



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CERTOLIZUMAB PEGOL  
CIMZIA 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE P.B.1.363/15

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA SUBCUTANEA

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).

**Código ATC:** L04AB05

### 3.1. Farmacodinamia

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

Se ha demostrado que Cimzia<sup>®</sup> neutraliza el TNF $\alpha$  humano soluble y unido a membrana de forma dosis-dependiente. La incubación de monocitos humanos con Cimzia<sup>®</sup> produjo una inhibición dosis-dependiente de la síntesis de TNF $\alpha$  y de IL1 $\beta$  inducida por lipopolisacárido (LPS).

Certolizumab Pegol 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.

### Inmunogenicidad Artritis reumatoide

En los ensayos en artritis reumatoide controlados con placebo el porcentaje total de pacientes con anticuerpos detectables contra Cimzia<sup>®</sup> 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





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

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

### **Artritis psoriásica**

En los 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.

### **Psoriasis en placas**

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

### **Para todas las indicaciones**

En un ELISA los datos mostrados anteriormente reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados para anticuerpos 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.

### **AxSpA no radiográfica**

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

## **3.2. Farmacocinética**

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





### **Absorción**

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

### **Distribución**

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

### **Biotransformación y eliminación**

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

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

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

### **Poblaciones especiales**

#### **Insuficiencia renal**

No se han realizado 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 ( $\geq 65$ 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. No se observó efecto de la edad en un análisis farmacocinético poblacional de pacientes adultos con psoriasis en placas.

#### **Género**

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

#### **Relación Farmacocinética/farmacodinámica**

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

### **3.3. Información preclínica 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





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

sobre la fertilidad femenina, índices reproductores embriofetales y peri y postnatales en ratas utilizando un fragmento Fab' PEGilado de roedor anti-TNF $\alpha$  de rata (cTN3 PF) tras una supresión sostenida del TNF $\alpha$ . En rata macho se observó una movilidad de los espermatozoides reducida y una tendencia a la reducción en el número de espermatozoides.

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

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

#### 4. INDICACIONES

Tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en combinación con metotrexato, en pacientes adultos con enfermedad activa cuando la respuesta a las drogas antirreumáticas que modifican la enfermedad (DMARDs), incluyendo metotrexato ha sido inadecuadas.

Tratamiento de la Enfermedad de Crohn en pacientes adultos con enfermedad moderada a severamente activa en quienes han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo otro anticuerpo monoclonal anti-Factor de Necrosis Tumoral.

#### 5. POSOLOGIA

##### 5.1. Dosis

Artritis Reumatoide Dosis inicial: 400 mg (dos inyecciones de 200 mg), vía subcutánea cada una, y en las semanas 2 y 4, seguido de 200 mg o 400 mg cada dos semanas. Dosis de mantenimiento 400 mg cada 4 semanas.

Enfermedad de Crohn Dosis inicial: 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) vía subcutánea, y en las semanas 2 y 4, dosis de mantenimiento después 400mg cada 4 semanas.

##### 5.2. Dosis máxima diaria

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.





### 5.3. Dosis en pacientes 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 ( $\geq 65$ años)**

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

#### **Insuficiencia hepática y renal**

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

### 5.4. Modo de empleo o 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.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida: notificadas durante uso postcomercialización y en datos de laboratorio.

#### **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).





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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\*.

### **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.







## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **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: Náusea.

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 frecuentes: 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\*\*, reacciones liquenoides.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **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.

*"Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos."*

Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", [www.inhrr.gob.ve](http://www.inhrr.gob.ve)".





## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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.

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.

### 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Se desconoce.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

En caso de infección seria o sepsis se debe discontinuar el uso del medicamento. El tratamiento con Certolizumab Pegol no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas clínicamente importantes, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que estén controladas.

Precaución en pacientes con infección crónica o historia de infecciones recurrentes, incluyendo terapia inmunosupresora concomitante.

No administrar vacunas vivas atenuadas simultáneamente con el Certolizumab Pegol ni dentro de los 6 meses de haber sido suspendido.

Antes de iniciar el tratamiento todos los pacientes deben ser evaluados para descartar tuberculosis activa o latente. 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 la prueba para la tuberculosis latente, se debe considerar la utilización de un tratamiento antituberculosis antes de iniciar el tratamiento con Certolizumab Pegol. 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 Certolizumab Pegol, sin importar la vacunación BCG.

En pacientes tratados con antagonistas TNF, incluyendo Certolizumab Pegol, se han producido casos de tuberculosis activa a pesar de tratamientos profilácticos previos o concomitantes para la tuberculosis.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Algunos pacientes que han sido tratados con éxito para la tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras son tratados con Certolizumab Pegol.

Los portadores de hepatitis B deben ser estrechamente monitoreados a fin de descartar infección activa durante y hasta 6 meses después 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.

El uso de agentes bloqueadores de Factor de Necrosis tumoral (TNF) ha sido asociado con inicio o exacerbación de síntomas o evidencias radiográficas de trastornos desmielinizantes del Sistema Nervioso Central incluyendo Esclerosis Múltiple y Síndrome de Guillain-Barre.

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.

No se recomienda la combinación de Certolizumab Pegol y anakinra, ni con abatacept motivado a que la administración concurrente de inhibidores TNF $\alpha$  eleva el riesgo de toxicidad y de infecciones serias sin beneficios clínicos aumentados.

En los pacientes con artritis reumatoide (AR) activa de larga data existe el riesgo aumentado para linfoma y leucemia con el uso de antagonistas TNF.

Los pacientes deben ser advertidos de buscar atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas de discrasia sanguínea

Precaución en pacientes con riesgo aumentado de neoplasia maligna.

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

Precaución en pacientes con historia de terapia inmunosupresora extensa o tratamiento PUVA prolongado.

Cimzia ® está contraindicado en insuficiencia cardiaca moderada o grave. Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo Cimzia ®.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

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.

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). 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®.

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.

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.

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





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

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 tromboelastografía 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).

En los ensayos clínicos hubo una incidencia de infecciones aparentemente superior entre los sujetos  $\geq 65$  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.

Precaución en pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática, en pacientes con colitis ulcerativa en riesgo aumentado para displasia o carcinoma de colon.

### 8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

### 8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento

### 8.4. Fertilidad

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

En un 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.





## 8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

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

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

En pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante, con fístulas supurativas agudas.

En caso de ictericia y/o elevación severa de la ALT  $\geq$  a 5 veces el límite superior.

En pacientes en tratamiento con azatioprina (AZA) o 6-mercaptoporina (6-MP).

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

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.

### 10.2. Tratamiento

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

## 11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Subcutánea

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

### CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

