,005, - 0,500) |
| Puntuación de Erosión | | | |
| Semana 52 | 1,1 (3,0) | 0,1 (2,1)** | -0,500 (-0,508, 0,366) |
| Puntuación JSN | | | |
| Semana 52 | 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 ensayos. En ambos ensayos 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 al 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.

Tabla 7. 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 | Cimzia 200 mg + MTX cada 2 semanas | Cimzia 400 mg + MTX cada 4 semanas |
| | N=69 | N=70 | 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

La eficacia y seguridad de Cimzia se evaluaron en un ensayo 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). 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 (IRM). 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-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 ensayo 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 la 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 ensayo 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 ensayo clínico AS001 (porcentaje de pacientes)

| Parámetros | Espondilitis anquilosante | | Espondiloartritis axial no radiográfica | | Espondiloartritis axial Población Total | |
|---|---------------------------|---|---|--|---|---|
| | 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 |
| ASAS20^(b,c) | | | | | | |
| Semana 12 | 37% | 60%* | 40% | 61%* | 38% | 61%** |
| Semana 24 | 33% | 69%** | 24% | 68%** | 29% | 68%** |
| ASAS40^(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 | 11% | 41%** | 16% | 49%** | 13% | 45%** |
| Semana 24 | 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 ensayo 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 Berlin 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.

Artritis psoriásica

La seguridad y eficacia de Cimzia se evaluaron en un ensayo 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-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.e.j., 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 9 los principales resultados del ensayo clínico PsA001.

Tabla 9. Principales resultados de eficacia en el ensayo clínico PsA001 (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 ensayo estandar asintótico bilateral de Wald para errores estandar. La Imputación de los No Respondedores (NRI) se uso 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, en la semana 48 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 ensayo 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) y 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 [±SE] fue 0,28 [±0,07] en el grupo placebo comparado con el 0,06 [±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 ensayo 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 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.

Immunogenicidad

Artritis reumatoide

En los ensayos 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 ensayos. 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 ensayo 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 los ensayos en pacientes con espondiloartritis axial 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 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 ensayos 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.

Para todas las indicaciones

En un ELISA los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados para anticuerpos anti-Cimzia se consideran positivos, y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además la incidencia de anticuerpos observada en un ensayo 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 anti-Cimzia con la incidencia de anticuerpos contra otros antagonistas-TNF.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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%. 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 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 ensayos 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 ensayos 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 ensayos 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

Sexo

No hubo efecto del sexo 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 ensayos 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 $\mu\text{g/ml}$).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los ensayos 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 *ex vivo* sugieren una baja o insignificante transferencia al compartimento fetal. Además, experimentos de transcitosis mediada por FcRn en células transfectadas con FcRn humano demostraron una transferencia insignificante (ver sección 4.6).

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato de sodio
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada de 1 ml (vidrio tipo I) con un tapón de émbolo (bromobutilo) que contiene 200 mg de certolizumab pegol.

Envases con 2 jeringas precargadas y 2 toallitas con alcohol.

Envase múltiple que contienen 6 jeringas precargadas (3 envases de 2) y 6 toallitas con alcohol (3 envases de 2).

Envase múltiple que contienen 10 jeringas precargadas (5 envases de 2) y 10 toallitas con alcohol (5 envases de 2).

Envase con 2 jeringas precargas con protector de la aguja y 2 toallitas con alcohol (para uso solo por profesionales sanitarios).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

En el prospecto se dan instrucciones detalladas para la preparación y administración de la jeringa precargada de Cimzia.

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 local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruselas
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/544/001
EU/1/09/544/002
EU/1/09/544/003
EU/1/09/544/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 1 de Octubre de 2009

Fecha de la última renovación: 16 de Mayo de 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MM/YYYY

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.

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).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución de clara a opalescente y de incolora a amarillenta. El pH de la solución es aproximadamente 4,7.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

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

- 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.
- 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 esta indicado para el tratamiento de espondiloartritis axial activa grave en pacientes adultos, que comprenden:

Espondilitis anquilosante (AS)

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

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.

Para los detalles sobre los efectos terapéuticos, ver sección 5.1

4.2 Posología y forma 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 para el Paciente.

Posología

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.

Dosis olvidada

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

Poblaciones especiales

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 (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática y renal

Cimzia no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones de dosis (ver sección 5.2).

Forma de administración

El contenido total de la pluma precargada (1 ml) debe administrarse únicamente como una 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 pluma precargada si su médico lo considera apropiado y con el seguimiento médico necesario. El médico debe discutir con el paciente cual es la opción de presentación inyectable que considera más adecuada.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves como sepsis o infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

Insuficiencia cardíaca de moderada a grave (clases III/IV según la clasificación de la NYHA) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 certolizumab pegol puede llevar hasta 5 meses, la vigilancia debe continuar a lo largo de todo este periodo (ver sección 4.3).

El tratamiento con Cimzia no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas clínicamente importantes, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que estén controladas (ver sección 4.3).

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 las presentaciones clínicas atípicas de una infección grave es crítico 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.

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 Información 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 (ver sección 4.3).

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 certolizumab pegol, 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-TNF en el desarrollo de neoplasias. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con un antagonista-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-TNF.

En ensayos clínicos con Cimzia y otros antagonistas-TNF se han notificado más casos de linfoma y otras neoplasias entre los pacientes que estaban recibiendo antagonistas-TNF que en los pacientes control que estaban recibiendo placebo (ver sección 4.8). En la etapa post-comercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas-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 ensayos 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-TNF, incluyendo certolizumab pegol (ver sección 4.8). 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-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-TNF.

En pacientes tratados con antagonistas-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-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-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 ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista-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-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 (ver sección 4.3). En un ensayo clínico con otro antagonista-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-TNF. En pacientes tratados con Cimzia se han notificado reacciones adversas del sistema hematológico incluyendo citopenias clínicamente significativas (por ej. leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) (ver sección 4.8). 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-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-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-TNF, ya que hay escasos datos sobre el uso de Cimzia en estos pacientes.

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-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 (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.8).

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 ensayo 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 ensayos 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-TNF, etanercept, sin beneficio añadido en comparación con el tratamiento del antagonista-TNF solo. Por la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con la combinación de otro antagonista-TNF tanto con abatacept como con anakinra y otro antagonista-TNF, se ha visto que dichas combinaciones pueden producir una toxicidad similar. Por tanto, no se recomienda la utilización de certolizumab pegol en combinación con anakinra o abatacept (ver sección 4.5).

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 ensayos 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.

4.5 Interacción 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 certolizumab pegol y anakinra o abatacept (ver sección 4.4).

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

4.6 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 (ver sección 5.2), pero debe tenerse en cuenta también la necesidad de tratamiento de la mujer (ver más abajo).

Embarazo

Los datos obtenidos de 500 embarazos seguidos de forma prospectiva y expuestos a Cimzia, con resultado conocido, que incluían más de 400 embarazos con exposición al fármaco durante el primer trimestre, no indican un efecto de malformaciones atribuibles a Cimzia. Sin embargo, la experiencia clínica disponible es demasiado limitada para, con una certeza razonable, concluir que no existe un riesgo aumentado 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 (ver sección 5.3). 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 únicamente debe usarse durante el embarazo si es clínicamente necesario.

Los estudios no clínicos sugieren un nivel bajo o insignificante de transferencia placentaria de un fragmento Fab homólogo de certolizumab pegol (no región Fc) (ver sección 5.3).

En un estudio clínico 16 mujeres fueron tratadas durante el embarazo con certolizumab pegol (200 mg cada dos semanas o cada 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 $\mu\text{g/ml}$ 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, se demostró 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 usarse 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 (ver sección 5.3).

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

4.7 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 (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Artritis Reumatoide

Cimzia se ha estudiado en 4.049 pacientes con artritis reumatoide en ensayos controlados y abiertos durante 92 meses. Los datos de la tabla 1 están basados principalmente en ensayos controlados con placebo que abarcan 2.965 pacientes tratados con Cimzia y 1.137 pacientes tratados con placebo durante el periodo controlado.

En los ensayos 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 ensayos 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 ensayos 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 en el ensayo 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. El perfil de seguridad para los pacientes con espondiloartritis axial tratados con Cimzia 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 ensayo 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.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas, al menos posiblemente relacionadas con Cimzia, notificadas en los ensayos clínicos sobre artritis reumatoide y 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 4 Reacciones adversas en ensayos clínicos y postcomercialización

| 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* |
| 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 |
| 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* |

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|--|-------------------|---|
| 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 cardíacos | Poco frecuente | cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardíaca), 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 |
| 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** |
| 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 |

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|--|----------------|--|
| 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-TNF, pero no se conoce la incidencia con certolizumab pegol.

** Estos acontecimientos se han relacionado con la clase de antagonistas-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 ensayos 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 (ver secciones 4.3 y 4.4).

En los ensayos clínicos 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 (ver sección 4.4).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos 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 ensayos 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 (ver sección 4.4). Se observó también un caso de linfoma en el ensayo clínico en Fase III de artritis psoriásica.

Autoinmunidad

En los estudios pivotaes, 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 ensayos 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 ensayos 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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Durante los ensayos 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 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 ensayo 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 cristalizante), 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 ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, aleatorizados, en pacientes ≥ 18 años con artritis reumatoide activa diagnosticada de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), RA-I (RAPID 1) y RA-II (RAPID 2). Antes del inicio de los ensayos los pacientes tenían cada uno ≥ 9 articulaciones inflamadas y dolorosas a la palpación y habían tenido artritis reumatoide activa durante al menos 6 meses. En ambos ensayos 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 fármacos 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 5. Descripción de los ensayos clínicos

| Código del ensayo | Número de pacientes | Régimen de dosificación activa | Objetivos del ensayo |
|-----------------------|---------------------|--|--|
| RA-I (52 semanas) | 982 | 400 mg (0,2,4 semanas) con MTX 200 mg ó 400 mg cada 2 semanas con MTX | Evaluación del tratamiento de los signos y síntomas e inhibición del daño estructural. Variables coprincipales: 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 ó 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 ensayos clínicos RA-I y RA-II se muestran en la Tabla 3. En ambos ensayos 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 ensayo 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 Semana 24 (RA-II) y se mantuvo a lo largo de 2 años en el ensayo de extensión abierta del RA-I.

Tabla 6. Respuesta ACR en los ensayos clínicos RA-I y RA-II

| Respuesta | Ensayo RA-I Combinación con Metotrexato (24 y 52 semanas) | | Ensayo 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≤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) ≤ 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 Semana 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 ensayo 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 ensayo 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 Media(SD) | Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX Diferencia* |
|------------------------------|---|--|--|
| mTSS | | | |
| Semana 52 | 1,8 (4,3) | 0,2 (3,2)** | -0,978 (-1,005, - 0,500) |
| Puntuación de Erosión | | | |
| Semana 52 | 1,1 (3,0) | 0,1 (2,1)** | -0,500 (-0,508, 0,366) |
| Puntuación JSN | | | |
| Semana 52 | 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 ensayos. En ambos ensayos 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 al 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.

Tabla 7. 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 | Cimzia 200 mg + MTX cada 2 semanas | Cimzia 400 mg + MTX cada 4 semanas |
| | N=69 | N=70 | 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

La eficacia y seguridad de Cimzia se evaluaron en un ensayo 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). 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 (IRM). 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-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 ciego 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 ensayo 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 la 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 ensayo 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 ensayo clínico AS001 (porcentaje de pacientes)

| Parámetros | Espondilitis anquilosante | | Espondiloartritis axial no radiográfica | | Espondiloartritis axial Población Total | |
|---|---------------------------|---|---|--|---|---|
| | 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 |
| ASAS20^(b,c) | | | | | | |
| Semana 12 | 37% | 60%* | 40% | 61%* | 38% | 61%** |
| Semana 24 | 33% | 69%** | 24% | 68%** | 29% | 68%** |
| ASAS40^(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 | 11% | 41%** | 16% | 49%** | 13% | 45%** |
| Semana 24 | 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

* $p \leq 0,05$, 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 ensayo 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 Berlin 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 sobre 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,

Artritis psoriásica

La seguridad y eficacia de Cimzia se evaluaron en un ensayo 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-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 9 los principales resultados del ensayo clínico PsA001.

Tabla 9. Principales resultados de eficacia en el ensayo clínico PsA001 (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 ensayo estandar asintótico bilateral de Wald para errores estandar. La Imputación de los No Respondedores (NRI) se uso 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 ensayo 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) y 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 [±SE] fue 0,28 [±0,07] en el grupo placebo comparado con el 0,06 [±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 ensayo 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 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.

Immunogenicidad

Artritis reumatoide

En los ensayos 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 ensayos. 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 ensayo 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 los ensayos en pacientes con espondiloartritis axial 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 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 ensayos 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.

Para todas las indicaciones

En un ELISA los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados para anticuerpos anti-Cimzia se consideran positivos, y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además la incidencia de anticuerpos observada en un ensayo 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 anti-Cimzia con la incidencia de anticuerpos contra otros antagonistas-TNF.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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%. 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 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 ensayos 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 ensayos 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 ensayos 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

Sexo

No hubo efecto del sexo 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 ensayos 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 $\mu\text{g/ml}$).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los ensayos 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 *ex vivo* sugieren una baja o insignificante transferencia al compartimento fetal. Además, experimentos de transcitosis mediada por FcRn en células transfectadas con FcRn humano demostraron una transferencia insignificante (ver sección 4.6).

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato de sodio
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Un ml de la pluma precargada (AutoClicks) que contiene una jeringa precargada de 1 ml (vidrio tipo I) con un tapón de émbolo (bromobutilo), contiene 200 mg de certolizumab pegol.

Envase con 2 plumas precargadas y 2 toallitas con alcohol, un envase múltiple que contienen 6 plumas precargadas (3 envases de 2) y 6 toallitas con alcohol (3 envases de 2), un envase múltiple que contienen 10 plumas precargadas (5 envases de 2) y 10 toallitas con alcohol (5 envases de 2).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

En el prospecto se dan instrucciones detalladas para la preparación y administración de la pluma precargada de Cimzia.

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 local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruselas
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/544/005

EU/1/09/544/006

EU/1/09/544/007

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 1 de Octubre de 2009

Fecha de la última renovación: 16 de Mayo de 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MM/YYYY

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cartucho para dispensador de dosis contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.

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).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución de clara a opalescente y de incolora a amarillenta. El pH de la solución es aproximadamente 4,7.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

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

- 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.
- 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 esta indicado para el tratamiento de espondiloartritis axial activa grave en pacientes adultos, que comprenden:

Espondilitis anquilosante (AS)

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

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.

Para los detalles sobre los efectos terapéuticos, ver sección 5.1

4.2 Posología y forma 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 para el Paciente.

Posología

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.

Dosis olvidada

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

Poblaciones especiales

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 (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática y renal

Cimzia no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones de dosis (ver sección 5.2).

Forma de administración

El contenido total del cartucho para dispensador de dosis (1 ml) debe administrarse únicamente usando el dispositivo electromecánico de inyección ava solo para una inyección subcutánea. Las zonas adecuadas para la inyección incluyen el muslo o el abdomen.

Cimzia solución para inyección en un cartucho para dispensador de dosis está indicado para un único uso en combinación con el dispositivo electromecánico de inyección denominado ava. Tras un adecuado entrenamiento en la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse este medicamento usando el dispositivo electromecánico de inyección ava con un cartucho para dispensador de dosis para un solo uso, si su médico lo considera apropiado y con el seguimiento médico necesario. El médico debe discutir con el paciente cual es la opción de presentación inyectable que considera más adecuada.

Se deben seguir para la administración, las instrucciones de uso al final del prospecto y en el manual de usuario suministrado con el producto electromecánico de inyección ava.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves como sepsis o infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

Insuficiencia cardíaca de moderada a grave (clases III/IV según la clasificación de la NYHA) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 certolizumab pegol puede llevar hasta 5 meses, la vigilancia debe continuar a lo largo de todo este periodo (ver sección 4.3).

El tratamiento con Cimzia no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas clínicamente importantes, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que estén controladas (ver sección 4.3).

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 las presentaciones clínicas atípicas de una infección grave es crítico 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.

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 Información 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 (ver sección 4.3).

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 certolizumab pegol, 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-TNF en el desarrollo de neoplasias. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con un antagonista-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-TNF.

En ensayos clínicos con Cimzia y otros antagonistas-TNF se han notificado más casos de linfoma y otras neoplasias entre los pacientes que estaban recibiendo antagonistas-TNF que en los pacientes control que estaban recibiendo placebo (ver sección 4.8). En la etapa post-comercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas-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 ensayos 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-TNF, incluyendo certolizumab pegol (ver sección 4.8). 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-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-TNF.

En pacientes tratados con antagonistas-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-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-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 ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista-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-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 (ver sección 4.3). En un ensayo clínico con otro antagonista-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-TNF. En pacientes tratados con Cimzia se han notificado reacciones adversas del sistema hematológico incluyendo citopenias clínicamente significativas (por ej. leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) (ver sección 4.8). 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-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-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-TNF, ya que hay escasos datos sobre el uso de Cimzia en estos pacientes.

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-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 (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.8).

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 ensayo 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 ensayos 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-TNF, etanercept, sin beneficio añadido en comparación con el tratamiento del antagonista-TNF solo. Por la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con la combinación de otro antagonista-TNF tanto con abatacept como con anakinra y otro antagonista-TNF, se ha visto que dichas combinaciones pueden producir una toxicidad similar. Por tanto, no se recomienda la utilización de certolizumab pegol en combinación con anakinra o abatacept (ver sección 4.5).

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 ensayos 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.

4.5 Interacción 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 certolizumab pegol y anakinra o abatacept (ver sección 4.4).

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

4.6 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 (ver sección 5.2), pero debe tenerse en cuenta también la necesidad de tratamiento de la mujer (ver más abajo).

Embarazo

Los datos obtenidos de 500 embarazos seguidos de forma prospectiva y expuestos a Cimzia, con resultado conocido, que incluían más de 400 embarazos con exposición al fármaco durante el primer trimestre, no indican un efecto de malformaciones atribuibles a Cimzia. Sin embargo, la experiencia clínica disponible es demasiado limitada para, con una certeza razonable, concluir que no existe un riesgo aumentado 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 (ver sección 5.3). 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 únicamente debe usarse durante el embarazo si es clínicamente necesario.

Los estudios no clínicos sugieren un nivel bajo o insignificante de transferencia placentaria de un fragmento Fab homólogo de certolizumab pegol (no región Fc) (ver sección 5.3).

En un estudio clínico 16 mujeres fueron tratadas durante el embarazo con certolizumab pegol (200 mg cada dos semanas o cada 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 µg/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, se demostró 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 Cimzia 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 usarse 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 (ver sección 5.3).

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

4.7 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 (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Artritis Reumatoide

Cimzia se ha estudiado en 4.049 pacientes con artritis reumatoide en ensayos controlados y abiertos durante 92 meses. Los datos de la tabla 1 están basados principalmente en ensayos controlados con placebo que abarcan 2.965 pacientes tratados con Cimzia y 1.137 pacientes tratados con placebo durante el periodo controlado.

En los ensayos 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 ensayos 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 ensayos 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 en el ensayo 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. El perfil de seguridad para los pacientes con espondiloartritis axial tratados con Cimzia 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 ensayo 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.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas, al menos posiblemente relacionadas con Cimzia, notificadas en los ensayos clínicos sobre artritis reumatoide y 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 7 Reacciones adversas en ensayos clínicos y postcomercialización

| 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* |

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|-------------------|--|
| 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 |
| 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 |
| 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 | odínofagia, hipermotilidad |

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|--|----------------|---|
| 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** |
| 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-TNF, pero no se conoce la incidencia con certolizumab pegol.

** Estos acontecimientos se han relacionado con la clase de antagonistas-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 ensayos 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 (ver secciones 4.3 y 4.4).

En los ensayos clínicos 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 (ver sección 4.4).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos 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 ensayos 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 (ver sección 4.4). Se observó también un caso de linfoma en el ensayo clínico en Fase III de artritis psoriásica.

Autoinmunidad

En los estudios pivotaes, 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 ensayos 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 ensayos 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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Durante los ensayos 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 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 ensayo 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 cristalizante), 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 ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, aleatorizados, en pacientes ≥ 18 años con artritis reumatoide activa diagnosticada de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), RA-I (RAPID 1) y RA-II (RAPID 2). Antes del inicio de los ensayos los pacientes tenían cada uno ≥ 9 articulaciones inflamadas y dolorosas a la palpación y habían tenido artritis reumatoide activa durante al menos 6 meses. En ambos ensayos 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 fármacos 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 8. Descripción de los ensayos clínicos

| Código del ensayo | Número de pacientes | Régimen de dosificación activa | Objetivos del ensayo |
|--------------------------|----------------------------|--|--|
| RA-I (52 semanas) | 982 | 400 mg (0,2,4 semanas) con MTX 200 mg ó 400 mg cada 2 semanas con MTX | Evaluación del tratamiento de los 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 ó 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 ensayos clínicos RA-I y RA-II se muestran en la Tabla 3. En ambos ensayos 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 ensayo 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 Semana 24 (RA-II) y se mantuvo a lo largo de 2 años en el ensayo de extensión abierta del RA-I.

Tabla 9. Respuesta ACR en los ensayos clínicos RA-I y RA-II

| Respuesta | Ensayo RA-I Combinación con Metotrexato (24 y 52 semanas) | | Ensayo 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≤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) ≤ 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 Semana 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 ensayo 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 ensayo 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 Media(SD) | Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX Diferencia* |
|------------------------------|--------------------------------------|---|--|
| mTSS | | | |
| Semana 52 | 1,8 (4,3) | 0,2 (3,2)** | -0,978 (-1,005, - 0,500) |
| Puntuación de Erosión | | | |
| Semana 52 | 1,1 (3,0) | 0,1 (2,1)** | -0,500 (-0,508, 0,366) |
| Puntuación JSN | | | |
| Semana 52 | 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 ensayos. En ambos ensayos 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 al 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.

Tabla 7. 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 | Cimzia 200 mg + MTX cada 2 semanas | Cimzia 400 mg + MTX cada 4 semanas |
| | N=69 | N=70 | 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

La eficacia y seguridad de Cimzia se evaluaron en un ensayo 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). 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 (IRM). 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-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 ensayo 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 la 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 ensayo 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 ensayo clínico AS001 (porcentaje de pacientes)

| Parametros | Espondilitis anquilosante | | Espondiloartritis axial no radiográfica | | Espondiloartritis axial Población Total | |
|---|---------------------------|--|---|---|---|--|
| | 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 |
| ASAS20^(b,c) | | | | | | |
| Semana 12 | 37% | 60%* | 40% | 61%* | 38% | 61%** |
| Semana 24 | 33% | 69%** | 24% | 68%** | 29% | 68%** |
| ASAS40^(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 | 11% | 41%** | 16% | 49%** | 13% | 45%** |
| Semana 24 | 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

* $p \leq 0,05$, 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 ensayo 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 Berlin 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 sobre 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-

Artritis psoriásica

La seguridad y eficacia de Cimzia se evaluaron en un ensayo 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-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 9 los principales resultados del ensayo clínico PsA001.

Tabla 9. Principales resultados de eficacia en el ensayo clínico PsA001 (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 ensayo estandar asintótico bilateral de Wald para errores estandar. La Imputación de los No Respondedores (NRI) se uso 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 ensayo 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) y 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 [±SE] fue 0,28 [±0,07] en el grupo placebo comparado con el 0,06 [±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 ensayo 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 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.

Immunogenicidad

Artritis reumatoide

En los ensayos 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 ensayos. 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 ensayo 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 los ensayos en pacientes con espondiloartritis axial 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 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 ensayos 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.

Para todas las indicaciones

En un ELISA los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados para anticuerpos anti-Cimzia se consideran positivos, y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además la incidencia de anticuerpos observada en un ensayo 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 anti-Cimzia con la incidencia de anticuerpos contra otros antagonistas-TNF.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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%. 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 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 ensayos 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 ensayos 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 ensayos 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

Sexo

No hubo efecto del sexo 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 ensayos 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 $\mu\text{g/ml}$).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los ensayos 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 *ex vivo* sugieren una baja o insignificante transferencia al compartimento fetal. Además, experimentos de transcitosis mediada por FcRn en células transfectadas con FcRn humano demostraron una transferencia insignificante (ver sección 4.6).

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato de sodio

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Conservar el cartucho para dispensador de dosis en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

6.6 Naturaleza y contenido del envase

Un ml del cartucho para dispensador de dosis contiene una jeringa precargada de 1 ml (vidrio tipo I) con un tapón de émbolo (bromobutilo), contiene 200 mg de certolizumab pegol. La jeringa precargadas contiene 200 mg de certolizumab pegol.

Envase con 2 cartuchos para dispensador de dosis y 2 toallitas con alcohol,

Envase múltiple que contienen 6 cartuchos para dispensador de dosis (3 envases de 2) y 6 toallitas con alcohol (3 envases de 2).

Envase múltiple que contienen 10 cartuchos para dispensador de dosis (5 envases de 2) y 10 toallitas con alcohol (5 envases de 2).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

En el prospecto se dan instrucciones detalladas para la preparación y administración con el cartucho para dispensador de dosis de Cimzia y en el manual de usuario suministrado con el producto electromecánico de inyección ava.

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 local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruselas
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/544/008
EU/1/09/544/009
EU/1/09/544/010

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 1 de Octubre de 2009

Fecha de la última renovación: 16 de Mayo de 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MM/YYYY

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Austria

Lonza AG
Lonzastraße
CH-3930 Visp
Suiza

UCB Farchim SA
Zona Industrial de Planchy d'Avau
Chemin de Croix Blanche 10
CH-1630 Bulle
Suiza

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe garantizar que, antes del lanzamiento, se les proporcione a todos los médicos que se espera que prescriban/utilicen Cimzia, un paquete de información para el médico que contiene lo siguiente:

- La Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- Información para el médico
- Tarjeta de Información para el Paciente

La información para el médico debe contener los siguientes mensajes clave:

- El riesgo de infecciones graves en pacientes tratados con Cimzia, incluyendo infecciones oportunistas bacterianas, víricas y fúngicas,
- La necesidad de evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva antes de empezar el tratamiento, incluyendo la utilización de pruebas de detección adecuadas,
- La contraindicación de Cimzia en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca de moderada a grave (clases III/IV de la NHYA), y el posible riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva por Cimzia,
- El riesgo de reacciones agudas relacionadas con la inyección y de reacciones de hipersensibilidad retardada sistémicas graves, la necesidad de instruir a los pacientes en las técnicas de administración y guía para los profesionales sanitarios sobre cómo notificar los errores de administración,
- El papel y la utilización de la Tarjeta de Información para el paciente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Embalaje exterior (para envases con 2 jeringas precargadas y 2 toallitas con alcohol)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
certolizumab pegol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una jeringa precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
2 jeringas precargadas para un solo uso
2 toallitas con alcohol

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselas
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/544/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que incluye un identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**Envase múltiple de 6 (3 envases con 2 jeringas precargadas y 2 toallitas con alcohol)
(con Blue box)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
certolizumab pegol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una jeringa precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
Envase múltiple: 6 jeringas precargadas para un solo uso (3 x 2) y 6 toallitas con alcohol (3 x 2)

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselas
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/544/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que incluye un identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**Envase múltiple de 10 (5 envases con 2 jeringas precargadas y 2 toallitas con alcohol)
(con Blue box)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
certolizumab pegol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una jeringa precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
Envase múltiple: 10 jeringas precargadas para un solo uso (5 x 2) y 10 toallitas con alcohol (5 x 2)

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselas
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/544/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que incluye un identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO

Caja intermedia incluida en el envase múltiple de 6 (con 2 jeringas precargadas y 2 toallitas con alcohol) (sin bluebox)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
certolizumab pegol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una jeringa precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
2 jeringas precargadas para un solo uso
2 toallitas con alcohol.
Las unidades del envase múltiple no se pueden vender por separado

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselas
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/544/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que incluye un identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO

Caja intermedia incluida en el envase múltiple de 10 (con 2 jeringas precargadas y 2 toallitas con alcohol) (sin bluebox)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
certolizumab pegol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una jeringa precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
2 jeringas precargadas para un solo uso
2 toallitas con alcohol.
Las unidades del envase múltiple no se pueden vender por separado

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselas
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/544/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que incluye un identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Embalaje exterior (para envases con 2 jeringas precargadas con protector de la aguja y 2 toallitas con alcohol)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
certolizumab pegol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una jeringa precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
2 jeringas precargadas para un solo uso con protector de la aguja
2 toallitas con alcohol

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Solo para uso por profesionales sanitarios.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselas
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/544/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que incluye un identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

TEXTO DE LA BARQUETA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Cimzia 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
certolizumab pegol

**2. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

UCB

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Embalaje exterior (para envases con 2 plumas precargadas y 2 toallitas con alcohol)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solución inyectable en pluma precargada
certolizumab pegol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una pluma precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en una pluma precargada (Autoclicks)
2 plumas precargadas para un solo uso Autoclicks
2 toallitas con alcohol

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselas
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/544/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que incluye un identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**Envase múltiple de 6 (3 envases con 2 plumas precargadas y 2 toallitas con alcohol)
(con Blue box)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solución inyectable en pluma precargada
certolizumab pegol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una pluma precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en una pluma precargada (Autoclicks)
Envase múltiple: 6 plumas precargadas para un solo uso Autoclicks (3 x 2) y 6 toallitas con alcohol (3 x 2)

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselas
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/544/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que incluye un identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**Envase múltiple de 10 (5 envases con 2 plumas precargadas y 2 toallitas con alcohol)
(con Blue box)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solución inyectable en pluma precargada
certolizumab pegol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una pluma precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en una pluma precargada (AutoClicks)
Envase múltiple: 10 plumas precargadas para un solo uso AutoClicks (5 x 2) y 10 toallitas con alcohol (5 x 2)

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselas
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/544/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que incluye un identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO

Caja intermedia incluida en el envase múltiple de 6 (con 2 plumas precargadas y 2 toallitas con alcohol) (sin bluebox)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solución inyectable en pluma precargada
certolizumab pegol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una pluma precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en una pluma precargada (AutoClicks)
2 plumas precargadas para un solo uso Autoclicks
2 toallitas con alcohol.
Las unidades del envase múltiple no se pueden vender por separado

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselas
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/544/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que incluye un identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO: DATOS HUMANOS LEGIBLES?

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO

Caja intermedia incluida en el envase múltiple de 10 (con 2 plumas precargadas y 2 toallitas con alcohol) (sin bluebox)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solución inyectable en pluma precargada
certolizumab pegol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una pluma precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en una pluma precargada (Autoclicks)
2 plumas precargadas para un solo uso Autoclicks
2 toallitas con alcohol.
Las unidades del envase múltiple no se pueden vender por separado

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselas
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/544/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que incluye un identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**Embalaje exterior (para envases con 2 cartuchos para dispensador de dosis y 2 toallitas con alcohol)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Cimzia 200 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis
certolizumab pegol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un cartucho para dispensador de dosis contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en un cartucho para dispensador de dosis
2 cartuchos para dispensador de dosis para un solo uso
2 toallitas con alcohol

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el cartucho para dispensador de dosis en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselas
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/544/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que incluye un identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase múltiple de 6 (3 envases con 2 cartuchos para dispensador de dosis y 2 toallitas con alcohol) (con Blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis
certolizumab pegol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un cartucho para dispensador de dosis contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en un cartucho para dispensador de dosis
Envase múltiple: 6 cartuchos para dispensador de dosis para un solo uso (3 x 2) y 6 toallitas con alcohol (3 x 2)

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el cartucho para dispensador de dosis en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselas
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/544/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que incluye un identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase múltiple de 10 (5 envases con 2 cartuchos para dispensador de dosis y 2 toallitas con alcohol) (con Blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis
certolizumab pegol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un cartucho para dispensador de dosis contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en un cartucho para dispensador de dosis
Envase múltiple: 10 cartuchos para dispensador de dosis para un solo uso (5 x 2) y 10 toallitas con alcohol (5 x 2)

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el cartucho para dispensador de dosis en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselas
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/544/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que incluye un identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO

Caja intermedia incluida en el envase múltiple de 6 (con 2 cartuchos para dispensador de dosis y 2 toallitas con alcohol) (sin bluebox)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis
certolizumab pegol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un cartucho para dispensador de dosis contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis
2 cartuchos para dispensador de dosis para un solo uso
2 toallitas con alcohol.
Las unidades del envase múltiple no se pueden vender por separado

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el cartucho para dispensador de dosis en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselas
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/544/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que incluye un identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO: DATOS HUMANOS LEGIBLES?

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO

Caja intermedia incluida en el envase múltiple de 10 (con 2 cartuchos para dispensador de dosis y 2 toallitas con alcohol) (sin bluebox)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis
certolizumab pegol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un cartucho para dispensador de dosis contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en un cartucho para dispensador de dosis
2 cartuchos para dispensador de dosis para un solo uso
2 toallitas con alcohol.
Las unidades del envase múltiple no se pueden vender por separado

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el cartucho para dispensador de dosis en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselas
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/544/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que incluye un identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA JERINGA/PLUMA/CARTUCHO PARA DISPENSADOR DE DOSIS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Cimzia 200 mg inyección
certolizumab pegol
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Cimzia 200 mg solución inyectable en jeringa precargada certolizumab pegol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cimzia y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cimzia
3. Cómo usar Cimzia
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cimzia
6. Contenido del envase e información adicional

Su médico le dará también una “Tarjeta de Información para el Paciente”, la cual contiene información de seguridad importante que debe conocer antes de que le administren Cimzia y mientras dure el tratamiento con este medicamento. Lleve esta “Tarjeta de Información para el Paciente” con usted.

1. Qué es Cimzia y para qué se utiliza

Cimzia contiene el principio activo certolizumab pegol, un fragmento de anticuerpo humano. Los anticuerpos son proteínas que reconocen y se unen específicamente a otras proteínas. Cimzia se une a una proteína específica llamada factor de necrosis tumoral α (TNF α). De este modo, este TNF α es bloqueado por Cimzia lo que disminuye la inflamación en la artritis reumatoide, espondiloartritis axial y artritis psoriásica. Los medicamentos que se unen al TNF α también se llaman bloqueantes del TNF.

Cimzia se utiliza en adultos para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- **artritis reumatoide**,
- **espondiloartritis axial** (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante),
- **artritis psoriásica**

Artritis Reumatoide

Cimzia se utiliza para tratar la artritis reumatoide. La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones. Si tiene artritis reumatoide activa de modera a grave, usted primero puede recibir otros medicamentos, normalmente metotrexato. Si no responde demasiado bien a estos medicamentos, se le dará Cimzia en combinación con metotrexato para tratar su artritis reumatoide.. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Cimzia puede administrarse sólo.

Cimzia en combinación con metotrexato se puede usar también para tratar la artritis reumatoide activa, grave y progresiva sin usar previamente metotrexato u otros tratamiento con medicamentos.

Cimzia se administrará en combinación con metotrexato, se usa para:

- reducir los signos y síntomas de su enfermedad,
- disminuir el daño en el cartílago y el hueso de las articulaciones causado por la enfermedad,
- mejorar su función física y desarrollo de sus tareas diarias.

Espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante.

Cimzia se usa para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante (algunas veces referida como espondiloartritis axial no radiográfica). Estas enfermedades son enfermedades inflamatorias de la columna. Si tiene espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial no radiográfica, primero será tratado con otros medicamentos. Si no responde demasiado bien a estos medicamentos, se le dará Cimzia para:

- reducir los signos y síntomas de su enfermedad,
- mejorar su función física y desarrollo de sus tareas diarias.

Artritis psoriásica

Cimzia se usa para el tratamiento de la artritis psoriásica activa. La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, acompañada normalmente por psoriasis. Si tiene artritis psoriásica activa se le dará primero otros medicamentos, normalmente metotrexato. Si no responde demasiado bien a estos medicamentos, se le dará Cimzia en combinación con metotrexato para:

- reducir los signos y síntomas de su enfermedad,
- mejorar su función física y desarrollo de sus tareas diarias.

Si su médico determina que el metotrexato no es el tratamiento apropiado, Cimzia puede administrarse sólo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cimzia

NO use Cimzia

- Si es **ALÉRGICO** (hipersensible) a certolizumab pegol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si padece una infección grave, incluyendo **TUBERCULOSIS** activa (TB).
- Si padece **INSUFICIENCIA CARDIACA** de moderada a grave. Informe a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardíaco grave.

Advertencias y precauciones

Antes de iniciar el tratamiento con Cimzia informe a su médico si:

Reacciones alérgicas

- Si experimenta **REACCIONES ALÉRGICAS** tales como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o erupción, deje de utilizar Cimzia y contacte **INMEDIATAMENTE** con su médico. Algunas de estas reacciones podrían ocurrir tras la primera administración de Cimzia.

Infecciones

- Si ha tenido **INFECCIONES RECURRENTES u OPORTUNISTAS** u otras enfermedades que aumentan el riesgo de infecciones (como el tratamiento con inmunosupresores, los cuales son medicamentos que pueden reducir su capacidad para luchar contra las infecciones).
- Si padece cualquier infección o si desarrolla síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales. Mientras esté en tratamiento con Cimzia puede contraer una infección con más facilidad, incluyendo infecciones graves, o en casos raros infecciones que podrían poner en peligro su vida.

- Se han descrito casos de **TUBERCULOSIS (TB)** en pacientes en tratamiento con Cimzia, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Cimzia. Esto incluirá la elaboración de un historial médico minucioso, radiografía de torax y la prueba de la tuberculina. La realización de estas pruebas debe anotarse en su “Tarjeta de Información para el Paciente”. Si se le diagnostica tuberculosis latente (inactiva), puede ser necesario que reciba la medicación apropiada contra la tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. En raras ocasiones se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento, incluso si ha recibido un tratamiento preventivo para la tuberculosis. Es muy importante que informe a su médico en caso de haber padecido tuberculosis o haber estado en contacto con un paciente con tuberculosis. Si apareciesen síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento con Cimzia, póngase en contacto inmediatamente con su médico.
- Si está en peligro de contraer una infección por el **VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)**, si es portador del VHB o si tiene una infección activa con VHB, Cimzia puede aumentar el riesgo de reactivación del VHB en personas portadoras de este virus. Si esto ocurre, debe dejar de utilizar Cimzia. Su médico debe hacerle pruebas de VHB antes de comenzar el tratamiento con Cimzia.

Insuficiencia cardíaca

- Si padece **INSUFICIENCIA CARDIACA** leve y está en tratamiento con Cimzia, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardíaca. Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas graves de corazón. Si desarrolla nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca o empeoran los actuales (por ej. dificultad para respirar o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente. Su médico decidirá si debe dejar el tratamiento con Cimzia.

Cáncer

- Es poco frecuente pero se han observado casos de ciertos tipos de **CANCER** en pacientes tratados con Cimzia o con otros agentes bloqueantes del TNF. Las personas con artritis reumatoide más grave y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma, un tipo de cáncer que afecta al sistema linfático. Si está en tratamiento con Cimzia, puede aumentar el riesgo de contraer linfoma u otros tipos de cáncer. Además se han observado casos poco frecuentes de cáncer de piel tipo no melanoma en pacientes que utilizan Cimzia. Informe a su médico si durante o después del tratamiento con Cimzia aparecen nuevas lesiones en su piel o si las lesiones existentes cambian de apariencia.
- Ha habido casos de cáncer, incluyendo tipos poco frecuentes, en niños y adolescentes que tomaban agentes bloqueantes del TNF, los cuales en algunas ocasiones terminaron en muerte (ver más abajo “Uso en niños y adolescentes”).

Otras enfermedades

- Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o los que fuman mucho pueden tener un mayor riesgo de padecer cáncer con el tratamiento de Cimzia. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un medicamento bloqueante del TNF es adecuado en su caso.
- Si padece una enfermedad del sistema nervioso, como esclerosis múltiple, su médico decidirá si debe utilizar Cimzia.
- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente de células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones o de aquellas que contribuyen a parar las hemorragias. Si tiene fiebre persistente, cardenales o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente a su médico. Su médico puede decidir la interrupción del tratamiento con Cimzia.
- Es poco frecuente, pero pueden aparecer síntomas de una enfermedad llamada lupus (por ej. erupción persistente, fiebre, dolor de las articulaciones y cansancio). Contacte con su médico si experimenta estos síntomas. Su médico puede decidir dejar el tratamiento con Cimzia.

Vacunas

- Informe a su médico si le han administrado o le van a administrar una vacuna. Algunas vacunas (vivas) no deben administrarse mientras esté en tratamiento con Cimzia.
- Algunas vacunas pueden causar infecciones. Si ha recibido tratamiento con Cimzia durante su embarazo, su bebé puede tener mayor riesgo de contraer dichas infecciones hasta aproximadamente cinco meses después de su última dosis recibida durante el embarazo. Es importante que informe a los médicos de su bebé y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Cimzia con el fin de que ellos puedan decidir cuando su bebé debe ser vacunado.

Intervenciones quirúrgicas o dentales

- Informe a su médico si le van a realizar una intervención quirúrgica o dental. Informe al cirujano o dentista que le va a realizar la intervención de que está en tratamiento con Cimzia enseñándole su Tarjeta de Información para el Paciente.

Niños y adolescentes

El uso de Cimzia no está recomendado en pacientes menores de 18 años de edad.

Uso de Cimzia con otros medicamentos

NO debe utilizar Cimzia si está utilizando los siguientes medicamentos para tratar la artritis reumatoide:

- anakinra
- abatacept

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Cimzia se puede utilizar junto con:

- metotrexato,
- corticosteroides o
- medicamentos para el dolor incluyendo los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (también llamados AINEs).

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Hay experiencia limitada en el uso de Cimzia en mujeres embarazadas.

Cimzia debe usarse durante el embarazo solo si es necesario. Si es una mujer en edad fértil, consulte con su médico el uso de medidas anticonceptivas adecuadas mientras utilice Cimzia. Para las mujeres que tienen intención de quedarse embarazadas, la contracepción se puede considerar a los 5 meses después de la última administración de Cimzia.

Si ha recibido tratamiento con Cimzia durante su embarazo, su bebé puede tener mayor riesgo de contraer una infección. Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Cimzia antes de que el bebé vaya a ser vacunado (para más información vea la sección sobre las vacunas).

Cimzia puede usarse durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Cimzia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir mareos (incluyendo sensación de que la habitación da vueltas, visión borrosa y cansancio) después de utilizar Cimzia.

Cimzia contiene acetato de sodio y cloruro de sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por 400 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Cimzia

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Artritis reumatoide

La **dosis de inicio** para adultos con artritis reumatoide es de 400 mg administrados en las **semanas 0, 2 y 4**. Esta dosis es seguida de una **dosis de mantenimiento** de 200 mg cada dos semanas. Si responde al medicamento, su médico puede prescribirle una **dosis de mantenimiento alternativa** de 400 mg cada 4 semanas. El tratamiento con metotrexato se mantiene durante el uso de Cimzia. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Cimzia puede administrarse sólo.

Espondiloartritis axial

La **dosis de inicio** para adultos con espondiloartritis axial es de 400 mg administrados en las **semanas 0, 2 y 4**. Esta dosis es seguida de una **dosis de mantenimiento** de 200 mg cada dos semanas (desde la semana 6) o 400 mg cada 4 semanas (desde la semana 8), como le indicó su médico.

Artritis psoriásica

La **dosis de inicio** para adultos con artritis psoriásica es de 400 mg administrados en las **semanas 0, 2 y 4**. Esta dosis es seguida de una **dosis de mantenimiento** de 200 mg cada dos semanas. Si responde al medicamento, su médico puede prescribirle una **dosis de mantenimiento alternativa** de 400 mg cada 4 semanas. El tratamiento con metotrexato se mantiene durante el uso de Cimzia. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Cimzia puede administrarse solo.

Cimzia normalmente le será administrado por un médico especialista o un profesional sanitario. Cimzia le será administrado en una inyección (dosis de 200 mg) o 2 inyecciones (dosis de 400 mg) bajo la piel (por vía subcutánea, abreviado como: SC). Normalmente se inyecta en el muslo o en el vientre.

Instrucciones para la preparación y administración de una inyección de Cimzia

Tras un entrenamiento apropiado, su médico también le puede permitir inyectarse Cimzia a usted mismo. Lea las instrucciones sobre como inyectar Cimzia al final de este prospecto.

Si su médico ha o considerado que usted puede inyectarse este medicamento, debe llevar un seguimiento con él antes de la séptima dosis para que determine si Cimzia le está funcionando o debe considerarse otro tratamiento.

Si usa más Cimzia del que debe

Si su médico ha considerado que usted puede inyectarse este medicamento y accidentalmente se inyecta Cimzia con más frecuencia de la prescrita, debe informar de ello a su médico. Lleve siempre consigo la Tarjeta de Información para el Paciente y la caja del medicamento, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Cimzia

Si su médico ha considerado que usted puede inyectarse este medicamento y olvida administrarse una inyección, debe inyectarse la siguiente dosis de Cimzia tan pronto como lo recuerde. Después, inyéctese las siguientes dosis como se le había indicado.

Si interrumpe el tratamiento con Cimzia

No interrumpa el tratamiento con Cimzia sin consultarlo primero con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe **INMEDIATAMENTE** a su médico si aprecia alguno de los siguientes efectos adversos:

- erupción grave, sarpullido u otros signos de reacción alérgica (urticaria)
- cara, manos, pies hinchados (angioedema)
- problemas para respirar, tragar (múltiples causas para estos síntomas)
- dificultad para respirar (disnea) con el esfuerzo o al tumbarse, o hinchazón de los pies (insuficiencia cardíaca)
- síntomas de trastornos sanguíneos como fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez (pancitopenia, anemia, bajo recuento de plaquetas, bajo recuento de glóbulos blancos)
- erupciones en la piel graves. Estas pueden aparecer como máculas o manchas circulares de color rojo en forma de escarapela, a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos y puede ser precedido por fiebre y síntomas similares a la gripe (síndrome de Stevens-Johnson).

Informe a su médico **CUANTO ANTES** si aprecia alguno de los siguientes efectos adversos:

- signos de infección como fiebre, malestar, heridas, problemas dentales, ardor al orinar
- sensación de debilidad o cansancio
- tos
- hormigueo
- entumecimiento
- visión doble
- debilidad en brazos o piernas
- golpes o llagas que no se curan

Los síntomas descritos anteriormente pueden deberse a algunos de los efectos adversos listados a continuación, los cuales se han observado con Cimzia:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- infecciones bacterianas en cualquier localización (acumulación de pus)
- infecciones víricas (incluyendo herpes labial, herpes zóster y gripe)
- fiebre
- tensión arterial alta
- erupción o picor
- dolores de cabeza (incluyendo migraña)
- anomalías sensoriales como entumecimiento, hormigueo, sensación de quemazón
- sensación de debilidad y malestar general
- dolor
- trastornos sanguíneos
- problemas hepáticos
- reacciones en el lugar de la inyección
- náusea

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- enfermedades alérgicas incluyendo rinitis y reacciones alérgicas al medicamento (incluyendo choque anafiláctico)
- anticuerpos dirigidos contra tejido normal
- cáncer del sistema linfático y sangre como linfoma y leucemia
- tumores sólidos
- cánceres de piel, lesiones de piel precancerosas
- tumores benignos (no cancerosos) y quistes (incluyendo los de piel)
- problemas cardiacos incluyendo músculo cardiaco debilitado, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, malestar o presión en el pecho, ritmo cardiaco anormal incluyendo latidos cardiacos irregulares
- edema (hinchazón en la cara o piernas)
- síntomas de lupus (enfermedad inmunitaria que afecta al tejido conjuntivo): dolor articular, erupciones cutáneas, fotosensibilidad y fiebre
- inflamación de los vasos sanguíneos
- sepsis (infección grave que puede dar lugar a un fallo orgánico, shock o muerte)
- infección tuberculosa
- infecciones por hongos (ocurren cuando la capacidad para luchar contra las infecciones está reducida)
- trastornos respiratorios e inflamación (incluyendo asma, respiración entrecortada, tos, bloqueo de senos, pleuritis o dificultad para respirar)
- problemas de estómago incluyendo acumulación de fluido abdominal, úlceras (incluyendo úlceras bucales), perforación, distensión, inflamación, ardor, molestias en el estómago, sequedad de boca
- problemas biliares
- problemas musculares incluyendo aumento de enzimas del músculo
- cambios en los niveles de diferentes sales en la sangre
- cambios en los niveles de colesterol y lípidos en sangre
- coágulos sanguíneos en las venas o pulmones
- hemorragia o moratones
- cambios en el número de células sanguíneas, incluyendo bajo número de glóbulos rojos (anemia), bajo número de plaquetas, aumento del número de plaquetas
- nódulos linfáticos hinchados
- síntomas de tipo gripal, escalofríos, percepción de la temperatura alterada, sudores nocturnos, rubor
- ansiedad y trastornos del humor como depresión, trastornos del apetito, cambios de peso
- vértigo (mareo)
- zumbido en los oídos
- desmayo, incluyendo pérdida de la consciencia
- trastornos en los nervios de las extremidades incluyendo síntomas de entumecimiento, hormigueo, sensación de quemazón, mareo, temblor
- trastornos de la piel como un nuevo episodio o empeoramiento de la psoriasis, inflamación de la piel (como eccema), trastornos de la glándula sudorípara, úlceras, fotosensibilidad, acné, pérdida de pelo, cambios de coloración de la piel, separación de las uñas, piel seca y heridas
- problemas de cicatrización
- problemas urinarios y de riñón incluyendo función renal alterada, sangre en orina y alteraciones urinarias
- trastornos del ciclo menstrual (periodo mensual) incluyendo falta de sangrado o demasiado sangrado, o sangrado irregular

- trastornos de la mama
- inflamación del ojo y del párpado, alteraciones de la visión, problemas lagrimales
- Aumento de algunos parámetros sanguíneos (aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea)tiempos de coagulación prolongados

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- cáncer gastrointestinal, melanoma
- inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial, inflamación pulmonar)
- infarto cerebral, bloqueo de los vasos sanguíneos (arteriosclerosis), mala circulación sanguínea que provoca entumecimiento y palidez de los dedos de los pies y de las manos (fenómeno de Raynaud), manchas moradas, decoloración de la piel, pequeñas venas cerca de la superficie de la piel pueden llegar a ser visibles
- inflamación del pericardio
- arritmia cardíaca
- agrandamiento del bazo
- aumento de la masa de los glóbulos rojos
- morfología anormal de los glóbulos blancos
- formación de piedras en la vesícula biliar
- problemas de riñón (incluyendo nefritis)
- trastornos inmunitarios como sarcoidosis (erupción, dolor articular, fiebre), enfermedad del suero, inflamación del tejido graso, edema angioneurótico (hinchazón de labios, cara, garganta)
- trastornos del tiroides (bocio, cansancio, pérdida de peso)
- aumento de los niveles de hierro en el cuerpo
- aumento en los niveles sanguíneos de ácido úrico
- intento de suicidio, trastorno mental, delirio
- inflamación del nervio auditivo, de la visión, o de la cara, alteración de la coordinación o del equilibrio
- aumento de la motilidad gastrointestinal
- fístula (conducto que comunica un órgano con otro) (en cualquier zona)
- alteraciones de la boca incluyendo dolor al tragar
- descamación de la piel, trastornos vesiculares, trastornos en la textura del pelo
- disfunción sexual
- crisis
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (que aparece como debilidad muscular acompañada de una erupción cutánea)
- síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad grave de la piel en la que los primeros síntomas incluyen malestar general, fiebre, dolor de cabeza y erupción)
- erupción inflamatoria en la piel (eritema multiforme)

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- esclerosis múltiple*
- síndrome de Guillain-Barré*
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel)*

*Estos eventos se han relacionado con esta clase de medicamentos, pero se desconoce la incidencia en Cimzia.

Otros efectos adversos

Cuando se ha utilizado Cimzia para tratar otras enfermedades han ocurrido los siguientes efectos adversos poco frecuentes:

- estenosis gastrointestinal (estrechamiento de parte del aparato digestivo).
- obstrucciones gastrointestinales (bloqueo del aparato digestivo).
- deterioro de la salud física general.
- aborto espontáneo.
- azoospermia (falta de producción de esperma).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cimzia

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD y en la jeringa después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2°C-8°C).

No congelar.

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

No use este medicamento si la solución esta descolorida, turbia o si puede ver partículas en ella.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cimzia

- El principio activo es certolizumab pegol. Cada jeringa precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.
- Los demás componentes son: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables (ver “Cimzia contiene acetato de sodio y cloruro de sodio” en la sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

Cimzia se suministra como una solución inyectable (inyección) lista para usar en una jeringa precargada. La solución es de clara a opalescente, de incolora a amarillenta.

Un envase de Cimzia contiene:

- dos jeringas precargadas que contienen una solución y
- dos toallitas con alcohol (para limpiar las áreas elegidas para la inyección).

Se encuentran disponibles envases con 2 jeringas precargadas y 2 toallitas con alcohol, envases múltiples que contienen 6 jeringas precargadas (3 envases de 2) y 6 toallitas con alcohol (3 envases de 2) y envases múltiples que contienen 10 jeringas precargadas (5 envases de 2) y 10 toallitas con alcohol (5 envases de 2).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruselas
Bélgica

Responsable de la fabricación

Fabricante

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Bélgica

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Denmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/YYYY}.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento: <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----

INSTRUCCIONES PARA LA INYECCIÓN DE CIMZIA CON UNA JERINGA PRECARGADA

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.

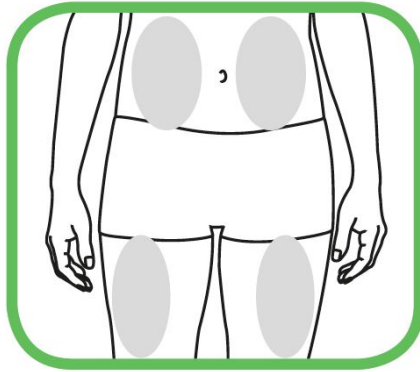
1. Preparación

- Sacar el envase de Cimzia de la nevera.
- Si no está el sello(s) o está roto – no lo use y contacte con su farmacéutico.
- Retire los siguientes elementos de la caja de Cimzia y colóquelos sobre una superficie plana y limpia:
 - Una o dos jeringa(s) precargada(s), dependiendo de su dosis prescrita.
 - Una o dos toallita(s) 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 después de CAD y en la jeringa después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Deje que la jeringa precargada alcance una temperatura ambiente. Esto llevará 30 minutos. Esto ayudará a reducir las molestias en el momento de la inyección.
 - No caliente la jeringa precargada -deje que se atempere por sí sola.
- No retire el capuchón hasta que esté listo para inyectarse.

- Lávese las manos meticulosamente.

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 sin ladearlo, 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.

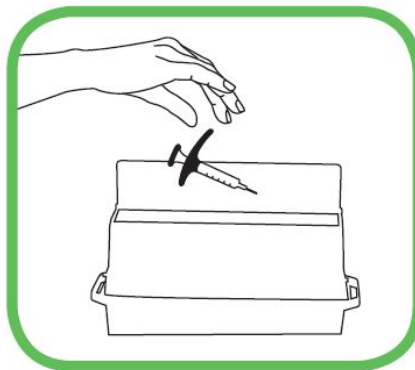




- Con la otra mano sujete la jeringa formando un ángulo de 45 grados con respecto a la piel.
- Con un movimiento corto y rápido, introduzca toda la aguja en la piel.
- Empuje el émbolo para inyectar la solución. Puede llevarle unos 10 segundos vaciar la jeringa.
- Cuando la jeringa esté vacía, retire 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 reutilice la jeringa ni volver a poner el capuchón a la aguja.
- Después de la inyección, tire inmediatamente la(s) jeringa(s) usada(s) en un contenedor especial tal y como le explicó su médico, enfermero/a o farmacéutico.



- 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.

Prospecto: información para el usuario

Cimzia 200 mg solución inyectable en jeringa precargada

Jeringa precargada con protector de la aguja

Certolizumab pegol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cimzia y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cimzia
3. Cómo administrar Cimzia
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cimzia
6. Contenido del envase e información adicional

Su médico le dará también una “Tarjeta de Información para el Paciente”, la cual contiene información de seguridad importante que debe conocer antes de que le administren Cimzia y mientras dure el tratamiento con este medicamento. Lleve esta “Tarjeta de Información para el Paciente” con usted.

1. Qué es Cimzia y para qué se utiliza

Cimzia contiene el principio activo certolizumab pegol, un fragmento de anticuerpo humano. Los anticuerpos son proteínas que reconocen y se unen específicamente a otras proteínas. Cimzia se une a una proteína específica llamada factor de necrosis tumoral α (TNF α). De este modo, este TNF α es bloqueado por Cimzia lo que disminuye la inflamación en la artritis reumatoide, espondiloartritis axial y artritis psoriásica. Los medicamentos que se unen al TNF α también se llaman bloqueantes del TNF.

Cimzia se utiliza en adultos para siguientes enfermedades inflamatorias:

- **artritis reumatoide,**
- **espondiloartritis axial** (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante),
- **artritis psoriásica**

Artritis Reumatoide

Cimzia se utiliza para tratar la artritis reumatoide. La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones. Si tiene artritis reumatoide activa de modera a grave, usted primero puede recibir otros medicamentos, normalmente metotrexato. Si no responde demasiado bien a estos medicamentos, se le dará Cimzia en combinación con metotrexato para tratar su artritis reumatoide. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Cimzia puede administrarse sólo.

Cimzia en combinación con metotrexato se puede usar también para tratar la artritis reumatoide activa, grave y progresiva sin usar previamente metotrexato u otros tratamiento con medicamentos.

Cimzia se administrará en combinación con metotrexato, se usa para:

- reducir los signos y síntomas de su enfermedad,
- disminuir el daño en el cartílago y el hueso de las articulaciones causado por la enfermedad,
- mejorar su función física y desarrollo de sus tareas diarias.

Espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante.

Cimzia se usa para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante (algunas veces referida como espondiloartritis axial no radiográfica). Estas enfermedades son enfermedades inflamatorias de la columna. Si tiene espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial no radiográfica, primero será tratado con otros medicamentos. Si no responde demasiado bien a estos medicamentos, se le dará Cimzia para:

- reducir los signos y síntomas de su enfermedad,
- mejorar su función física y desarrollo de sus tareas diarias.

Artritis psoriásica

Cimzia se usa para el tratamiento de la artritis psoriásica activa. La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, acompañada normalmente por psoriasis. Si tiene artritis psoriásica activa se le dará primero otros medicamentos, normalmente metotrexato. Si no responde demasiado bien a estos medicamentos, se le dará Cimzia en combinación con metotrexato para:

- reducir los signos y síntomas de su enfermedad,
- mejorar su función física y desarrollo de sus tareas diarias.

Si su médico determina que el metotrexato no es el tratamiento apropiado, Cimzia puede administrarse sólo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cimzia

NO use Cimzia

- Si es **ALÉRGICO** (hipersensible) a certolizumab pegol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si padece una infección grave, incluyendo **TUBERCULOSIS** activa (TB).
- Si padece **INSUFICIENCIA CARDIACA** de moderada a grave. Informe a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardíaco grave.

Advertencias y precauciones

Antes de iniciar el tratamiento con Cimzia informe a su médico si:

Reacciones alérgicas

- Si experimenta **REACCIONES ALÉRGICAS** tales como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o erupción, deje de utilizar Cimzia y contacte **INMEDIATAMENTE** con su médico. Algunas de estas reacciones podrían ocurrir tras la primera administración de Cimzia.

Infecciones

- Si ha tenido **INFECCIONES RECURRENTES u OPORTUNISTAS** u otras enfermedades que aumentan el riesgo de infecciones (como el tratamiento con inmunosupresores, los cuales son medicamentos que pueden reducir su capacidad para luchar contra las infecciones).
- Si padece cualquier infección o si desarrolla síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales. Mientras esté en tratamiento con Cimzia puede contraer una infección con más facilidad, incluyendo infecciones graves, o en casos raros infecciones que podrían poner en peligro su vida.

- Se han descrito casos de **TUBERCULOSIS (TB)** en pacientes en tratamiento con Cimzia, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Cimzia. Esto incluirá la elaboración de un historial médico minucioso, radiografía de torax y la prueba de la tuberculina. La realización de estas pruebas debe anotarse en su “Tarjeta de Información para el Paciente”. Si se le diagnostica tuberculosis latente (inactiva), puede ser necesario que reciba la medicación apropiada contra la tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. En raras ocasiones tuberculosis se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento, incluso si ha recibido un tratamiento preventivo para la tuberculosis. Es muy importante que informe a su médico en caso de haber padecido tuberculosis o haber estado en contacto con un paciente con tuberculosis. Si apareciesen síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento con Cimzia, póngase en contacto inmediatamente con su médico.
- Si está en peligro de contraer una infección por el **VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)**, si es portador del VHB o si tiene una infección activa con VHB, Cimzia puede aumentar el riesgo de reactivación del VHB en personas portadoras de este virus. Si esto ocurre, debe dejar de utilizar Cimzia. Su médico debe hacerle pruebas de VHB antes de comenzar el tratamiento con Cimzia.

Insuficiencia cardíaca

- Si padece **INSUFICIENCIA CARDIACA** leve y está en tratamiento con Cimzia, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardíaca. Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas graves de corazón. Si desarrolla nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca o empeoran los actuales (por ej. dificultad para respirar o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente. Su médico decidirá si debe dejar el tratamiento con Cimzia.

Cáncer

- Es poco frecuente pero se han observado casos de ciertos tipos de **CANCER** en pacientes tratados con Cimzia o con otros agentes bloqueantes del TNF. Las personas con artritis reumatoide más grave y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma, un tipo de cáncer que afecta al sistema linfático. Si está en tratamiento con Cimzia, puede aumentar el riesgo de contraer linfoma u otros tipos de cáncer. Además se han observado casos poco frecuentes de cáncer de piel tipo no melanoma en pacientes que utilizan Cimzia. Informe a su médico si durante o después del tratamiento con Cimzia aparecen nuevas lesiones en su piel o si las lesiones existentes cambian de apariencia.
- Ha habido casos de cáncer, incluyendo tipos poco frecuentes, en niños y adolescentes que tomaban agentes bloqueantes del TNF, los cuales en algunas ocasiones terminaron en muerte (ver más abajo “Uso en niños y adolescentes”).

Otras enfermedades

- Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o los que fuman mucho pueden tener un mayor riesgo de padecer cáncer con el tratamiento de Cimzia. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF es adecuado en su caso.
- Si padece una enfermedad del sistema nervioso, como esclerosis múltiple, su médico decidirá si debe utilizar Cimzia.
- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente de células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones o de aquellas que contribuyen a parar las hemorragias. Si tiene fiebre persistente, cardenales o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente a su médico. Su médico puede decidir la interrupción del tratamiento con Cimzia.
- Es poco frecuente, pero pueden aparecer síntomas de una enfermedad llamada lupus (por ej. erupción persistente, fiebre, dolor de las articulaciones y cansancio). Contacte con su médico si experimenta estos síntomas. Su médico puede decidir dejar el tratamiento con Cimzia.

Vacunas

- Informe a su médico si le han administrado o le van a administrar una vacuna. Algunas vacunas (vivas) no deben administrarse mientras esté en tratamiento con Cimzia.

- Algunas vacunas pueden causar infecciones. Si ha recibido tratamiento con Cimzia durante su embarazo, su bebé puede tener mayor riesgo de contraer dichas infecciones hasta aproximadamente cinco meses después de su última dosis recibida durante el embarazo. Es importante que informe a los médicos de su bebé y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Cimzia con el fin de que ellos puedan decidir cuando su bebé debe ser vacunado.

Intervenciones quirúrgicas o dentales

- Informe a su médico si le van a realizar una intervención quirúrgica o dental. Informe al cirujano o dentista que le va a realizar la intervención de que está en tratamiento con Cimzia enseñándole su Tarjeta de Información para el Paciente.

Niños y adolescentes

El uso de Cimzia no está recomendado en pacientes menores de 18 años de edad.

Uso de Cimzia con otros medicamentos

NO debe utilizar Cimzia si está utilizando los siguientes medicamentos para tratar la artritis reumatoide:

- anakinra
- abatacept

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Cimzia se puede utilizar junto con:

- metotrexato,
- corticosteroides o
- medicamentos para el dolor incluyendo los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (también llamados AINEs).

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Hay experiencia limitada en el uso de Cimzia en mujeres embarazadas.

Cimzia debe usarse durante el embarazo solo si es necesario. Si es una mujer en edad fértil, consulte con su médico el uso de medidas anticonceptivas adecuadas mientras utilice Cimzia. Para las mujeres que tienen intención de quedarse embarazadas, la contracepción se puede considerar a los 5 meses después de la última administración de Cimzia.

Si ha recibido tratamiento con Cimzia durante su embarazo, su bebé puede tener mayor riesgo de contraer una infección. Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Cimzia antes de que el bebé vaya a ser vacunado (para más información vea la sección sobre las vacunas).

Cimzia puede usarse durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Cimzia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir mareos (incluyendo sensación de que la habitación da vueltas, visión borrosa y cansancio) después de utilizar Cimzia.

Cimzia contiene acetato de sodio y cloruro de sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por 400 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo administrar Cimzia

Cimzia se le administrará en un hospital o clínica por su médico o enfermero.

Artritis reumatoide

La **dosis de inicio** para adultos con artritis reumatoide es de 400 mg administrados en las **semanas 0, 2 y 4**. Esta dosis es seguida de una **dosis de mantenimiento** de 200 mg cada dos semanas. Si responde al medicamento, su médico puede prescribirle una **dosis de mantenimiento alternativa** de 400 mg cada 4 semanas. El tratamiento con metotrexato se mantiene durante el uso de Cimzia. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Cimzia puede administrarse sólo.

Espondiloartritis axial

La **dosis de inicio** para adultos con espondiloartritis axial es de 400 mg administrados en las **semanas 0, 2 y 4**. Esta dosis es seguida de una **dosis de mantenimiento** de 200 mg cada dos semanas (desde la semana 6) o 400 mg cada 4 semanas (desde la semana 8), como le indicó su médico.

Artritis psoriásica

La **dosis de inicio** para adultos con artritis psoriásica es de 400 mg administrados en las **semanas 0, 2 y 4**. Esta dosis es seguida de una **dosis de mantenimiento** de 200 mg cada dos semanas. Si responde al medicamento, su médico puede prescribirle una **dosis de mantenimiento alternativa** de 400 mg cada 4 semanas. El tratamiento con metotrexato se mantiene durante el uso de Cimzia. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Cimzia puede administrarse solo.

Cimzia normalmente le será administrado por un médico especialista o un profesional sanitario. Cimzia le será administrado en una inyección (dosis de 200 mg) o 2 inyecciones (dosis de 400 mg) bajo la piel (por vía subcutánea, abreviado: SC). Normalmente se inyecta en el muslo o en el vientre.

Si se le administra más Cimzia del que debe

Como este medicamento se le administra por su médico o enfermero, es improbable que se le administre más del que debe. Lleve siempre consigo la Tarjeta de Información para el Paciente.

Si olvidó usar Cimzia

Si olvida o pierde una cita para recibir Cimzia, solicite otra cita tan pronto como sea posible.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe **INMEDIATAMENTE** a su médico si aprecia alguno de los siguientes efectos adversos:

- erupción grave, sarpullido u otros signos de reacción alérgica (urticaria)
- cara, manos, pies hinchados (angioedema)
- problemas para respirar, tragar (múltiples causas para estos síntomas)
- dificultad para respirar (disnea) con el esfuerzo o al tumbarse, o hinchazón de los pies (insuficiencia cardíaca)
- síntomas de trastornos sanguíneos como fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez (pancitopenia, anemia, bajo recuento de plaquetas, bajo recuento de glóbulos blancos)
- erupciones en la piel graves. Estas pueden aparecer como máculas o manchas circulares de color rojo en forma de escarapela, a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación de la piel, úlceras en la

boca, garganta, nariz, genitales y ojos y puede ser precedido por fiebre y síntomas similares a la gripe (síndrome de Stevens-Johnson).

Informe a su médico **CUANTO ANTES** si aprecia alguno de los siguientes efectos adversos:

- signos de infección como fiebre, malestar, heridas, problemas dentales, ardor al orinar
- sensación de debilidad o cansancio
- tos
- hormigueo
- entumecimiento
- visión doble
- debilidad en brazos o piernas
- golpes o llagas que no se curan

Los síntomas descritos anteriormente pueden deberse a algunos de los efectos adversos listados a continuación, los cuales se han observado con Cimzia:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- infecciones bacterianas en cualquier localización (acumulación de pus)
- infecciones víricas (incluyendo herpes labial, herpes zóster y gripe)
- fiebre
- tensión arterial alta
- erupción o picor
- dolores de cabeza (incluyendo migraña)
- anomalías sensoriales como entumecimiento, hormigueo, sensación de quemazón
- sensación de debilidad y malestar general
- dolor
- trastornos sanguíneos
- problemas hepáticos
- reacciones en el lugar de la inyección
- náusea

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- enfermedades alérgicas incluyendo rinitis y reacciones alérgicas al medicamento (incluyendo choque anafiláctico)
- anticuerpos dirigidos contra el tejido normal
- cáncer del sistema linfático y sangre como linfoma y leucemia
- tumores sólidos
- cánceres de piel, lesiones de piel precancerosas
- tumores benignos (no cancerosos) y quistes (incluyendo los de piel)
- problemas cardíacos incluyendo músculo cardíaco debilitado, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, malestar o presión en el pecho, ritmo cardíaco anormal incluyendo latidos cardíacos irregulares
- edema (hinchazón en la cara o piernas)
- síntomas de lupus (enfermedad inmunitaria que afecta al tejido conjuntivo): dolor articular, erupciones cutáneas, fotosensibilidad y fiebre

- inflamación de los vasos sanguíneos
- sepsis (infección grave que puede dar lugar a un fallo orgánico, shock o muerte)
- infección tuberculosa
- infecciones por hongos (ocurren cuando la capacidad para luchar contra las infecciones está reducida)
- trastornos respiratorios e inflamación (incluyendo asma, respiración entrecortada, tos, bloqueo de senos, pleuritis o dificultad para respirar)
- problemas de estómago incluyendo acumulación de fluido abdominal, úlceras (incluyendo úlceras bucales), perforación, distensión, inflamación, ardor, molestias en el estómago, sequedad de boca
- problemas biliares
- problemas musculares incluyendo aumento de enzimas del músculo
- cambios en los niveles de diferentes sales en la sangre
- cambios en los niveles de colesterol y lípidos en sangre
- coágulos sanguíneos en las venas o pulmones
- hemorragia o moratones
- cambios en el número de células sanguíneas, incluyendo bajo número de glóbulos rojos (anemia), bajo número de plaquetas, aumento del número de plaquetas
- nódulos linfáticos hinchados
- síntomas de tipo gripal, escalofríos, percepción de la temperatura alterada, sudores nocturnos, rubor
- ansiedad y trastornos del humor como depresión, trastornos del apetito, cambios de peso
- zumbido en los oídos
- vértigo (mareo)
- desmayo, incluyendo pérdida de la consciencia
- trastornos en los nervios de las extremidades incluyendo síntomas de entumecimiento, hormigueo, sensación de quemazón, mareo, temblor
- trastornos de la piel como un nuevo episodio o empeoramiento de la psoriasis, inflamación de la piel (eccema), trastornos de la glándula sudorípara, úlceras, fotosensibilidad, acné, pérdida de pelo, cambios de coloración de la piel, separación de las uñas, piel seca y heridas
- problemas de cicatrización
- problemas urinarios y de riñón incluyendo función renal alterada, sangre en orina y alteraciones urinarias
- trastornos del ciclo menstrual (periodo mensual) incluyendo falta de sangrado o demasiado sangrado, o sangrado irregular
- trastornos de la mama
- inflamación del ojo y del párpado, alteraciones de la visión, problemas lagrimales
- aumento de algunos parámetros sanguíneos (aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea)
- tiempos de coagulación prolongados

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- cáncer gastrointestinal, melanoma
- inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial, inflamación pulmonar)
- infarto cerebral, bloqueo de los vasos sanguíneos (arteriosclerosis), mala circulación sanguínea que provoca entumecimiento y palidez de los dedos de los pies y de las manos (fenómeno de Raynaud), manchas moradas, decoloración de la piel, pequeñas venas cerca de la superficie de la piel pueden llegar a ser visibles
- inflamación del pericardio
- arritmia cardíaca

- agrandamiento del bazo
- aumento de la masa de glóbulos rojos
- morfología anormal de los glóbulos blancos
- formación de piedras en la vesícula biliar
- problemas de riñón (incluyendo nefritis)
- trastornos inmunitarios como sarcoidosis (erupción, dolor articular, fiebre), enfermedad del suero, inflamación del tejido graso, edema angioneurótico (hinchazón de labios, cara, garganta)
- trastornos del tiroides (bocio, cansancio, pérdida de peso)
- aumento de los niveles de hierro en el cuerpo
- aumento de los niveles sanguíneos de ácido úrico (aumento)
- intento de suicidio, trastorno mental, delirio
- inflamación del nervio auditivo, de la visión, o de la cara, alteración de la coordinación o del equilibrio
- zumbido en los oídos
- aumento de la motilidad gastrointestinal
- fístula (conducto que comunica un órgano con otro) (en cualquier zona)
- alteraciones de la boca incluyendo dolor al tragar
- descamación de la piel, trastornos vesiculares, trastornos en la textura del pelo
- disfunción sexual
- crisis
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (que aparece como debilidad muscular acompañada de una erupción cutánea)
- síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad grave de la piel en la que los primeros síntomas incluyen malestar general, fiebre, dolor de cabeza y erupción)
- erupción inflamatoria en la piel (eritema multiforme)

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- esclerosis múltiple*
- síndrome de Guillain-Barré*
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel)*

*Estos eventos se han relacionado con esta clase de medicamentos, pero se desconoce la incidencia en Cimzia.

Otros efectos adversos

Cuando se ha utilizado Cimzia para tratar otras enfermedades han ocurrido los siguientes efectos adversos poco frecuentes:

- estenosis gastrointestinal (estrechamiento de parte del aparato digestivo).
- obstrucciones gastrointestinales (bloqueo del aparato digestivo).
- deterioro de la salud física general.
- aborto espontáneo.
- azoospermia (falta de producción de esperma).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en

este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cimzia

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD y en la jeringa después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2°C-8°C).

No congelar.

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

No use este medicamento si la solución está decolorada, turbia o si puede ver partículas en ella.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cimzia

- El principio activo es certolizumab pegol. Cada jeringa precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.
- Los demás componentes son: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables (ver “Cimzia contiene acetato de sodio y cloruro de sodio” en la sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

Cimzia se suministra como una solución inyectable (inyección) lista para usar en una jeringa precargada. La solución es de clara a opalescente, de incolora a amarillenta.

Un envase de Cimzia contiene:

- dos jeringas precargadas con protector de la aguja que contienen la solución, y
- dos toallitas con alcohol (para limpiar las áreas elegidas para la inyección).

Envases con 2 jeringas precargadas y 2 toallitas con alcohol.

Titular de la autorización de comercialización

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruselas

Bélgica

Responsable de la fabricación

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Bélgica

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Denmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/YYYY}.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento: <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

INSTRUCCIONES PARA LA INYECCIÓN DE CIMZIA CON UNA JERINGA PRECARGADA CON PROTECTOR DE LA AGUJA

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectar Cimzia. Léalas con atención y sígalas paso a paso.

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

Debajo hay un diagrama de la jeringa precargada con protector de la aguja.

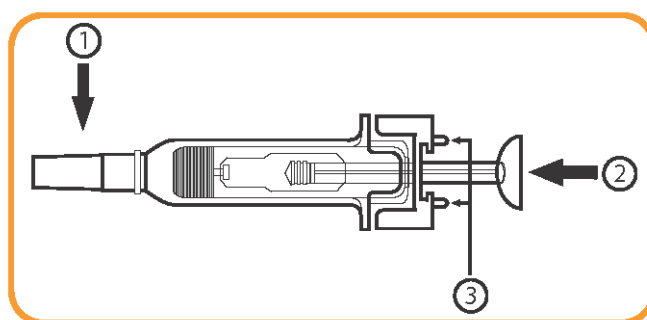


Figura 1

1: Capuchón de la aguja

2: Cabeza del émbolo

3: Clips de activación del protector de la aguja

Para cada inyección necesitará:

- 1 jeringa precargada con protector de la aguja
- 1 toallita de alcohol

1. Preparación

- Saque el envase de Cimzia de la nevera.

- Si no está el sello(s) o está roto – no lo use y contacte con su farmacéutico.
- Retire los siguientes elementos de la caja de Cimzia y colóquelos sobre una superficie plana y limpia:
 - Una o dos jeringas precargadas, dependiendo de su dosis prescrita.
 - - Una o dos toallitas con alcohol
- Compruebe la fecha de caducidad en el envase y la barqueta. No utilice Cimzia después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD y en la barqueta después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Deje que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente. Esto llevará unos 30 minutos. Esto ayudará a reducir las molestias cuando en el momento de la inyección.
- No caliente la jeringa precargada -deje que se atempere por sí sola.
- Saque la jeringa precargada de la barqueta agarrándola por el cuerpo de la jeringa como se muestra en la Figura 2. **No toque los clips de activación del protector de la aguja (indicado como 3 en la Figura 1), durante la extracción, (como se muestra en la Figura 3) para prevenir que se cubra la aguja con el protector de la aguja.**

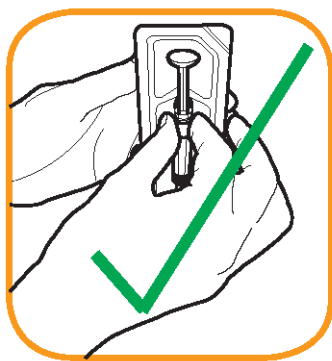


Figura 2



Figura 3

- No utilice la jeringa si se ha caído sin su envase.
- No retire el capuchón hasta que esté listo para administrar.
- Lávese las manos meticulosamente.

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.
 - No inyecte hasta que la piel esté seca.

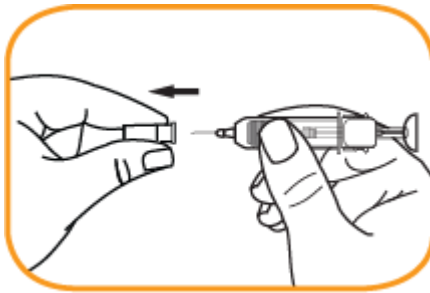
3. Inyección

- **No** agite la jeringa.

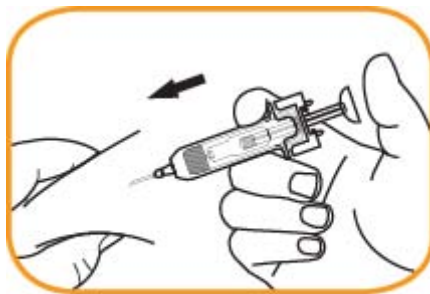


Compruebe el medicamento en el cuerpo de la jeringa.

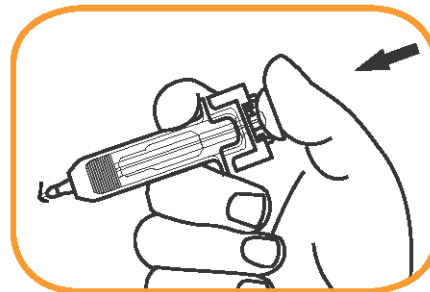
- No use este medicamento si la solución está descolorida, turbia o si puede ver partículas en ella. Puede observar algunas burbujas de aire, Esto es normal. Inyectar de forma subcutánea una solución, la cual contienen burbujas de aire, es inofensivo.
- Retire el capuchón de la aguja tirando en línea recta. Tenga cuidado de no tocar la aguja ni dejar que ésta toque ninguna superficie. **No toque los clips de activación del protector de la aguja (indicado como 3 en la Figura 1), durante la extracción para prevenir que se cubra prematuramente la aguja con el protector de la misma.**
- Inyecte en los 5 minutos siguientes tras la eliminación del capuchón.



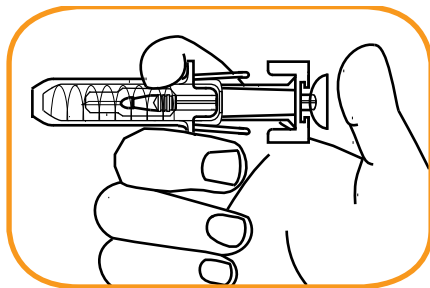
- Pellizque suavemente la zona de piel limpia con una mano y sujétela con firmeza.
- Con la otra mano sujete la jeringa formando un ángulo de 45 grados con respecto a la piel.
- Con un movimiento corto y rápido, introduzca toda la aguja en la piel.



- Suelte la zona de piel que sujetaba con la primera mano.
- Empuje la cabeza del émbolo hasta que se haya administrado la **dosis entera** y la cabeza del embolo se encuentre entre los clips de activación del protector de la aguja. 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.
- Retire su pulgar la cabeza del émbolo. La jeringa vacía y la aguja **se moverán hacia atrás automáticamente en el cilindro** y se encierran en el mismo.
- El dispositivo de seguridad de la aguja no se activará hasta que se administre la dosis en su totalidad.



- Use un poco de algodón para aplicar presión 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 reutilice la jeringa.
- Cualquier producto(s) no utilizado(s) o material de desecho debe eliminarse de acuerdo a los requerimientos locales.
- Si necesita realizar una segunda inyección como se lo prescribió su médico, repita el proceso de inyección comenzando en el paso 2.

Prospecto: información para el usuario

Cimzia 200 mg solución inyectable en pluma precargada certolizumab pegol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cimzia y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cimzia
3. Cómo usar Cimzia
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cimzia
6. Contenido del envase e información adicional

Su médico le dará también una “Tarjeta de Información para el Paciente”, la cual contiene información de seguridad importante que debe conocer antes de que le administren Cimzia y mientras dure el tratamiento con este medicamento. Lleve esta “Tarjeta de Información para el Paciente” con usted.

2. Qué es Cimzia y para qué se utiliza

Cimzia contiene el principio activo certolizumab pegol, un fragmento de anticuerpo humano. Los anticuerpos son proteínas que reconocen y se unen específicamente a otras proteínas. Cimzia se une a una proteína específica llamada factor de necrosis tumoral α (TNF α). De este modo, este TNF α es bloqueado por Cimzia lo que disminuye la inflamación en la artritis reumatoide, espondiloartritis axial y artritis psoriásica. Los medicamentos que se unen al TNF α también se llaman bloqueantes del TNF.

Cimzia se utiliza en adultos para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- **artritis reumatoide**,
- **espondiloartritis axial** (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante),
- **artritis psoriásica**

Artritis Reumatoide

Cimzia se utiliza para tratar la artritis reumatoide. La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones. Si tiene artritis reumatoide activa de modera a grave, usted primero puede recibir otros medicamentos, normalmente metotrexato. Si no responde demasiado bien a estos medicamentos, se le dará Cimzia en combinación con metotrexato para tratar su artritis reumatoide.. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Cimzia puede administrarse sólo.

Cimzia en combinación con metotrexato se puede usar también para tratar la artritis reumatoide activa, grave y progresiva sin usar previamente metotrexato u otros tratamiento con medicamentos.

Cimzia se administrará en combinación con metotrexato, se usa para:

- reducir los signos y síntomas de su enfermedad,
- disminuir el daño en el cartílago y el hueso de las articulaciones causado por la enfermedad,
- mejorar su función física y desarrollo de sus tareas diarias.

Espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante.

Cimzia se usa para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante (algunas veces referida como espondiloartritis axial no radiográfica). Estas enfermedades son enfermedades inflamatorias de la columna. Si tiene espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial no radiográfica, primero será tratado con otros medicamentos. Si no responde demasiado bien a estos medicamentos, se le dará Cimzia para:

- reducir los signos y síntomas de su enfermedad,
- mejorar su función física y desarrollo de sus tareas diarias.

Artritis psoriásica

Cimzia se usa para el tratamiento de la artritis psoriásica activa. La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, acompañada normalmente por psoriasis. Si tiene artritis psoriásica activa se le dará primero otros medicamentos, normalmente metotrexato. Si no responde demasiado bien a estos medicamentos, se le dará Cimzia en combinación con metotrexato para:

- reducir los signos y síntomas de su enfermedad,
- mejorar su función física y desarrollo de sus tareas diarias.

Si su médico determina que el metotrexato no es el tratamiento apropiado, Cimzia puede administrarse sólo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cimzia

NO use Cimzia

- Si es **ALÉRGICO** (hipersensible) a certolizumab pegol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si padece una infección grave, incluyendo **TUBERCULOSIS** activa (TB).
- Si padece **INSUFICIENCIA CARDIACA** de moderada a grave. Informe a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardíaco grave.

Advertencias y precauciones

Antes de iniciar el tratamiento con Cimzia informe a su médico si:

Reacciones alérgicas

- Si experimenta **REACCIONES ALÉRGICAS** tales como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o erupción, deje de utilizar Cimzia y contacte **INMEDIATAMENTE** con su médico. Algunas de estas reacciones podrían ocurrir tras la primera administración de Cimzia.

Infecciones

- Si ha tenido **INFECCIONES RECURRENTES u OPORTUNISTAS** u otras enfermedades que aumentan el riesgo de infecciones (como el tratamiento con inmunosupresores, los cuales son medicamentos que pueden reducir su capacidad para luchar contra las infecciones).
- Si padece cualquier infección o si desarrolla síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales. Mientras esté en tratamiento con Cimzia puede contraer una infección con más facilidad, incluyendo infecciones graves, o en casos raros infecciones que podrían poner en peligro su vida.

- Se han descrito casos de **TUBERCULOSIS (TB)** en pacientes en tratamiento con Cimzia, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Cimzia. Esto incluirá la elaboración de un historial médico minucioso, radiografía de torax y la prueba de la tuberculina. La realización de estas pruebas debe anotarse en su “Tarjeta de Información para el Paciente”. Si se le diagnostica tuberculosis latente (inactiva), puede ser necesario que reciba la medicación apropiada contra la tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. En raras ocasiones se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento, incluso si ha recibido un tratamiento preventivo para la tuberculosis. Es muy importante que informe a su médico en caso de haber padecido tuberculosis o haber estado en contacto con un paciente con tuberculosis. Si apareciesen síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento con Cimzia, póngase en contacto inmediatamente con su médico.
- Si está en peligro de contraer una infección por el **VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)**, si es portador del VHB o si tiene una infección activa con VHB, Cimzia puede aumentar el riesgo de reactivación del VHB en personas portadoras de este virus. Si esto ocurre, debe dejar de utilizar Cimzia. Su médico debe hacerle pruebas de VHB antes de comenzar el tratamiento con Cimzia.

Insuficiencia cardíaca

- Si padece **INSUFICIENCIA CARDIACA** leve y está en tratamiento con Cimzia, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardíaca. Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas graves de corazón. Si desarrolla nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca o empeoran los actuales (por ej. dificultad para respirar o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente. Su médico decidirá si debe dejar el tratamiento con Cimzia.

Cáncer

- Es poco frecuente pero se han observado casos de ciertos tipos de **CANCER** en pacientes tratados con Cimzia o con otros agentes bloqueantes del TNF. Las personas con artritis reumatoide más grave y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma, un tipo de cáncer que afecta al sistema linfático. Si está en tratamiento con Cimzia, puede aumentar el riesgo de contraer linfoma u otros tipos de cáncer. Además se han observado casos poco frecuentes de cáncer de piel tipo no melanoma en pacientes que utilizan Cimzia. Informe a su médico si durante o después del tratamiento con Cimzia aparecen nuevas lesiones en su piel o si las lesiones existentes cambian de apariencia.
- Ha habido casos de cáncer, incluyendo tipos poco frecuentes, en niños y adolescentes que tomaban agentes bloqueantes del TNF, los cuales en algunas ocasiones terminaron en muerte (ver más abajo “Uso en niños y adolescentes”).

Otras enfermedades

- Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o los que fuman mucho pueden tener un mayor riesgo de padecer cáncer con el tratamiento de Cimzia. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un medicamento bloqueante del TNF es adecuado en su caso.
- Si padece una enfermedad del sistema nervioso, como esclerosis múltiple, su médico decidirá si debe utilizar Cimzia.
- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente de células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones o de aquellas que contribuyen a parar las hemorragias. Si tiene fiebre persistente, cardenales o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente a su médico. Su médico puede decidir la interrupción del tratamiento con Cimzia.
- Es poco frecuente, pero pueden aparecer síntomas de una enfermedad llamada lupus (por ej. erupción persistente, fiebre, dolor de las articulaciones y cansancio). Contacte con su médico si experimenta estos síntomas. Su médico puede decidir dejar el tratamiento con Cimzia.

Vacunas

- Informe a su médico si le han administrado o le van a administrar una vacuna. Algunas vacunas (vivas) no deben administrarse mientras esté en tratamiento con Cimzia.
- Algunas vacunas pueden causar infecciones. Si ha recibido tratamiento con Cimzia durante su embarazo, su bebé puede tener mayor riesgo de contraer dichas infecciones hasta aproximadamente cinco meses después de su última dosis recibida durante el embarazo. Es importante que informe a los médicos de su bebé y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Cimzia con el fin de que ellos puedan decidir cuando su bebé debe ser vacunado.

Intervenciones quirúrgicas o dentales

- Informe a su médico si le van a realizar una intervención quirúrgica o dental. Informe al cirujano o dentista que le va a realizar la intervención de que está en tratamiento con Cimzia enseñándole su Tarjeta de Información para el Paciente.

Niños y adolescentes

El uso de Cimzia no está recomendado en pacientes menores de 18 años de edad.

Uso de Cimzia con otros medicamentos

NO debe utilizar Cimzia si está utilizando los siguientes medicamentos para tratar la artritis reumatoide:

- anakinra
- abatacept

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Cimzia se puede utilizar junto con:

- metotrexato,
- corticosteroides o
- medicamentos para el dolor incluyendo los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (también llamados AINEs).

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Hay experiencia limitada en el uso de Cimzia en mujeres embarazadas.

Cimzia debe usarse durante el embarazo solo si es necesario. Si es una mujer en edad fértil, consulte con su médico el uso de medidas anticonceptivas adecuadas mientras utilice Cimzia. Para las mujeres que tienen intención de quedarse embarazadas, la contracepción se puede considerar a los 5 meses después de la última administración de Cimzia.

Si ha recibido tratamiento con Cimzia durante su embarazo, su bebé puede tener mayor riesgo de contraer una infección. Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Cimzia antes de que el bebé vaya a ser vacunado (para más información vea la sección sobre las vacunas).

Cimzia puede usarse durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Cimzia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir mareos (incluyendo sensación de que la habitación da vueltas, visión borrosa y cansancio) después de utilizar Cimzia.

Cimzia contiene acetato de sodio y cloruro de sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por 400 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Cimzia

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Artritis reumatoide

La **dosis de inicio** para adultos con artritis reumatoide es de 400 mg administrados en las **semanas 0, 2 y 4**. Esta dosis es seguida de una **dosis de mantenimiento** de 200 mg cada dos semanas. Si responde al medicamento, su médico puede prescribirle una **dosis de mantenimiento alternativa** de 400 mg cada 4 semanas. El tratamiento con metotrexato se mantiene durante el uso de Cimzia. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Cimzia puede administrarse sólo.

Espondiloartritis axial

La **dosis de inicio** para adultos con espondiloartritis axial es de 400 mg administrados en las **semanas 0, 2 y 4**. Esta dosis es seguida de una **dosis de mantenimiento** de 200 mg cada dos semanas (desde la semana 6) o 400 mg cada 4 semanas (desde la semana 8), como le indicó su médico.

Artritis psoriásica

La **dosis de inicio** para adultos con artritis psoriásica es de 400 mg administrados en las **semanas 0, 2 y 4**. Esta dosis es seguida de una **dosis de mantenimiento** de 200 mg cada dos semanas. Si responde al medicamento, su médico puede prescribirle una **dosis de mantenimiento alternativa** de 400 mg cada 4 semanas. El tratamiento con metotrexato se mantiene durante el uso de Cimzia. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Cimzia puede administrarse solo.

Cimzia normalmente le será administrado por un médico especialista o un profesional sanitario. Cimzia le será administrado en una inyección (dosis de 200 mg) o 2 inyecciones (dosis de 400 mg) bajo la piel (por vía subcutánea, abreviado como: SC). Normalmente se inyecta en el muslo o en el vientre.

Instrucciones para la preparación y administración de una inyección de Cimzia

Tras un entrenamiento apropiado, su médico también le puede permitir inyectarse Cimzia a usted mismo. Lea las instrucciones sobre cómo inyectar Cimzia al final de este prospecto.

Si su médico ha considerado que usted puede inyectarse este medicamento, debe llevar un seguimiento con él antes de la séptima dosis para que determine si Cimzia le está funcionando o debe considerarse otro tratamiento.

Si usa más Cimzia del que debe

Si su médico ha considerado que usted puede inyectarse este medicamento y accidentalmente se inyecta Cimzia con más frecuencia de la prescrita, debe informar de ello a su médico. Lleve siempre consigo la Tarjeta de Información para el Paciente y la caja del medicamento, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Cimzia

Si su médico ha considerado que usted puede inyectarse este medicamento y olvida administrarse una inyección, debe inyectarse la siguiente dosis de Cimzia tan pronto como lo recuerde. Después, inyéctese las siguientes dosis como se le había indicado.

Si interrumpe el tratamiento con Cimzia

No interrumpa el tratamiento con Cimzia sin consultarlo primero con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe **INMEDIATAMENTE** a su médico si aprecia alguno de los siguientes efectos adversos:

- erupción grave, sarpullido u otros signos de reacción alérgica (urticaria)
- cara, manos, pies hinchados (angioedema)
- problemas para respirar, tragar (múltiples causas para estos síntomas)
- dificultad para respirar (disnea) con el esfuerzo o al tumbarse, o hinchazón de los pies (insuficiencia cardíaca)
- síntomas de trastornos sanguíneos como fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez (pancitopenia, anemia, bajo recuento de plaquetas, bajo recuento de glóbulos blancos)
- erupciones en la piel graves. Estas pueden aparecer como máculas o manchas circulares de color rojo en forma de escarapela, a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos y puede ser precedido por fiebre y síntomas similares a la gripe (síndrome de Stevens-Johnson).

Informe a su médico **CUANTO ANTES** si aprecia alguno de los siguientes efectos adversos:

- signos de infección como fiebre, malestar, heridas, problemas dentales, ardor al orinar
- sensación de debilidad o cansancio
- tos
- hormigueo
- entumecimiento
- visión doble
- debilidad en brazos o piernas
- golpes o llagas que no se curan

Los síntomas descritos anteriormente pueden deberse a algunos de los efectos adversos listados a continuación, los cuales se han observado con Cimzia:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- infecciones bacterianas en cualquier localización (acumulación de pus)
- infecciones víricas (incluyendo herpes labial, herpes zóster y gripe)
- fiebre
- tensión arterial alta
- erupción o picor
- dolores de cabeza (incluyendo migraña)
- anomalías sensoriales como entumecimiento, hormigueo, sensación de quemazón
- sensación de debilidad y malestar general
- dolor
- trastornos sanguíneos
- problemas hepáticos
- reacciones en el lugar de la inyección
- náusea

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- enfermedades alérgicas incluyendo rinitis y reacciones alérgicas al medicamento (incluyendo choque anafiláctico)
- anticuerpos dirigidos contra tejido normal
- cáncer del sistema linfático y sangre como linfoma y leucemia
- tumores sólidos
- cánceres de piel, lesiones de piel precancerosas
- tumores benignos (no cancerosos) y quistes (incluyendo los de piel)
- problemas cardíacos incluyendo músculo cardíaco debilitado, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, malestar o presión en el pecho, ritmo cardíaco anormal incluyendo latidos cardíacos irregulares
- edema (hinchazón en la cara o piernas)
- síntomas de lupus (enfermedad inmunitaria que afecta al tejido conjuntivo): dolor articular, erupciones cutáneas, fotosensibilidad y fiebre
- inflamación de los vasos sanguíneos
- sepsis (infección grave que puede dar lugar a un fallo orgánico, shock o muerte)
- infección tuberculosa
- infecciones por hongos (ocurren cuando la capacidad para luchar contra las infecciones está reducida)
- trastornos respiratorios e inflamación (incluyendo asma, respiración entrecortada, tos, bloqueo de senos, pleuritis o dificultad para respirar)
- problemas de estómago incluyendo acumulación de fluido abdominal, úlceras (incluyendo úlceras bucales), perforación, distensión, inflamación, ardor, molestias en el estómago, sequedad de boca
- problemas biliares
- problemas musculares incluyendo aumento de enzimas del músculo
- cambios en los niveles de diferentes sales en la sangre
- cambios en los niveles de colesterol y lípidos en sangre
- coágulos sanguíneos en las venas o pulmones
- hemorragia o moratones
- cambios en el número de células sanguíneas, incluyendo bajo número de glóbulos rojos (anemia), bajo número de plaquetas, aumento del número de plaquetas
- nódulos linfáticos hinchados
- síntomas de tipo gripal, escalofríos, percepción de la temperatura alterada, sudores nocturnos, rubor
- ansiedad y trastornos del humor como depresión, trastornos del apetito, cambios de peso
- vértigo (mareo)
- zumbido en los oídos
- desmayo, incluyendo pérdida de la consciencia
- trastornos en los nervios de las extremidades incluyendo síntomas de entumecimiento, hormigueo, sensación de quemazón, mareo, temblor
- trastornos de la piel como un nuevo episodio o empeoramiento de la psoriasis, inflamación de la piel (como eccema), trastornos de la glándula sudorípara, úlceras, fotosensibilidad, acné, pérdida de pelo, cambios de coloración de la piel, separación de las uñas, piel seca y heridas
- problemas de cicatrización
- problemas urinarios y de riñón incluyendo función renal alterada, sangre en orina y alteraciones urinarias
- trastornos del ciclo menstrual (periodo mensual) incluyendo falta de sangrado o demasiado sangrado, o sangrado irregular

- trastornos de la mama
- inflamación del ojo y del párpado, alteraciones de la visión, problemas lagrimales
- Aumento de algunos parámetros sanguíneos (aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea)tiempos de coagulación prolongados

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- cáncer gastrointestinal, melanoma
- inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial, inflamación pulmonar)
- infarto cerebral, bloqueo de los vasos sanguíneos (arteriosclerosis), mala circulación sanguínea que provoca entumecimiento y palidez de los dedos de los pies y de las manos (fenómeno de Raynaud), manchas moradas, decoloración de la piel, pequeñas venas cerca de la superficie de la piel pueden llegar a ser visibles
- inflamación del pericardio
- arritmia cardíaca
- agrandamiento del bazo
- aumento de la masa de los glóbulos rojos
- morfología anormal de los glóbulos blancos
- formación de piedras en la vesícula biliar
- problemas de riñón (incluyendo nefritis)
- trastornos inmunitarios como sarcoidosis (erupción, dolor articular, fiebre), enfermedad del suero, inflamación del tejido graso, edema angioneurótico (hinchazón de labios, cara, garganta)
- trastornos del tiroides (bocio, cansancio, pérdida de peso)
- aumento de los niveles de hierro en el cuerpo
- aumento en los niveles sanguíneos de ácido úrico
- intento de suicidio, trastorno mental, delirio
- inflamación del nervio auditivo, de la visión, o de la cara, alteración de la coordinación o del equilibrio
- aumento de la motilidad gastrointestinal
- fístula (conducto que comunica un órgano con otro) (en cualquier zona)
- alteraciones de la boca incluyendo dolor al tragar
- descamación de la piel, trastornos vesiculares, trastornos en la textura del pelo
- disfunción sexual
- crisis
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (que aparece como debilidad muscular acompañada de una erupción cutánea)
- síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad grave de la piel en la que los primeros síntomas incluyen malestar general, fiebre, dolor de cabeza y erupción)
- erupción inflamatoria en la piel (eritema multiforme)

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- esclerosis múltiple*
- síndrome de Guillain-Barré*
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel)*

*Estos eventos se han relacionado con esta clase de medicamentos, pero se desconoce la incidencia en Cimzia.

Otros efectos adversos

Cuando se ha utilizado Cimzia para tratar otras enfermedades han ocurrido los siguientes efectos adversos poco frecuentes:

- estenosis gastrointestinal (estrechamiento de parte del aparato digestivo).
- obstrucciones gastrointestinales (bloqueo del aparato digestivo).
- deterioro de la salud física general.
- aborto espontáneo.
- azoospermia (falta de producción de esperma).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#).

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cimzia

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD y en la pluma después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2°C-8°C).

No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

No use este medicamento si la solución esta descolorida, turbia o si puede ver partículas en ella.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cimzia

- El principio activo es certolizumab pegol. Cada pluma precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.
- Los demás componentes son: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables (ver “Cimzia contiene acetato de sodio y cloruro de sodio” en la sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

Cimzia se suministra como una solución inyectable (inyección) lista para usar en una pluma precargada (AutoClicks). La solución es de clara a opalescente, de incolora a amarillenta.

Un envase de Cimzia contiene:

- dos plumas precargadas AutoClicks que contienen la solución y
- dos toallitas con alcohol (para limpiar las áreas elegidas para la inyección).

Se encuentran disponibles envases con 2 plumas precargadas y 2 toallitas con alcohol, un envase múltiple que contienen 6 plumas precargadas (3 envases de 2) y 6 toallitas con alcohol (3 envases de 2) y un envase múltiple que contiene 10 plumas precargadas (5 envases de 2) y 10 toallitas con alcohol (5 envases de 2).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruselas
Bélgica

Responsable de la fabricación

Fabricante

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Bélgica

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Denmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/YYYY}.

Otras fuentes de información

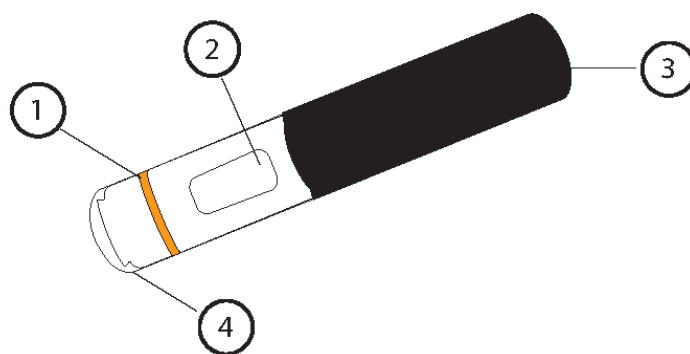
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento: <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----

INSTRUCCIONES PARA LA INYECCIÓN DE CIMZIA CON UNA PLUMA PRECARGADA

Tras un entrenamiento apropiado, puede inyectarse usted mismo u otra persona, por ejemplo un familiar o un amigo. Las siguientes instrucciones explican cómo usar la pluma precargada (AutoClicks) para 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.

Debajo está el diagrama de una pluma precargada AutoClicks.



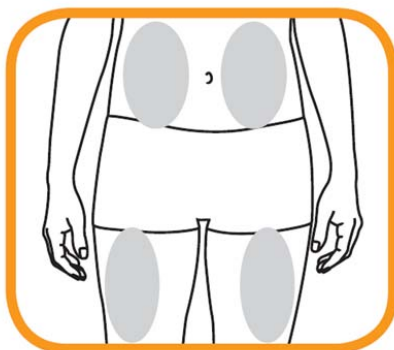
- 1: Banda naranja
- 2: Visor
- 3: Mango negro
- 4: Tapa transparente

1. Preparación

- Sacar el envase de Cimzia de la nevera.
 - Si no está el sello(s) o está roto – no lo use y contacte con su farmacéutico.
- Retire los siguientes elementos de la caja de Cimzia y colóquelos sobre una superficie plana y limpia:
 - Una o dos plumas precargadas Autoclicks, dependiendo de su dosis prescrita
 - Una o dos toallitas con alcohol
- Compruebe la fecha de caducidad de la pluma precargada y de la caja. No utilice Cimzia después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD y en la pluma precargada después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Deje que la pluma precargada AutoClicks alcance la temperatura ambiente. Esto llevará 30 a 45 minutos. Esto ayudará a reducir las molestias en el momento de la inyección.
 - No caliente la jeringa precargada -deje que se atempere por sí sola.
 - No retire la tapa hasta que esté listo para inyectarse.
- Lávese las manos meticulosamente.

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

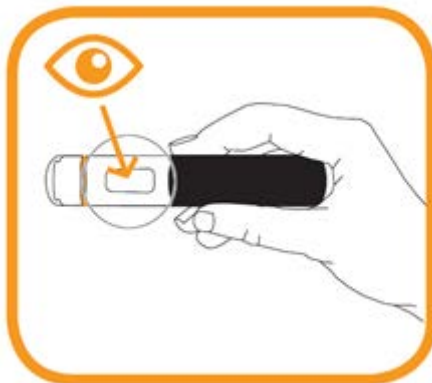
- La pluma precargada AutoClicks está diseñada para funcionar de forma precisa y segura. Sin embargo, si algunos de los siguientes pasos va mal y/o si siente inseguro sobre el proceso de inyección, contacte con su médico o farmacéutico.
- No agite la pluma precargada.



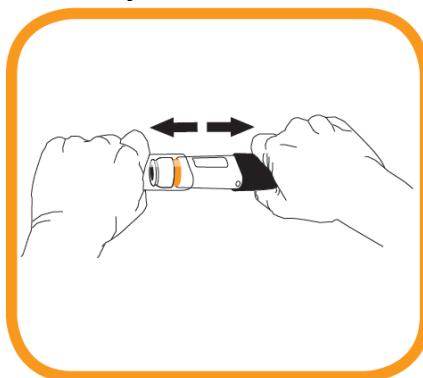
Compruebe el medicamento a través del visor.

- No use este medicamento 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.



- Sostenga firmemente la pluma precargada con una mano alrededor del mango negro.
- Coja la tapa transparente con la otra mano y retírela.



- Inyecte en los 5 minutos siguientes tras retirar la tapa. **No vuelva a colocar la tapa.** Aunque escondida de la vista la aguja está ahora descubierta. No trate de tocar la aguja ya que esto podría activar la pluma precargada. Sostenga la pluma precargada directamente contra la piel (en un ángulo de 90°) que previamente ha sido limpiada (“sitio de inyección”).



- Presione firmemente la pluma precargada contra la piel. La inyección comienza cuando se oye el primer “click” y desaparece la banda naranja de la parte inferior de la pluma precargada.



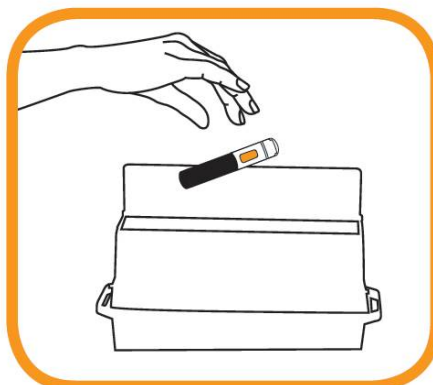
- Continúe sosteniendo firmemente en el lugar la pluma precargada contra la piel hasta que se oiga un segundo “click” y se ve que el visor se vuelve naranja. Esto puede ocurrir en 15 segundos. En este momento, la inyección estará completa. Si el visor se vuelve naranja y oye el segundo clíck esto quiere decir que se ha completado la inyección. Si se siente inseguro sobre el proceso de inyección, contacte con su médico o farmacéutico. No trata de repetir el proceso de inyección sin hablar con su médico o farmacéutico.



- La aguja se moverá hacia atrás automáticamente dentro de la pluma vacía. No trate de tocar la aguja.
- Ahora puede retirar la pluma tirando directa y cuidadosamente de la pluma de la piel.
- 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 reutilice la pluma precargada. No necesita poner la tapa.
- Después de la inyección, tire inmediatamente la(s) pluma(s) usada en un contenedor especial tal y como le explicó su médico, enfermero/a o farmacéutico.



- 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.

Prospecto: información para el usuario

Cimzia 200 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis certolizumab pegol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cimzia y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cimzia
3. Cómo usar Cimzia
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cimzia
6. Contenido del envase e información adicional

Su médico le dará también una “Tarjeta de Información para el Paciente”, la cual contiene información de seguridad importante que debe conocer antes de que le administren Cimzia y mientras dure el tratamiento con este medicamento. Lleve esta “Tarjeta de Información para el Paciente” con usted.

1. Qué es Cimzia y para qué se utiliza

Cimzia contiene el principio activo certolizumab pegol, un fragmento de anticuerpo humano. Los anticuerpos son proteínas que reconocen y se unen específicamente a otras proteínas. Cimzia se une a una proteína específica llamada factor de necrosis tumoral α (TNF α). De este modo, este TNF α es bloqueado por Cimzia lo que disminuye la inflamación en la artritis reumatoide, espondiloartritis axial y artritis psoriásica. Los medicamentos que se unen al TNF α también se llaman bloqueantes del TNF.

Cimzia se utiliza en adultos para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- **artritis reumatoide**,
- **espondiloartritis axial** (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante),
- **artritis psoriásica**

Artritis Reumatoide

Cimzia se utiliza para tratar la artritis reumatoide. La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones. Si tiene artritis reumatoide activa de modera a grave, usted primero puede recibir otros medicamentos, normalmente metotrexato. Si no responde demasiado bien a estos medicamentos, se le dará Cimzia en combinación con metotrexato para tratar su artritis reumatoide.. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Cimzia puede administrarse sólo.

Cimzia en combinación con metotrexato se puede usar también para tratar la artritis reumatoide activa, grave y progresiva sin usar previamente metotrexato u otros tratamiento con medicamentos.

Cimzia se administrará en combinación con metotrexato, se usa para:

- reducir los signos y síntomas de su enfermedad,
- disminuir el daño en el cartílago y el hueso de las articulaciones causado por la enfermedad,
- mejorar su función física y desarrollo de sus tareas diarias.

Espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante.

Cimzia se usa para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante (algunas veces referida como espondiloartritis axial no radiográfica). Estas enfermedades son enfermedades inflamatorias de la columna. Si tiene espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial no radiográfica, primero será tratado con otros medicamentos. Si no responde demasiado bien a estos medicamentos, se le dará Cimzia para:

- reducir los signos y síntomas de su enfermedad,
- mejorar su función física y desarrollo de sus tareas diarias.

Artritis psoriásica

Cimzia se usa para el tratamiento de la artritis psoriásica activa. La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, acompañada normalmente por psoriasis. Si tiene artritis psoriásica activa se le dará primero otros medicamentos, normalmente metotrexato. Si no responde demasiado bien a estos medicamentos, se le dará Cimzia en combinación con metotrexato para:

- reducir los signos y síntomas de su enfermedad,
- mejorar su función física y desarrollo de sus tareas diarias.

Si su médico determina que el metotrexato no es el tratamiento apropiado, Cimzia puede administrarse sólo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cimzia

NO use Cimzia

- Si es **ALÉRGICO** (hipersensible) a certolizumab pegol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si padece una infección grave, incluyendo **TUBERCULOSIS** activa (TB).
- Si padece **INSUFICIENCIA CARDIACA** de moderada a grave. Informe a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardíaco grave.

Advertencias y precauciones

Antes de iniciar el tratamiento con Cimzia informe a su médico, farmacéutico o enfermero, si experimenta:

Reacciones alérgicas

- Si experimenta **REACCIONES ALÉRGICAS** tales como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o erupción, deje de utilizar Cimzia y contacte **INMEDIATAMENTE** con su médico. Algunas de estas reacciones podrían ocurrir tras la primera administración de Cimzia.

Infecciones

- Si ha tenido **INFECCIONES RECURRENTES u OPORTUNISTAS** u otras enfermedades que aumentan el riesgo de infecciones (como el tratamiento con inmunosupresores, los cuales son medicamentos que pueden reducir su capacidad para luchar contra las infecciones).
- Si padece cualquier infección o si desarrolla síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales. Mientras esté en tratamiento con Cimzia puede contraer una infección con más facilidad, incluyendo infecciones graves, o en casos raros infecciones que podrían poner en peligro su vida.

- Se han descrito casos de **TUBERCULOSIS (TB)** en pacientes en tratamiento con Cimzia, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Cimzia. Esto incluirá la elaboración de un historial médico minucioso, radiografía de torax y la prueba de la tuberculina. La realización de estas pruebas debe anotarse en su “Tarjeta de Información para el Paciente”. Si se le diagnostica tuberculosis latente (inactiva), puede ser necesario que reciba la medicación apropiada contra la tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. En raras ocasiones se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento, incluso si ha recibido un tratamiento preventivo para la tuberculosis. Es muy importante que informe a su médico en caso de haber padecido tuberculosis o haber estado en contacto con un paciente con tuberculosis. Si apareciesen síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento con Cimzia, póngase en contacto inmediatamente con su médico.
- Si está en peligro de contraer una infección por el **VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)**, si es portador del VHB o si tiene una infección activa con VHB, Cimzia puede aumentar el riesgo de reactivación del VHB en personas portadoras de este virus. Si esto ocurre, debe dejar de utilizar Cimzia. Su médico debe hacerle pruebas de VHB antes de comenzar el tratamiento con Cimzia.

Insuficiencia cardíaca

- Si padece **INSUFICIENCIA CARDIACA** leve y está en tratamiento con Cimzia, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardíaca. Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas graves de corazón. Si desarrolla nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca o empeoran los actuales (por ej. dificultad para respirar o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente. Su médico decidirá si debe dejar el tratamiento con Cimzia.

Cáncer

- Es poco frecuente pero se han observado casos de ciertos tipos de **CANCER** en pacientes tratados con Cimzia o con otros agentes bloqueantes del TNF. Las personas con artritis reumatoide más grave y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma, un tipo de cáncer que afecta al sistema linfático. Si está en tratamiento con Cimzia, puede aumentar el riesgo de contraer linfoma u otros tipos de cancer. Además se han observado casos poco frecuentes de cáncer de piel tipo no melanoma en pacientes que utilizan Cimzia. Informe a su médico si durante o después del tratamiento con Cimzia aparecen nuevas lesiones en su piel o si las lesiones existentes cambian de apariencia.
- Ha habido casos de cáncer, incluyendo tipos poco frecuentes, en niños y adolescentes que tomaban agentes bloqueantes del TNF, los cuales en algunas ocasiones terminaron en muerte (ver más abajo “Uso en niños y adolescentes”).

Otras enfermedades

- Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o los que fuman mucho pueden tener un mayor riesgo de padecer cáncer con el tratamiento de Cimzia. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un medicamento bloqueante del TNF es adecuado en su caso.
- Si padece una enfermedad del sistema nervioso, como esclerosis múltiple, su médico decidirá si debe utilizar Cimzia.
- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente de células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones o de aquellas que contribuyen a parar las hemorragias. Si tiene fiebre persistente, cardenales o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente a su médico. Su médico puede decidir la interrupción del tratamiento con Cimzia.
- Es poco frecuente, pero pueden aparecer síntomas de una enfermedad llamada lupus (por ej. erupción persistente, fiebre, dolor de las articulaciones y cansancio). Contacte con su médico si experimenta estos síntomas. Su médico puede decidir dejar el tratamiento con Cimzia.

Vacunas

- Informe a su médico si le han administrado o le van a administrar una vacuna. Algunas vacunas (vivas) no deben administrarse mientras esté en tratamiento con Cimzia.
- Algunas vacunas pueden causar infecciones. Si ha recibido tratamiento con Cimzia durante su embarazo, su bebé puede tener mayor riesgo de contraer dichas infecciones hasta aproximadamente cinco meses después de su última dosis recibida durante el embarazo. Es importante que informe a los médicos de su bebé y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Cimzia con el fin de que ellos puedan decidir cuando su bebé debe ser vacunado.

Intervenciones quirúrgicas o dentales

- Informe a su médico si le van a realizar una intervención quirúrgica o dental. Informe al cirujano o dentista que le va a realizar la intervención de que está en tratamiento con Cimzia enseñándole su Tarjeta de Información para el Paciente.

Niños y adolescentes

El uso de Cimzia no está recomendado en pacientes menores de 18 años de edad.

Uso de Cimzia con otros medicamentos

NO debe utilizar Cimzia si está utilizando los siguientes medicamentos para tratar la artritis reumatoide:

- anakinra
- abatacept

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Cimzia se puede utilizar junto con:

- metotrexato,
- corticosteroides o
- medicamentos para el dolor incluyendo los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (también llamados AINEs).

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Hay experiencia limitada en el uso de Cimzia en mujeres embarazadas.

Cimzia debe usarse durante el embarazo solo si es necesario. Si usted es una mujer en edad fértil, consulte con su médico el uso de medidas anticonceptivas adecuadas mientras utilice Cimzia. Para las mujeres que tienen intención de quedarse embarazadas, la contracepción se puede considerar a los 5 meses después de la última administración de Cimzia.

Si ha recibido tratamiento con Cimzia durante su embarazo, su bebé puede tener mayor riesgo de contraer una infección. Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Cimzia antes de que el bebé vaya a ser vacunado (para más información vea la sección sobre las vacunas).

Cimzia puede usarse durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Cimzia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir mareos (incluyendo sensación de que la habitación da vueltas, visión borrosa y cansancio) después de utilizar Cimzia.

Cimzia contiene acetato de sodio y cloruro de sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por 400 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Cimzia

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Artritis reumatoide

La **dosis de inicio** para adultos con artritis reumatoide es de 400 mg administrados en las **semanas 0, 2 y 4**. Esta dosis es seguida de una **dosis de mantenimiento** de 200 mg cada dos semanas. Si responde al medicamento, su médico puede prescribirle una **dosis de mantenimiento alternativa** de 400 mg cada 4 semanas. El tratamiento con metotrexato se mantiene durante el uso de Cimzia. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Cimzia puede administrarse sólo.

Espondiloartritis axial

La **dosis de inicio** para adultos con espondiloartritis axial es de 400 mg administrados en las **semanas 0, 2 y 4**. Esta dosis es seguida de una **dosis de mantenimiento** de 200 mg cada dos semanas (desde la semana 6) o 400 mg cada 4 semanas (desde la semana 8), como le indicó su médico.

Artritis psoriásica

La **dosis de inicio** para adultos con artritis psoriásica es de 400 mg administrados en las **semanas 0, 2 y 4**. Esta dosis es seguida de una **dosis de mantenimiento** de 200 mg cada dos semanas. Si responde al medicamento, su médico puede prescribirle una **dosis de mantenimiento alternativa** de 400 mg cada 4 semanas. El tratamiento con metotrexato se mantiene durante el uso de Cimzia. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Cimzia puede administrarse solo.

Cimzia normalmente le será administrado por un médico especialista o un profesional sanitario. Cimzia le será administrado en una inyección (dosis de 200 mg) o 2 inyecciones (dosis de 400 mg) bajo la piel (por vía subcutánea, abreviado como: SC). Normalmente se inyecta en el muslo o en el vientre.

Instrucciones para la preparación y administración de una inyección de Cimzia

Cimzia solución para inyección en un cartucho para dispensador de dosis (también referido como “medicamento”) está indicado para un único uso en combinación con el dispositivo electromecánico de inyección denominado ava. Después de un entrenamiento apropiado, su médico también le puede permitir inyectarse Cimzia a usted mismo. Lea las instrucciones sobre cómo inyectar Cimzia al final de este prospecto, y en el Manual del Usuario suministrado con el dispositivo de inyección ava. Por favor siga estas instrucciones cuidadosamente.

Si su médico ha considerado que usted puede inyectarse este medicamento, debe llevar un seguimiento con él antes de la séptima dosis para que determine si Cimzia le está funcionando o debe considerarse otro tratamiento.

Si usa más Cimzia del que debe

Si su médico ha considerado que usted puede inyectarse este medicamento y accidentalmente se inyecta Cimzia con más frecuencia de la prescrita, debe informar de ello a su médico. Lleve siempre consigo la Tarjeta de Información para el Paciente y la caja del medicamento, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Cimzia

Si su médico ha considerado que usted puede inyectarse este medicamento y olvida administrarse una inyección, debe inyectarse la siguiente dosis de Cimzia tan pronto como lo recuerde. Después, inyéctese las siguientes dosis como se le había indicado.

Si interrumpe el tratamiento con Cimzia

No interrumpa el tratamiento con Cimzia sin consultarlo primero con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe **INMEDIATAMENTE** a su médico si aprecia alguno de los siguientes efectos adversos:

- erupción grave, sarpullido u otros signos de reacción alérgica (urticaria)
- cara, manos, pies hinchados (angioedema)
- problemas para respirar, tragar (múltiples causas para estos síntomas)
- dificultad para respirar (disnea) con el esfuerzo o al tumbarse, o hinchazón de los pies (insuficiencia cardíaca)
- síntomas de trastornos sanguíneos como fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez (pancitopenia, anemia, bajo recuento de plaquetas, bajo recuento de glóbulos blancos)
- erupciones en la piel graves. Estas pueden aparecer como máculas o manchas circulares de color rojo en forma de escarapela, a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos y puede ser precedido por fiebre y síntomas similares a la gripe (síndrome de Stevens-Johnson).

Informe a su médico **CUANTO ANTES** si aprecia alguno de los siguientes efectos adversos:

- signos de infección como fiebre, malestar, heridas, problemas dentales, ardor al orinar
- sensación de debilidad o cansancio
- tos
- hormigueo
- entumecimiento
- visión doble
- debilidad en brazos o piernas
- golpes o llagas que no se curan

Los síntomas descritos anteriormente pueden deberse a algunos de los efectos adversos listados a continuación, los cuales se han observado con Cimzia:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- infecciones bacterianas en cualquier localización (acumulación de pus)
- infecciones víricas (incluyendo herpes labial, herpes zóster y gripe)
- fiebre
- tensión arterial alta
- erupción o picor
- dolores de cabeza (incluyendo migraña)
- anomalías sensoriales como entumecimiento, hormigueo, sensación de quemazón
- sensación de debilidad y malestar general
- dolor
- trastornos sanguíneos

- problemas hepáticos
- reacciones en el lugar de la inyección
- náusea

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- enfermedades alérgicas incluyendo rinitis y reacciones alérgicas al medicamento (incluyendo choque anafiláctico)
- anticuerpos dirigidos contra tejido normal
- cáncer del sistema linfático y sangre como linfoma y leucemia
- tumores sólidos
- cánceres de piel, lesiones de piel precancerosas
- tumores benignos (no cancerosos) y quistes (incluyendo los de piel)
- problemas cardíacos incluyendo músculo cardíaco debilitado, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, malestar o presión en el pecho, ritmo cardíaco anormal incluyendo latidos cardíacos irregulares
- edema (hinchazón en la cara o piernas)
- síntomas de lupus (enfermedad inmunitaria que afecta al tejido conjuntivo): dolor articular, erupciones cutáneas, fotosensibilidad y fiebre
- inflamación de los vasos sanguíneos
- sepsis (infección grave que puede dar lugar a un fallo orgánico, shock o muerte)
- infección tuberculosa
- infecciones por hongos (ocurren cuando la capacidad para luchar contra las infecciones está reducida)
- trastornos respiratorios e inflamación (incluyendo asma, respiración entrecortada, tos, bloqueo de senos, pleuritis o dificultad para respirar)
- problemas de estómago incluyendo acumulación de fluido abdominal, úlceras (incluyendo úlceras bucales), perforación, distensión, inflamación, ardor, molestias en el estómago, sequedad de boca
- problemas biliares
- problemas musculares incluyendo aumento de enzimas del músculo
- cambios en los niveles de diferentes sales en la sangre
- cambios en los niveles de colesterol y lípidos en sangre
- coágulos sanguíneos en las venas o pulmones
- hemorragia o moratones
- cambios en el número de células sanguíneas, incluyendo bajo número de glóbulos rojos (anemia), bajo número de plaquetas, aumento del número de plaquetas
- nódulos linfáticos hinchados
- síntomas de tipo gripal, escalofríos, percepción de la temperatura alterada, sudores nocturnos, rubor
- ansiedad y trastornos del humor como depresión, trastornos del apetito, cambios de peso
- vértigo (mareo)
- zumbido en los oídos
- desmayo, incluyendo pérdida de la consciencia
- trastornos en los nervios de las extremidades incluyendo síntomas de entumecimiento, hormigueo, sensación de quemazón, mareo, temblor
- trastornos de la piel como un nuevo episodio o empeoramiento de la psoriasis, inflamación de la piel (como eccema), trastornos de la glándula sudorípara, úlceras, fotosensibilidad, acné, pérdida de pelo, cambios de coloración de la piel, separación de las uñas, piel seca y heridas

- problemas de cicatrización
- problemas urinarios y de riñón incluyendo función renal alterada, sangre en orina y alteraciones urinarias
- trastornos del ciclo menstrual (periodo mensual) incluyendo falta de sangrado o demasiado sangrado, o sangrado irregular
- trastornos de la mama
- inflamación del ojo y del párpado, alteraciones de la visión, problemas lagrimales
- Aumento de algunos parámetros sanguíneos (aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea) tiempos de coagulación prolongados

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- cáncer gastrointestinal, melanoma
- inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial, inflamación pulmonar)
- infarto cerebral, bloqueo de los vasos sanguíneos (arteriosclerosis), mala circulación sanguínea que provoca entumecimiento y palidez de los dedos de los pies y de las manos (fenómeno de Raynaud), manchas moradas, decoloración de la piel, pequeñas venas cerca de la superficie de la piel pueden llegar a ser visibles
- inflamación del pericardio
- arritmia cardíaca
- agrandamiento del bazo
- aumento de la masa de los glóbulos rojos
- morfología anormal de los glóbulos blancos
- formación de piedras en la vesícula biliar
- problemas de riñón (incluyendo nefritis)
- trastornos inmunitarios como sarcoidosis (erupción, dolor articular, fiebre), enfermedad del suero, inflamación del tejido graso, edema angioneurótico (hinchazón de labios, cara, garganta)
- trastornos del tiroides (bocio, cansancio, pérdida de peso)
- aumento de los niveles de hierro en el cuerpo
- aumento en los niveles sanguíneos de ácido úrico
- intento de suicidio, trastorno mental, delirio
- inflamación del nervio auditivo, de la visión, o de la cara, alteración de la coordinación o del equilibrio
- aumento de la motilidad gastrointestinal
- fístula (conducto que comunica un órgano con otro) (en cualquier zona)
- alteraciones de la boca incluyendo dolor al tragar
- descamación de la piel, trastornos vesiculares, trastornos en la textura del pelo
- disfunción sexual
- crisis
- emperoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (que aparece como debilidad muscular acompañada de una erupción cutánea)
- síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad grave de la piel en la que los primeros síntomas incluyen malestar general, fiebre, dolor de cabeza y erupción)
- erupción inflamatoria en la piel (eritema multiforme)

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- esclerosis múltiple*

- síndrome de Guillain-Barré*
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel)*

*Estos eventos se han relacionado con esta clase de medicamentos, pero se desconoce la incidencia en Cimzia.

Otros efectos adversos

Cuando se ha utilizado Cimzia para tratar otras enfermedades han ocurrido los siguientes efectos adversos poco frecuentes:

- estenosis gastrointestinal (estrechamiento de parte del aparato digestivo).
- obstrucciones gastrointestinales (bloqueo del aparato digestivo).
- deterioro de la salud física general.
- aborto espontáneo.
- azoospermia (falta de producción de esperma).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cimzia

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD y en el cartucho dispensador de dosis después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2°C-8°C).

No congelar.

Conservar el cartucho dispensador de dosis en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

No use este medicamento si la solución esta descolorida, turbia o si puede ver partículas en ella.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cimzia

- El principio activo es certolizumab pegol. Cada cartucho para dispensador de dosis contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml.
- Los demás componentes son: acetato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables (ver “Cimzia contiene acetato de sodio y cloruro de sodio” en la sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

Cimzia se suministra como una solución inyectable (inyección) lista para usar en un cartucho para dispensador de dosis. El cartucho para dispensador de dosis se usa con el dispositivo de inyección

electromecánico ava. El dispositivo se suministra por separado. La solución es de clara a opalescente, de incolora a amarillenta.

Un envase de Cimzia contiene:

- dos cartuchos para dispensador de dosis que contienen la solución y
- dos toallitas con alcohol (para limpiar las áreas elegidas para la inyección).

Se encuentran disponibles envases con 2 cartuchos para dispensador de dosis y 2 toallitas con alcohol, un envase múltiple que contienen 6 cartuchos para dispensador de dosis (3 envases de 2) y 6 toallitas con alcohol (3 envases de 2) y un envase múltiple que contiene 10 cartuchos dispensadores de dosis (5 envases de 2) y 10 toallitas con alcohol (5 envases de 2).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruselas
Bélgica

Responsable de la fabricación

Fabricante

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Bélgica

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Denmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/YYYY}.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento: <http://www.ema.europa.eu/>.

INSTRUCCIONES PARA LA INYECCIÓN DE CIMZIA CON UN CARTUCHO PARA DISPENSADOR DE DOSIS

Información importante

Lea las instrucciones cuidadosamente – esta explica como inyectar Cimzia con un cartucho para dispensador de dosis. El cartucho para dispensador de dosis también se denomina “medicamento”.

El medicamento se usa con un dispositivo de inyección electromecánico llamado “ava” el cual se suministra por separado.

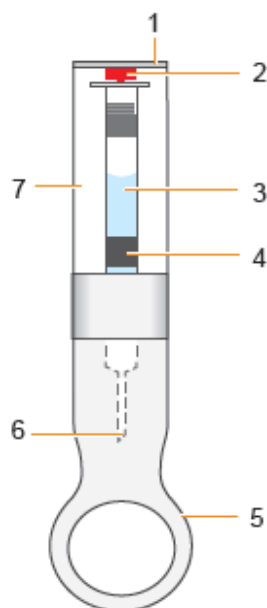
- **También debe leer cuidadosamente todas las instrucciones del Manual del Usuario de ava.**

Se puede administrar la inyección por sí solo o puede administrarle la inyección otra persona (cuidador).

Si su médico le indica que usted puede inyectarse por sí solo, primero necesita ser instruido adecuadamente

- Su médico o profesional sanitario le enseñarán como inyectarse el medicamento.
- Si algo no está claro – por favor, pregunte a su médico o farmacéutico.



Medicamento: cartucho para dispensador de dosis



1. Tapa superior
2. Indicación del nivel del medicamento
3. Jeringa
4. Chip con información médica
5. Protector de la aguja
6. Aguja (dentro del protector)
7. Cuerpo del medicamento.

Dispositivo de inyección: ava



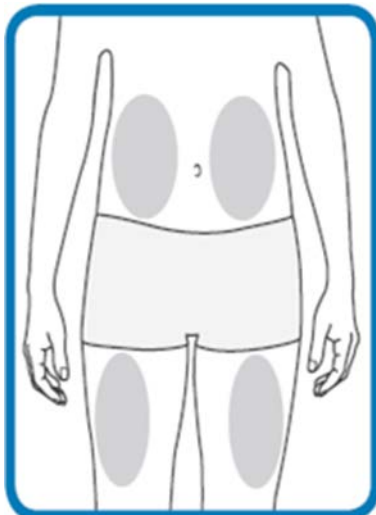
1.  Botón de encendido/apagado
2.  Botón de Inicio/Pausa
3. Receptáculo del medicamento/inyección
4. Sensor de la piel (El sensor de la piel detecta cuando el receptáculo del medicamento/inyección está totalmente en contacto con su piel).
5. Rueda de desplazamiento (para ajustar la velocidad de la inyección)
6. Pantalla de información
7. Puerto Micro-USB

1. Inicio

- Saque el envase de Cimzia de la nevera.
 - Si no está el sello(s) o está roto – no lo use y contacte con su farmacéutico.
- Retire los siguientes elementos de la caja de Cimzia y colóquelos sobre una superficie plana y limpia:
 - Uno o dos cartuchos para dispensador de dosis, dependiendo de su dosis prescrita
 - Una o dos toallitas con alcohol
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento y de la caja. No utilice Cimzia después de la fecha de caducidad que aparece en el medicamento después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Deje que el medicamento alcance la temperatura ambiente. Esto llevará 30 a 45 minutos. Esto ayudará a reducir las molestias en el momento de la inyección.
 - No caliente el medicamento -deje que se atempere por sí solo.
 - Use un paño seco para eliminar cualquier condensación exterior en el cartucho.
- No retire el capuchón de la aguja hasta que las instrucciones de ava le indiquen que lo haga.
- Lávese las manos meticulosamente.



2. Elección y preparación de la zona de inyección

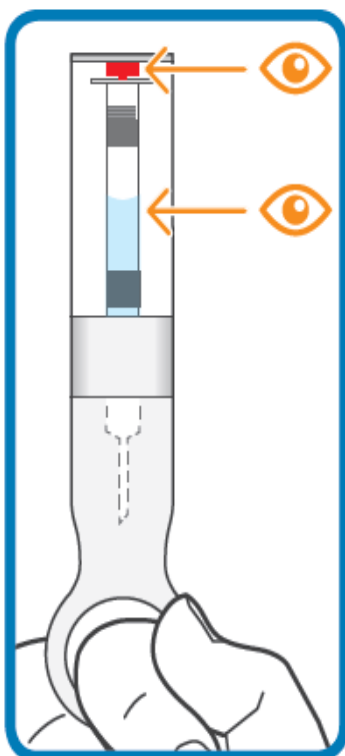
- Elija una zona en su muslo o vientre.



- 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.

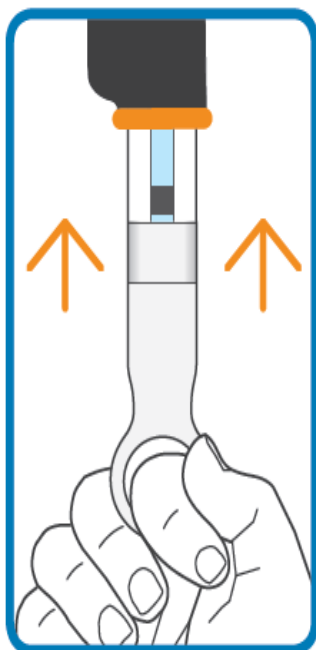
3. Inyección

- Si se siente inseguro en el proceso de la inyección, consulte a su médico o farmacéutico.
- No agite el medicamento.
- No use el medicamento si se ha caído después de sacarlo del envase.
- Vuelva a ava:
 - Presione el botón de On/Off durante 1 segundo, o hasta la pantalla se encienda y oiga un sonido. Aparecerá el mensaje de “Hola” durante 2 segundos - esto quiere decir que ava está encendido.
- ava entonces mostrará:
 - Su dosis actual y con cuanta frecuencia necesita inyectarla
 - A continuación aparecerá el siguiente mensaje: “Inspeccione y entonces inserte el medicamento”.
-  Compruebe el medicamento a través del cuerpo de la jeringa.
 - No use este medicamento si la solución esta descolorida, turbia o si puede ver partículas en ella.
 - Puede observar algunas burbujas de aire. Esto es normal. La inyección subcutánea de la solución con burbujas de aire es inofensiva
-  Compruebe que el nivel rojo del “indicador de nivel del medicamento” esta en la parte superior del cartucho.
 - El medicamento contiene 1 ml de Cimzia y no está completamente llena – esto es normal.
 - No retire el protector de la aguja del medicamento todavía.



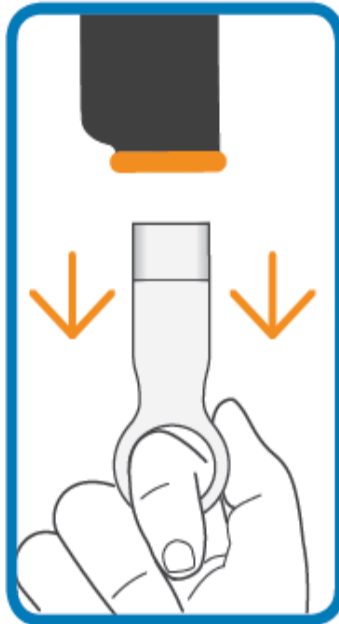
Presione el extremo plano del cartucho firmemente hacia dentro del receptáculo del medicamento/inyección de ava – empuje hasta que oiga un clic.


- No retuerza el cartucho para dispensador de dosis – tiene una forma especial para que se pueda introducir de forma correcta.




- Suelte el protector de la aguja – esto permitirá a ava comprobar si el medicamento está disponible. No tire el protector de la aguja.
 - Si es correcto, se mostrará “Medicamento aceptado”.
 - Después de una corta pausa, ava introducirá un poco más el cartucho.
- Aparecerá la velocidad de inyección actual flujo del medicamento).
 - Puede cambiar la velocidad usando la “rueda de desplazamiento” en el lateral de su ava.
 - Puede elegir “más lento”, “lento”, “rápido” o “más rápido” – esto controla como de rápido se inyectará el medicamento y deber ser seleccionado (y ajustado) a sus preferencias personales de confort. Su médico puede aconsejarle.


- Se mostrará “Retire y conserve el protector de la aguja”.
 - Solo retire el protector de la aguja cuando ya esté listo para inyectarse.
- Cuando esté listo, retire el protector de la aguja tirando firmemente de él hacia abajo.
 - Una vez retirado el protector de la aguja, la inyección deberá administrarse en el plazo de 5 minutos. Sin embargo, no es necesario apresurarse con la inyección - 5 minutos es tiempo más que suficiente. El tiempo que le queda aparecerá en la pantalla.
 - **Conserve el protector de la aguja** - esto es importante, ya que lo necesitará para retirar el cartucho de medicamento vacío después de la inyección.



- Encuentre una posición cómoda y siéntese para ponerse la inyección.
 - Trate de relajarse ya que hará más cómoda la inyección.
- Colóquese el sensor de piel naranja contra la piel en el lugar de la inyección donde va a inyectarse.
 - Coloque el dispositivo en el ángulo correcto sobre su piel y mirando hacia usted. Esto le asegurará que la inyección se administrará correctamente.
 - La posición del dispositivo como se muestra le puede permitir alcanzar  (Botón de Inicio/Pausa) sin mover el dispositivo.

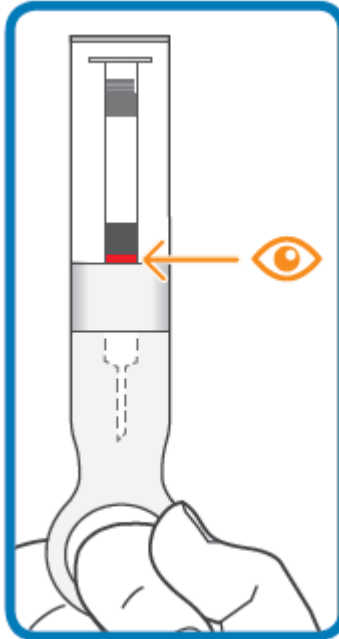


- Una vez el dispositivo se coloca firmemente contra su piel, se mostrará “Cuando esté listo presione > una vez”.
 - Presione  (Botón Inicio/Pausa).
 - Durante el proceso de inyección, mantenga sujeto el dispositivo firmemente contra la piel todo el tiempo— Evite retirar el dispositivo de la piel durante la inyección para asegurarse de que se inyecta la dosis completa.
 - Si se retira accidentalmente el dispositivo de su piel durante la inyección, la inyección se detendrá automáticamente y la aguja se retraerá dentro del dispositivo. Para completar su inyección:
 - Repita el paso 2 (Elección y preparación de la zona de inyección), eligiendo un sitio diferente de inyección.

- Presione firmemente ava contra la piel para comenzar la inyección de nuevo, entonces
- Presione  (Botón de Inicio/Pausa).
- Si se siente inseguro sobre el proceso de inyección, por favor contacte con su médico o farmacéutico. No trate de repetir el proceso de inyección sin hablar previamente con su médico o farmacéutico.
- Cuando la inyección se completa, se mostrará un mensaje en la pantalla de ava “Inyección completa. Por favor retírelo de la piel” – puede retirar ava de su piel.

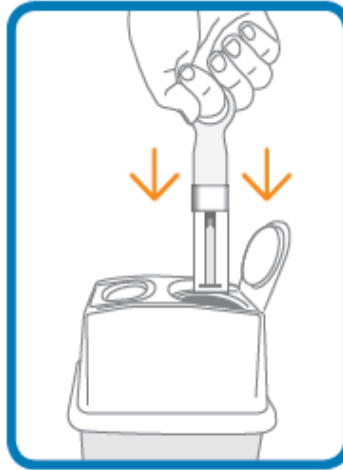


- Use un trozo de algodón, aplique presión sobre el lugar de la inyección durante unos pocos segundos.
 - No frote el lugar de la inyección.
 - Puede cubrir el lugar de inyección con una tirita si es necesario.
 Aparecerán los mensajes “¡Aguja sin protección! ¡Manéjela con cuidado!” y “Vuelva a colocar el protector de la aguja” hasta que se vuelva a colocar el protector de la aguja.
- Coloque el protector de la aguja.
- Suelte el protector de la aguja así el dispositivo ava expulsará el medicamento utilizado.
- Cuando aparezca el mensaje “Retire y deseche el medicamento usado” tire del medicamento utilizando el protector de la aguja.
- 👁️ Compruebe que el indicador rojo del nivel del medicamento está abajo en el cartucho – esto indicará que se ha inyectado todo. Si el indicador no está abajo, contacte con su farmacéutico.



4. Después de usar

- No debe reutilizar el cartucho
- Después de la inyección, tire inmediatamente el cartucho(s) usado(s) a un contenedor especial según las instrucciones de su médico, enfermero o farmacéutico.
- Mantenga el contenedor fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Si su dosis prescrita por su médico requiere una segunda inyección
 - Aparecerá en la pantalla el mensaje “Le queda una inyección”
 - Repita el procedimiento de inyección empezando en el paso 2.



- Guarde ava en su maletín después de su uso.