

CIMZIA
certolizumabe pegol

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Solução injetável
200 mg/ mL

CIMZIA[®]
certolizumabe pegol

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CIMZIA[®]
certolizumabe pegol

APRESENTAÇÕES

Solução injetável em seringa preenchida com 1 mL da solução cada, contendo 200 mg/mL de certolizumabe pegol em cada seringa. Embalagens com 2 seringas preenchidas + 2 lenços umedecidos em álcool.

Seringas preenchidas prontas para uso e livres de látex.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada seringa de vidro preenchida de **CIMZIA** contém 200 mg/mL de certolizumabe pegol.

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para injeção.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Doença de Crohn

CIMZIA é indicado para a redução dos sinais e sintomas da doença de Crohn e manutenção da resposta clínica em pacientes adultos com doença ativa de moderada a grave que tiveram resposta inadequada a terapia convencional.

Artrite Reumatoide

CIMZIA é indicado para a redução dos sinais e sintomas e inibição da progressão de danos articulares estruturais em adultos com artrite reumatoide ativa de moderada a grave, em pacientes com resposta anterior inadequada à terapia com fármacos antirreumáticos não biológicos modificadores do curso da doença (DMARDs).

CIMZIA deve ser utilizado preferencialmente de forma concomitante a fármacos antirreumáticos não biológicos modificadores do curso da doença (DMARDs) ou como monoterapia (ver item Posologia e Modo de Usar).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Doença de Crohn

A eficácia e segurança de **CIMZIA** foram avaliadas em dois estudos duplo-cego, randomizados, placebo-controlados, em pacientes a partir de 18 anos de idade, com doença de Crohn ativa de moderada a grave, como definido pelo Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC1), de 220 a 450 pontos, inclusive. **CIMZIA** foi administrado em doses de 400 mg, por via subcutânea, em ambos os estudos. Foi permitida a administração concomitante com outros medicamentos para doença de Crohn.

- **Estudo CD1:** O estudo CD1 foi um estudo randomizado, placebo-controlado, realizado em 662 pacientes com doença de Crohn ativa. **CIMZIA** ou placebo foi administrado nas semanas 0, 2 e 4, e então a cada 4 semanas até a semana 24. Foram realizadas avaliações nas semanas 6 e 26. A resposta clínica foi definida como uma redução de pelo menos 100 pontos no IADC em comparação à condição inicial, e a remissão clínica definida como um valor absoluto de 150 pontos ou menos no IADC.

Os resultados do estudo CD1 estão demonstrados na Tabela 1. Na semana 6, a proporção de pacientes clinicamente responsivos foi estatística e significativamente superior em pacientes tratados com

CIMZIA em comparação aos pacientes do grupo controle. A diferença nas taxas de remissão clínica não foi estatisticamente significativa na semana 6. A diferença na proporção dos pacientes com resposta clínica em ambas as semanas 6 e 26 também foi estatisticamente significativa, demonstrando manutenção da resposta clínica.

Tabela 1: Estudo CD1 – População Total do Estudo, Resposta e Remissão Clínica

Período de Análise	% da Resposta ou Remissão (IC 95%)	
	Placebo (N= 328)	CIMZIA 400 mg (N= 331)
Semana 6		
Resposta Clínica [#]	27% (22%, 32%)	35% (30%, 40%)*
Remissão Clínica [#]	17% (13%, 22%)	22% (17%, 26%)
Semana 26		
Resposta Clínica	27% (22%, 31%)	37% (32%, 42%)*
Remissão Clínica	18% (14%, 22%)	29% (25%, 34%)*
Ambas as Semanas 6 e 26		
Resposta Clínica	16% (12%, 20%)	23% (18%, 28%)*
Remissão Clínica	10% (7%, 13%)	14% (11%, 18%)
*valor –p < 0,05 teste de regressão logística		
[#] Resposta clínica é definida como diminuição no IADC de no mínimo 100 pontos e remissão clínica é definida como IADC ≤ 150 pontos		

- **Estudo CD2:** O estudo CD2 foi um estudo de retirada de tratamento, randomizado, realizado em pacientes com doença de Crohn ativa. Todos os pacientes que ingressaram no estudo receberam inicialmente 400 mg de **CIMZIA** nas semanas 0, 2 e 4, sendo avaliados quanto à resposta clínica na semana 6 (definida como uma redução de, no mínimo, 100 pontos no IADC). Na semana 6, um grupo de 428 pacientes clinicamente responsivos foi randomizado para receber **CIMZIA** 400 mg ou placebo a cada 4 semanas, começando na semana 8, como uma terapia de manutenção até a semana 24. Pacientes não responsivos ao tratamento na semana 6 foram retirados do estudo. A avaliação final foi baseada no IADC da semana 26. Pacientes que foram retirados ou que receberam terapia de resgate foram considerados clinicamente não responsivos. Três pacientes responsivos randomizados que não receberam injeções do estudo foram excluídos da análise de ITT.

Os resultados para resposta e remissão clínicas estão demonstrados na Tabela 2. Na semana 26, uma proporção estatística e significativamente maior dos pacientes responsivos da semana 6 no grupo tratado com **CIMZIA** apresentou resposta e remissão clínicas quando comparado ao grupo tratado com placebo.

Tabela 2: Estudo CD2 – Resposta e Remissão clínica

% Resposta ou Remissão (IC 95%)		
	CIMZIA 400 mg x 3 + placebo N = 210	CIMZIA 400 mg N = 215
Semana 26		
Resposta clínica [#]	36% (30%, 43%)	63% (56%, 69%)*
Remissão clínica [#]	29% (22%, 35%)	48% (41%, 55%)*
<p>*p < 0,05</p> <p>[#] Resposta clínica é definida como uma diminuição do IADC de pelo menos 100 pontos e Remissão clínica é definida como IADC ≤ 150 pontos</p>		

O uso de imunossuppressores ou corticosteróides nas doses iniciais do tratamento não exerceu impacto na resposta clínica de **CIMZIA**.

Artrite Reumatoide

A eficácia e segurança de **CIMZIA** foram avaliadas em quatro estudos randomizados, placebo-controlados e duplo-cego (RA-I, RA-II, RA-III e RA-IV), em pacientes com idade igual ou superior a 18 anos com artrite reumatoide ativa de moderada a grave, diagnosticada de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Os pacientes apresentavam 9 ou mais articulações inchadas e sensíveis e apresentavam artrite reumatoide ativa por, pelo menos, 6 meses antes do início do tratamento. **CIMZIA** foi administrado por via subcutânea combinado com metotrexato em doses constantes de, pelo menos, 10 mg semanalmente nos estudos RA-I, RA-II e RA-III. **CIMZIA** foi administrado como monoterapia no estudo RA-IV.

Os estudos RA-I e RA-II avaliaram pacientes que receberam metotrexato por, pelo menos, 6 meses antes do estudo da medicação, mas que apresentaram resposta terapêutica incompleta quando o metotrexato foi usado como monoterapia. Os pacientes foram tratados com uma dose de indução de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 (em ambos os braços de tratamento), ou placebo, seguido de 200 mg ou 400 mg de **CIMZIA** ou com placebo a cada duas semanas, em combinação com metotrexato por 52 semanas no estudo RA-I e por 24 semanas no estudo RA-II. Os pacientes foram avaliados quanto a sinais e sintomas e dano estrutural sendo utilizado a resposta ACR20 na semana 24 (RA-I e RA-II) e o Índice de Sharp total modificado (mTSS) na semana 52 (RA-I). Os estudos de acompanhamento de extensão abertos RA-I e RA-II envolveram 846 e 567 pacientes, respectivamente, todos eles receberam 400 mg de **CIMZIA** a cada duas semanas.

O estudo RA-III avaliou 247 pacientes que apresentavam doença ativa apesar de terem recebido metotrexato por, pelo menos, 6 meses antes da inclusão no estudo. Os pacientes receberam 400 mg de **CIMZIA** a cada 4 semanas por 24 semanas, sem dose de indução prévia. Os pacientes foram avaliados quanto a sinais e sintomas de artrite reumatoide utilizando a ACR20 na semana 24.

O estudo RA-IV (monoterapia) avaliou 220 pacientes que apresentaram falha terapêutica com pelo menos um fármaco antirreumático não biológico modificador do curso da doença (DMARD), antes de receberem **CIMZIA**. Os pacientes foram tratados com 400 mg de **CIMZIA** ou placebo a cada 4 semanas por 24 semanas. Os pacientes foram avaliados quanto a sinais e sintomas de artrite reumatoide ativa utilizando a ACR20 na semana 24.

- **Resposta clínica**

O percentual de pacientes tratados com **CIMZIA** que atingiram respostas de ACR 20, 50 e 70 nos estudos RA-I e RA-IV estão demonstrados na Tabela 3. Os pacientes tratados com **CIMZIA** obtiveram taxas de respostas ACR 20, 50 e 70 estatisticamente mais altas em 6 meses quando comparados com pacientes tratados com placebo. Os resultados no estudo RA-II (619 pacientes) foram similares aos resultados no estudo RA-I na semana 24. Os resultados no estudo RA-III (247 pacientes) foram similares aos resultados observados no estudo RA-IV. Durante o estudo de 1 ano RA-I, 13% dos pacientes tratados com **CIMZIA** obtiveram uma resposta clínica principal, definida como a obtenção de uma resposta ACR 70 durante um período contínuo de 6 meses, comparado com 1% dos pacientes tratados com placebo.

Tabela 3: Respostas ACR nos estudos RA-I e RA-IV (Percentual de Pacientes)

Resposta	Estudo RA-I Combinação com metotrexato (MTX) (24 e 52 semanas)			Estudo RA-IV Monoterapia (24 semanas)		
	Placebo + MTX N= 199	CIMZIA ^(a) 200 mg + MTX a cada 2 semanas N= 393	CIMZIA ^(a) 200 mg + MTX – Placebo + MTX (IC 95%) ^(d)	Placebo N= 109	CIMZIA ^(c) b) 400 mg a cada 4 semanas N= 111	CIMZIA ^(b) 400 mg - Placebo (IC 95%) ^(d)
ACR20						
Semana 24	14%	59%**	45% (38%, 52%)	9%	46%**	36% (25%, 47%)
Semana 52	13%	53%**	40% (33%, 47%)	N/A	N/A	
ACR50						
Semana 24	8%	37%**	30% (24%, 36%)	4%	23%**	19% (10%, 28%)
Semana 52	8%	38%**	30% (24%, 37%)	N/A	N/A	
ACR70						
Semana 24	3%	21%**	18% (14%, 23%)	0%	6%*	6% (1%, 10%)
Semana 52	4%	21%**	18% (13%, 22%)	N/A	N/A	
Resposta Clínica Principal ^(c)	1%	13%**	12% (8%, 15%)			

(a) **CIMZIA** administrado a cada 2 semanas precedido da dose de indução de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.

(b) **CIMZIA** administrado a cada 4 semanas não precedido do regime de dose de indução.

(c) Resposta Clínica Principal é definida como a resposta ACR70 atingida em um período contínuo de 6 meses.

(d) Intervalo de Confiança 95% construído usando uma grande aproximação da amostra para a distribuição normal.

CIMZIA vs. Placebo: * $p \leq 0,05$, ** $p < 0,001$

No estudo RA-I, valores-p de Wald são obtidos pela comparação dos tratamentos usando a regressão logística com fatores para a região e o tratamento. No estudo RA-III, os valores-p são derivados do teste Cochran-Mantel-Haenzel de comparação do tratamento estratificado pelo país.

Tabela 4: Componentes da Resposta ACR nos Estudos RA-I e RA-IV

Parâmetro ⁺	Estudo RA - I				Estudo RA - IV			
	Placebo + MTX N= 199		CIMZIA^(a) 200 mg a cada 2 semanas + MTX N= 393		Placebo + MTX N= 109		CIMZIA^(b) 400 mg a cada 4 semanas Monoterapia N= 111	
	Linha de base	Semana 24	Linh a de base	Semana 24	Linha de base	Semana 24	Linha de base	Semana 24
Nº de articulações sensíveis (0-68)	28	27	29	9*	28 (12,5)	24 (15,4)	30 (13,7)	16* (15,8)
Nº de articulações inchadas (0-66)	20	19	20	4*	20 (9,3)	16 (12,5)	21 (10,1)	12* (11,2)
Avaliação médica global ^(c)	66	56	65	25*	4 (0,6)	3 (1,0)	4 (0,7)	3* (1,1)
Avaliação global do	67	60	64	32*	3 (0,8)	3 (1,0)	3 (0,8)	3* (1,0)

paciente ^(c)								
Dor ^{(c)(d)}	65	60	65	32*	55 (20,8)	60 (26,7)	58 (21,9)	39* (29,6)
Índice de incapacidade (HAQ) ^(e)	1,75	1,63	1,75	1,00*	1,55 (0,65)	1,62 (0,68)	1,43 (0,63)	1,04* (0,74)
PCR (mg/L)	16,0	14,0	16,0	4,0*	11,3	13,5	11,6	6,4*

(a) **CIMZIA** administrado a cada 2 semanas precedido de dose de indução de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.

(b) **CIMZIA** administrada a cada 4 semanas, não precedida de regime de dose de indução.

(c) Estudo RA-I – Escala analógica visual: 0 = melhor, 100 = pior. Estudo RAIV – Escala de 5 pontos: 1 = melhor, 5 = pior.

(d) Avaliação pelos pacientes da dor causada pela artrite. Escala analógica visual: 0 = melhor, 100 = pior.

(e) Índice de incapacidade – questionário de avaliação da saúde (HAQ-DI): 0 = melhor, 3 = pior, mede a capacidade do paciente realizar o que se segue: vestir-se/arrumar-se, levantar-se, comer, andar, alcançar com as mãos, firmeza das mãos, manutenção da higiene e manutenção da atividade diária.

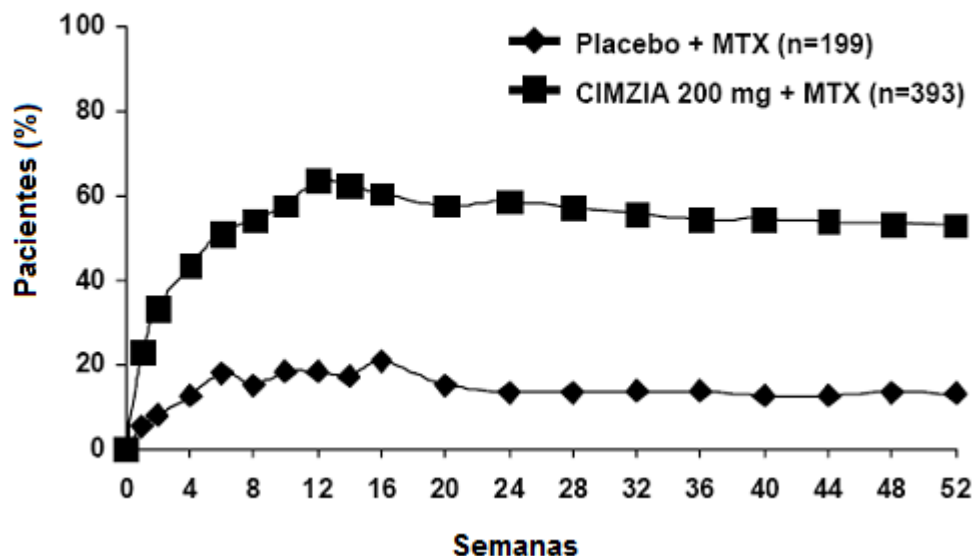
Todos os valores são da observação mais recente obtida.* $p < 0,001$, **CIMZIA** *versus* placebo, com base no modelo ANCOVA, apresentando região ou país e tratamento como fatores e linha de base como co-variável.

+ Para o estudo RA-I, é apresentada a mediana. Para o estudo RA-IV, é apresentada a média (SD), exceto para PCR que é apresentado como média geométrica.

PCR – Proteína C Reativa

O percentual de pacientes que obtiveram resposta ACR 20 identificados no estudo RA-I é demonstrado na Figura 1. Entre os pacientes que receberam **CIMZIA**, as respostas clínicas foram observadas em alguns pacientes entre uma a duas semanas após o início do tratamento (semana 1: 22,9% e 22,3% para 200 mg e 400 mg, respectivamente; semana 2: 33,5% e 31,9% para 200 mg e 400 mg, respectivamente).

Figura 1. Resposta ACR20 para o estudo RA-I durante 52 semanas



- Resposta radiográfica

No estudo RA-I, a inibição do progresso do dano estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como a mudança no Índice de Sharp Total modificado (mTSS) e seus componentes, a taxa de erosão (ES) e o índice de estreitamento do espaço articular (JSN), na semana 52, em comparação com os valores da linha de base. **CIMZIA** inibiu o progresso do dano estrutural em comparação ao placebo mais metotrexato após 12 meses de tratamento, como demonstrado na Tabela 5. No grupo placebo, 52% dos pacientes não apresentaram progressão radiográfica ($mTSS \leq 0,0$) na semana 52 em comparação a 69% no grupo tratado com 200 mg de **CIMZIA** a cada duas semanas de tratamento. O estudo RA-II mostrou resultados similares ao estudo RA-I na semana 24.

Tabela 5: Mudanças Radiográficas nos meses 6 e 12 no Estudo RA-I

	Placebo + MTX N= 199 Média (Desvio padrão)	CIMZIA 200 mg + MTX N= 393 Média (Desvio padrão)	CIMZIA 200 mg + MTX – Placebo + MTX Diferença Média
mTSS			
Linha de Base	40 (45)	38 (49)	--

Semana 24	1,3 (3,8)	0,2 (3,2)	-1,1
Semana 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Índice de Erosão			
Linha de Base	14 (21)	15 (24)	--
Semana 24	0,7 (2,1)	0,0 (1,5)	-0,7
Semana 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
Índice JSN			
Linha de Base	25 (27)	24 (28)	--
Semana 24	0,7 (2,4)	0,2 (2,5)	-0,5
Semana 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

Os valores-p foram $< 0,001$ nas semanas 24 e 52 para ambos mTSS e índice de erosão e $\leq 0,01$ para ambos os períodos de análise para JSN.

Um ANCOVA foi ajustado para a alteração da classificação da linha de base para cada medida com a região e tratamento como fatores e a escala de linha de base como co-variável.

- Resposta da função física e resultados relacionados à saúde

Nos estudos RA-I e RA-II, quando comparado com o placebo, os pacientes tratados com **CIMZIA** apresentaram uma melhora significativa na função física, como avaliado pelo Questionário de Avaliação da Saúde – Índice de incapacidade (HAQ-DI) e no cansaço (fadiga), como reportado pela Escala de Avaliação da Fadiga (FAS) da semana 1 até o final dos estudos clínicos. Em ambos os estudos clínicos, os pacientes tratados com **CIMZIA** reportaram melhora significativa no Resumo dos Componentes Físico e Mental - SF-36 e pontuação em todos os domínios. As melhorias na função física e na saúde relacionada à qualidade de vida (HRQoL) foram mantidas durante 2 anos na extensão aberta do estudo RA-I. Quando comparados com placebo, pacientes tratados com **CIMZIA** apresentaram melhora estatisticamente significativa no Levantamento de Produtividade no Trabalho.

* As referências bibliográficas utilizadas para a compilação dos dados deste item estão listados no final desta bula.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

O certolizumabe pegol possui alta afinidade pelo TNF- α (fator de necrose tumoral α) humano e liga-se com KD de 90pM. O TNF- α é uma citocina chave pró-inflamatória com ação central no processo inflamatório. O certolizumabe pegol neutraliza seletivamente o TNF- α (IC₉₀ de 4ng/mL para inibição do TNF- α humano na análise *in vitro* da citotoxicidade do fibrossarcoma murino L929), mas não neutraliza a linfotóxina α (TNF- β). O certolizumabe pegol apresenta pouca reatividade cruzada com o TNF de roedores e coelhos, por isso, a eficácia *in vivo* foi avaliada utilizando modelos animais nos quais o TNF- α humano era a molécula fisiologicamente ativa.

O certolizumabe pegol demonstrou uma neutralização dose-dependente de TNF- α humano solúvel e associado à membrana. A incubação dos monócitos com certolizumabe pegol resultou numa inibição dose-dependente do TNF- α lipopolissacarídeo (LPS) induzido e na produção de IL-1 β nos monócitos humanos.

O certolizumabe pegol não contém uma região do fragmento cristalizável (Fc), que está normalmente presente no anticorpo completo e, portanto, não fixa o complemento ou causa citotoxicidade *in vitro* anticorpo-dependente mediada por células. O certolizumabe pegol não induz apoptose em monócitos ou linfócitos derivados de sangue periférico humano, nem a degranulação de neutrófilos *in vitro*.

- Efeitos Farmacodinâmicos

As atividades biológicas atribuídas a TNF- α incluem a regulação ascendente da adesão celular de moléculas e citocinas, regulação ascendente do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) de moléculas classe I e classe II e ativação direta leucocitária. O TNF- α estimula a produção de

mediadores inflamatórios, incluindo interleucina-I, prostaglandinas, fator de ativação plaquetária e óxido nítrico.

Níveis elevados de TNF- α estão envolvidos na patologia da doença de Crohn. O TNF- α apresenta forte expressão nas áreas da parede do intestino afetada pela doença de Crohn e concentrações fecais de TNF- α em pacientes com doença de Crohn demonstraram refletir a gravidade clínica da doença. Após o tratamento com certolizumabe pegol, pacientes com doença de Crohn apresentaram uma diminuição nos níveis do marcador de fase aguda da inflamação, proteína C reativa (PCR). Níveis elevados de TNF- α estão envolvidos na patologia da artrite reumatoide. **CIMZIA** liga-se ao TNF- α , inibindo seu papel como mediador chave da inflamação, da progressão da doença e da destruição articular associada à artrite reumatoide.

Propriedades Farmacocinéticas

- Absorção

Após administração subcutânea, o pico de concentração plasmática do certolizumabe pegol foi obtido entre 54 e 171 horas depois da injeção. O certolizumabe pegol possui biodisponibilidade de aproximadamente 80% (faixa 76% a 88%), seguido de administração subcutânea comparado com administração intravenosa.

- Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio foi estimado em 6 a 8 L na análise farmacocinética da população para pacientes com doença de Crohn e artrite reumatoide.

- Biotransformação e Eliminação

Peguilação, a ligação covalente de polímeros PEG a peptídeos, retarda a eliminação dessas substâncias da circulação por uma série de mecanismos, incluindo diminuição da depuração renal, diminuição da proteólise e diminuição da imunogenicidade. Consequentemente, o certolizumabe pegol é um fragmento de anticorpo Fab' conjugado com PEG com a finalidade de aumentar a meia vida de eliminação plasmática terminal do Fab' a um valor comparável com o de um anticorpo inteiro.

A meia-vida ($t_{1/2}$) da fase de eliminação terminal foi de, aproximadamente, 14 dias para todas as doses testadas. A depuração após administração intravenosa a indivíduos saudáveis foi de 9,21 mL/h a 14,38 mL/h. A depuração após administração subcutânea foi estimada em 17 mL/h na análise farmacocinética da população com doença de Crohn, com uma variabilidade de 38% entre os indivíduos e uma variabilidade inter-ocasião de 16%. Similarmente, a depuração após administração subcutânea foi estimada em 21 mL/h na análise farmacocinética da população com artrite reumatoide, com uma variabilidade de 30,8% entre os indivíduos e uma variabilidade inter-ocasião de 22%. Comparando-se com uma pessoa de 70 Kg, a depuração ficou 29% abaixo e 38% acima, respectivamente, em indivíduos pesando 40 Kg e 120 Kg.

O fragmento Fab' compreende compostos protéicos e espera-se que seja degradado por proteólise a peptídeos e aminoácidos. O componente PEG deconjugado é rapidamente eliminado do plasma e é excretado a uma extensão desconhecida por via renal.

- Linearidade de PK

As concentrações plasmáticas de certolizumabe pegol foram amplamente proporcionais à dose.

- Características em pacientes

A farmacocinética observada em pacientes com doença de Crohn e artrite reumatoide foram compatíveis com aquelas observadas em indivíduos saudáveis.

- Insuficiência renal

Estudos clínicos específicos não foram realizados para avaliar o efeito da insuficiência renal na farmacocinética do certolizumabe pegol. Espera-se que a farmacocinética da fração PEG do certolizumabe pegol seja dependente da função renal, porém não houve avaliação em pacientes com insuficiência renal.

- **Insuficiência hepática**

Não foram realizados estudos clínicos específicos para avaliar os efeitos de insuficiência hepática na farmacocinética do certolizumabe pegol.

- **Idosos**

Estudos clínicos específicos não foram realizados em indivíduos idosos. Contudo, não foi observado efeito de idade na análise farmacocinética da população em pacientes com artrite reumatoide, na qual 78 indivíduos (13,2% da população) tinham 65 anos ou mais, sendo que o voluntário mais idoso encontrava-se com 83 anos. Da mesma forma, a análise farmacocinética da população de pacientes envolvidos nos estudos clínicos de **CIMZIA** na doença de Crohn concluiu que não há diferença aparente na concentração do fármaco em relação à idade.

- **População pediátrica**

A eficácia e segurança em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

- **Sexo**

Não houve efeito do sexo na farmacocinética do certolizumabe pegol. Como a depuração decresce com a diminuição do peso corpóreo, mulheres podem, geralmente, obter exposição sistêmica um pouco maior ao certolizumabe pegol.

- **Relação farmacocinética/farmacodinâmica**

A análise dos dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos da população na Fase II e Fase III do estudo clínico de indivíduos com doença de Crohn demonstrou uma relação exposição-resposta entre o nível de concentração plasmática de certolizumabe pegol e eficácia utilizando um modelo de efeito máximo (E_{max}) para redução do índice IDCA. A concentração vale típica do EC_{50} (concentração de certolizumabe pegol que produz 50% do efeito máximo) foi de 7,36 $\mu\text{g/mL}$ (IC 90%: 5-10 $\mu\text{g/mL}$). Da mesma maneira, a análise farmacocinética/farmacodinâmica da população da Fase II e Fase III do estudo clínico em pacientes com artrite reumatoide demonstrou uma relação exposição-resposta entre

a concentração plasmática de **CIMZIA** e eficácia utilizando um modelo de efeito máximo ($E_{\text{máx}}$) para resposta ACR20. A concentração plasmática média típica durante o intervalo de dose (C_{avg}) que produz metade da probabilidade máxima de resposta ACR20 (EC_{50}) foi 17 $\mu\text{g/mL}$ (IC 95%: 10-23 $\mu\text{g/mL}$).

Dados de segurança pré-clínicos

Estudos piloto não-clínicos de segurança foram conduzidos em macacos *cynomolgus*. Em ratos e macacos, o exame histopatológico revelou vacúolo celular, presente principalmente nos macrófagos, em um número de órgãos (linfonodos, locais de injeção, baço, adrenal, colo uterino, cervix, plexo coróide do cérebro e células epiteliais do plexo coróide). Aparentemente esse achado foi causado pela captação celular da metade PEG. Esses achados foram parcialmente reversíveis após um período de recuperação de 13 e 26 semanas. O prolongamento do teste de tempo parcial de tromboplastina ativada (TTPA) e tempo de protombina (TP) foram observados em alguns estudos, entretanto, esses achados não traduziram em eventos de sangramento anormal nos animais.

Estudos de longa duração em animais com **CIMZIA** para a avaliação do potencial carcinogênico não foram conduzidos. O certolizumabe pegol não foi genotóxico no teste de Ames, no teste de aberração cromossomal de linfócitos do sangue periférico humano ou no teste de micronúcleos da medula óssea do camundongo.

Uma vez que o certolizumabe pegol não teve reações cruzadas com o $\text{TNF}\alpha$ de camundongos ou ratos, estudos de reprodução foram realizados em ratos utilizando um $\text{TNF}\alpha$ anti-murino peguilado no fragmento Fab (cTN3PF) de roedor, similar ao certolizumabe pegol. Em doses intravenosas superiores a 100mg/kg administrados duas vezes por semana, o cTN3 PF não teve efeitos na fertilidade e na performance reprodutiva de modo geral de ratos machos e fêmeas

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao certolizumabe pegol ou a qualquer outro componente da formulação. Tuberculose ativa ou outras infecções graves como sepse, abscessos e infecções oportunistas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções graves

Infecções graves e algumas vezes fatais causadas por bactérias, micobactérias, fungos invasivos, vírus e/ou parasitas patogênicos foram relatadas em pacientes tratados com antagonistas TNF, incluindo **CIMZIA**. Entre as infecções oportunistas, histoplasmose, aspergilose, candidíase, coccidioidomicose, nocardiose, listeriose e pneumocitoses foram as mais frequentemente relatadas. Pacientes com essas infecções apresentaram-se, em geral, fazendo uso concomitante de imunossupressores.

O tratamento com **CIMZIA** não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas, incluindo infecções crônicas ou localizadas. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecção durante ou após o tratamento com **CIMZIA**. Pacientes que desenvolvem novas infecções durante o tratamento com **CIMZIA** devem ser monitorados de perto. Descontinuar a administração de **CIMZIA** se o paciente desenvolver infecções graves. Deve-se ter cautela na utilização de **CIMZIA** em pacientes com histórico de infecções recorrentes ou infecções oportunistas, terapia concomitante com imunossupressores ou condições subjacentes que podem predispor o paciente a infecções ou pacientes que residem e/ou viajam para regiões onde a tuberculose e micoses (histoplasmose entre outros) são endêmicos. Os riscos e benefícios do tratamento devem ser cuidadosamente considerados antes do início da terapia com **CIMZIA**.

Pacientes com artrite reumatoide podem não manifestar os sintomas típicos relacionados a infecções. Portanto, a detecção precoce de qualquer infecção, incluindo reconhecimento de apresentação atípica de infecções graves, é crítica para minimizar o atraso do diagnóstico e início do tratamento.

- Tuberculose

Como observado com outros antagonistas TNF, casos de reativação de infecções ou de nova tuberculose (incluindo pulmonar, extrapulmonar e disseminada) foram relatadas em pacientes recebendo **CIMZIA**, incluindo óbitos.

Os pacientes devem ser avaliados sob fatores de risco para tuberculose e testados para infecções de tuberculose latentes antes do início do tratamento com **CIMZIA**. Se diagnosticada tuberculose ativa, o tratamento com **CIMZIA** não deve ser iniciado.

Iniciar o tratamento para infecção de tuberculose latente antes do início do tratamento com **CIMZIA**. Quando o teste cutâneo de tuberculina é realizado para avaliação da infecção de tuberculose latente, um endurecimento de 5 mm ou mais deve ser considerado positivo mesmo para pacientes vacinados previamente com BCG (*Bacilo Calmette Guerin*). Se uma infecção latente for diagnosticada, instituir tratamento apropriado de acordo com as recomendações locais.

Considerar a possibilidade da não detecção da tuberculose latente, especialmente em pacientes imigrantes ou que viajaram a países com alta prevalência de tuberculose, ou que tiveram contato próximo com pessoas com tuberculose ativa. Todos os pacientes tratados com **CIMZIA** devem ter sua anamnese completa para iniciar o tratamento. Alguns pacientes que receberam previamente tratamento para tuberculose latente ou ativa desenvolveram tuberculose ativa durante o tratamento com antagonistas TNF.

Considerar profilaxia anti-tuberculose antes de iniciar o tratamento com **CIMZIA** em pacientes com histórico de tuberculose latente ou ativa em que um tratamento adequado não pode ser confirmado. A profilaxia anti-tuberculose antes de iniciar o tratamento com **CIMZIA** deve também ser considerada em pacientes que tiveram fatores de risco graves ou altamente significativos para tuberculose e tiveram teste negativo para tuberculose latente. A decisão de iniciar a profilaxia anti-tuberculose nesses pacientes deve ser realizada apenas após considerar ambos os riscos para tuberculose latente e o risco de profilaxia anti-tuberculose. Se necessário, consultar um médico com experiência no tratamento de tuberculose.

Monitorar os sinais e sintomas de tuberculose ativa nos pacientes recebendo **CIMZIA** particularmente porque testes para tuberculose latente podem ser falsamente negativos. Instruir o paciente a procurar orientação médica se os sinais e sintomas (como por exemplo, tosse persistente, diminuição da vitalidade, perda de peso, febre baixa) forem sugestivos de tuberculose. Se tuberculose ativa é diagnosticada, o tratamento com **CIMZIA** deve ser interrompido e iniciar o tratamento apropriado anti-tuberculose de acordo com as recomendações locais.

Reativação do vírus da Hepatite B

Ocorreu reativação da hepatite B em doentes portadores crônicos deste vírus (ou seja, antígeno de superfície positivo) que receberam antagonista TNF, incluindo **CIMZIA**. Em alguns casos, a reativação do HBV ocorrido concomitantemente com a terapia de antagonista TNF foi fatal. A maioria dos relatos ocorreu em pacientes que receberam concomitantemente outros medicamentos supressores do sistema imune, o que pode também contribuir para a reativação do HBV.

Os pacientes devem ser testados para infecção pelo HBV antes de iniciarem o tratamento com **CIMZIA**. Para os pacientes com teste positivo para infecção pelo HBV, é recomendado consultar um médico com experiência no tratamento da hepatite B. Dados adequados de segurança e eficácia não estão disponíveis para o tratamento de pacientes portadores de HBV com terapia antiviral conjugada com antagonistas TNF na prevenção da reativação do HBV. Pacientes portadores do HBV e que necessitam de tratamento com **CIMZIA** devem ser monitorados de perto para os sinais clínicos e laboratoriais de infecção ativa por HBV durante o tratamento e por muitos meses após o fim do tratamento.

Em pacientes que desenvolvam reativação do HBV, o tratamento com **CIMZIA** deve ser descontinuado e uma terapia antiviral eficaz deve ser iniciada com tratamento de suporte adequado. A segurança de reiniciar a terapia com antagonistas TNF após ter sido controlada a reativação do HBV, não é conhecida. Portanto, deve-se ter cautela ao considerar o reinício da terapia com **CIMZIA** nesta situação e acompanhar os pacientes de perto.

Malignidades

O potencial papel dos antagonistas TNF no desenvolvimento de malignidades não é conhecido. Nos estudos clínicos com **CIMZIA** e outros antagonistas TNF, mais casos de linfomas e outras malignidades foram relatados entre pacientes que receberam antagonistas TNF do que os pacientes do grupo controle que receberam placebo. O tamanho do grupo controle e a duração limitada das porções controladas dos estudos impedem a determinação de conclusões concretas.

Não foram conduzidos estudos que incluíram pacientes com histórico de malignidade, ou pacientes em tratamento contínuo que desenvolveram malignidade, enquanto recebiam **CIMZIA**. Desta

maneira, cuidado particular deve ser prestado a estes pacientes ao considerar o tratamento com **CIMZIA**.

Pacientes com artrite reumatoide, particularmente aqueles com doença altamente ativa, possuem maior risco de desenvolver linfoma. Da mesma forma, pacientes com doença de Crohn ou outras doenças que requerem exposição crônica para tratamentos com imunossupressores podem possuir maior risco, do que a população geral de desenvolver linfoma, mesmo que na ausência de terapia com antagonistas TNF.

Casos de leucemia crônica e aguda foram relatados em associação com o uso pós-comercialização de antagonistas TNF em artrite reumatoide e em outras indicações. Mesmo na ausência da terapia com antagonista TNF, pacientes com artrite reumatoide podem ter um risco maior (aproximadamente 2 vezes) do que a população geral para desenvolver leucemia.

Com o conhecimento atual, a possibilidade do risco de desenvolvimento de linfoma ou outra malignidade em pacientes tratados com antagonistas TNF não pode ser excluída.

Malignidades, algumas fatais, foram relatadas entre crianças, adolescentes e adultos jovens, que receberam tratamento com antagonistas TNF (início do tratamento \leq 18 anos de idade), do qual **CIMZIA** faz parte. Aproximadamente metade dos casos foram linfomas, incluindo linfomas de Hodgkin e não Hodgkin. Os outros casos representavam uma variedade de malignidades diferentes e incluíram malignidades raras geralmente associadas com imunossupressores e malignidades que não são geralmente observadas em crianças e adolescentes. As malignidades ocorreram após uma média de 30 meses de tratamento (intervalo de 1 a 84 meses). A maioria dos pacientes estavam recebendo concomitantemente imunossupressores. Esses casos foram relatados na pós-comercialização e são derivados de uma variedade de fontes, incluindo registros e relatos espontâneos pós-comercialização. **CIMZIA** não é indicado para uso em pacientes pediátricos.

Casos pós-comercialização de linfoma de células T hepatoesplênica (HSTCL), um tipo raro de linfoma de células T que tem uma progressão muito agressiva e geralmente fatal, têm sido relatadas em pacientes tratados com antagonistas-TNF. A maioria dos relatos com antagonistas TNF ocorreram em adolescentes e adultos jovens do sexo masculino com doença de Crohn ou colite ulcerativa. Quase

todos estes pacientes tinham recebido tratamento com imunossupressores azatioprina e / ou 6-mercaptopurina concomitantemente com um antagonista TNF ou antes do diagnóstico.

Câncer de pele

Melanoma e carcinoma de célula de Merkel foram reportados em pacientes tratados com antagonistas de TNF, incluindo CIMZIA. Exames periódicos de pele são recomendados para todos os pacientes, particularmente aqueles com fatores de risco para câncer de pele.

Em uma experimentação clínica investigativa, a avaliação do uso de outro antagonista TNF em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) de moderada a grave, mais malignidades, principalmente no pulmão, ou de cabeça e pescoço, foram relatadas em pacientes ativamente tratados com ativo comparados com pacientes controles. Todos os pacientes apresentavam histórico de tabagismo. Por esse motivo, deve-se ter cautela ao usar qualquer antagonista TNF em pacientes com DPOC, assim como em pacientes com risco aumentado para desenvolvimento de malignidade devido ao tabagismo exacerbado.

Insuficiência Cardíaca Congestiva

Casos de agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e novos casos de ICC foram relatados com antagonistas TNF, incluindo **CIMZIA**. **CIMZIA** não foi formalmente estudado em pacientes com ICC; Contudo, em estudos clínicos em pacientes com ICC com outros antagonistas TNF, foram observados o agravamento da ICC e aumento na mortalidade associado com ICC. Deve-se ter cautela na utilização de **CIMZIA** em pacientes portadores de insuficiência cardíaca e monitorá-los cuidadosamente.

Reações de hipersensibilidade

Os sintomas relatados a seguir e que podem ser compatíveis com reações de hipersensibilidade foram raramente relatados após a administração do **CIMZIA**: angioedema, dispneia, hipotensão, rash, doença do soro e urticária. Se alguma destas reações ocorrerem, o tratamento deve ser descontinuado e deve-se estabelecer tratamento adequado. Não há dados de risco da utilização de **CIMZIA** em

pacientes que tenham apresentado reações de hipersensibilidade grave frente a outros antagonistas TNF; Nestes pacientes é necessária cautela.

Reações neurológicas

O uso de antagonistas TNF foi associado a casos raros de novo início ou exacerbação de sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica de doenças desmielinizantes, incluindo esclerose múltipla. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de **CIMZIA** em pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso central recentes ou pré-existentes. Casos raros de distúrbios neurológicos, incluindo convulsões, neurite do nervo craniano, neuropatia periférica e mielite transversa foram relatadas em pacientes tratados com **CIMZIA**; A relação causal de **CIMZIA** permanece incerta.

Reações hematológicas

Casos raros de pancitopenia, incluindo anemia aplástica foram relatados com antagonistas TNF. Reações adversas do sistema hematológico, incluindo citopenia clinicamente significativa (por exemplo, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) foram menos frequentemente relatadas com **CIMZIA**. A relação causal desses eventos com o **CIMZIA** permanece incerta.

Embora nenhum grupo de alto risco tenha sido identificado, deve-se ter cautela em pacientes sendo tratados com **CIMZIA** que estejam em curso ou tenham histórico de alterações hematológicas significativas. Recomenda-se aos pacientes que procurem imediatamente orientação médica se houver desenvolvimento de sinais e sintomas sugestivos de discrasia sanguínea ou infecção (por exemplo, febre persistente, hematoma, sangramento, palidez) durante o tratamento com **CIMZIA**. Deve-se considerar a interrupção do tratamento com **CIMZIA** em pacientes com anomalias hematológicas significativas confirmadas.

Uso com drogas biológicas antirreumáticas modificadoras da doença

Infecções graves foram observadas em estudos clínicos com administração concomitante de anakinra (um antagonista de interleucina-1) e outro antagonista TNF, etanercepte, com nenhum benefício adicional quando comparado ao etanercepte isolado. Um alto risco de infecções graves também foi observado na combinação de antagonistas TNF com abatacept e rituximabe. Em virtude da natureza

dos eventos adversos observados com esta terapia combinada, toxicidades similares também podem resultar do uso de **CIMZIA** nessas associações. Portanto, o uso de **CIMZIA** associado com outros fármacos biológicos antirreumáticos modificadores do curso da doença não é recomendado.

Autoimunidade

Tratamento com **CIMZIA** pode resultar na formação de autoanticorpos e, raramente, no desenvolvimento da síndrome semelhante ao lúpus. Se um paciente desenvolver sintomas sugestivos de síndrome semelhante ao lúpus durante o tratamento com **CIMZIA**, este deve ser descontinuado.

Imunizações

Os pacientes tratados com **CIMZIA** podem ser vacinados, exceto com vacinas vivas ou atenuadas. Não há dados disponíveis na resposta a vacinações ou na transmissão secundária de infecções por vacinas vivas em pacientes recebendo **CIMZIA**. Não administrar vacinas vivas ou atenuadas durante o tratamento com **CIMZIA**.

Em um estudo clínico placebo-controlado em pacientes com artrite reumatoide, não foi detectada diferença na resposta de anticorpos entre o tratamento com **CIMZIA** e placebo quando a vacina polissacarídica pneumocócica e a vacina contra a gripe foram administradas concomitantemente com **CIMZIA**. Proporções semelhantes dos pacientes desenvolveram níveis de anticorpos protetores entre o tratamento com **CIMZIA** e com placebo, no entanto, os pacientes tratados com **CIMZIA** e metotrexato concomitante tiveram uma menor resposta humoral em comparação com pacientes tratados com **CIMZIA** isolado. O significado clínico é desconhecido. **CIMZIA** não suprime a resposta imune humoral à vacina pneumocócica ou vacina contra a gripe.

Imunossupressão

Uma vez que o TNF é um mediador da inflamação e um modulador de respostas imunes celulares, há uma possibilidade de antagonistas TNF, incluindo **CIMZIA**, afetarem as defesas do paciente contra infecções e malignidades. O impacto do tratamento com **CIMZIA** no desenvolvimento e curso de malignidades, assim como de infecções ativas e/ou crônicas, não é completamente esclarecido.

Uso durante a gravidez e lactação

GRAVIDEZ – Categoria de risco na gravidez: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

- Mulheres em idade fértil

Para mulheres em idade fértil é recomendado o uso de método contraceptivo adequado para prevenir a gravidez e continuar seu uso por pelo menos 10 semanas após o término do tratamento com **CIMZIA**.

- Gravidez

Estudos em animais não revelaram evidência de dano na fertilidade ou danos ao feto, entretanto, esses dados são insuficientes a respeito da toxicidade na reprodução humana (ver item Dados de segurança pré-clínicos).

A transferência placentária ativa de IgGs é mediada pela parte Fc de um anticorpo ligado ao receptor Fc neonatal (FcRn). O certolizumabe pegol consiste somente da porção Fab de um anticorpo e não contém a porção Fc. Em estudos de reprodução em ratos, cTN3γ1 (um anticorpo completo substituto para o certolizumabe pegol, incluindo a parte Fc) foi transferido para o feto durante a gestação. No entanto, houve pouca ou nenhuma transferência mensurável de cTN3 PF (fragmento Fab substituto para o certolizumabe pegol, sem a parte Fc) para o feto, quando comparadas com as concentrações plasmáticas maternas, demonstrando a importância da porção Fc para a transferência placentária.

Dados de suporte também foram coletados em um modelo de circuito fechado de transferência placentária humano in vitro onde concentrações de certolizumabe pegol foram detectadas abaixo ou próximo à quantidade mínima, do nível de quantificação (LLOQ) do circuito fetal.

Em um estudo clínico independente com 10 pacientes com doença de Crohn tratadas com **CIMZIA**, as concentrações de certolizumabe pegol foram medidas no sangue materno, bem como no cordão umbilical e no sangue do neonato (n = 12) no dia do nascimento. As concentrações do certolizumabe pegol foram muito baixas no sangue do cordão umbilical (<0,41 [LLOQ] – 1,66 µg/mL) e no sangue

do neonato ($<0,41 - 1,58 \mu\text{g/mL}$) em comparação com os níveis sanguíneos maternos ($1,87 - 59,57 \mu\text{g/mL}$). Concentrações de PEG foram abaixo do LLOQ em todas as amostras de sangue do cordão e dos neonatos.

Dados pré-clínicos e clínicos sugerem uma falta de transferência FcRn-dependente ativo placentária de certolizumabe pegol. No entanto, por não existirem estudos adequados e bem controlados do **CIMZIA** em mulheres grávidas, **CIMZIA** não deve ser usado durante a gravidez, a menos que claramente necessário.

Devido à sua inibição de $\text{TNF}\alpha$, **CIMZIA** administrado durante a gravidez pode afetar as respostas imunes normais no recém-nascido. Embora os níveis de certolizumabe pegol sejam baixos no recém-nascido, o significado clínico destes níveis baixos é desconhecido. Os riscos e benefícios da administração de vacinas vivas durante as primeiras 12 semanas de vida do recém nascido devem ser discutidos com o pediatra. No entanto, **CIMZIA** não suprime a resposta imune humoral a vacinas não-vivas em adultos (ver item Imunizações).

- **Lactação**

Existe informação insuficiente/limitada sobre a excreção do certolizumabe pegol no leite humano ou animal. O risco ao lactente não pode ser excluído. A decisão sobre continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar o tratamento com **CIMZIA** deve ser tomada de acordo com os benefícios da amamentação para o lactente e o benefício do tratamento com certolizumabe pegol para a mãe.

- **Fertilidade**

Efeitos na motilidade dos espermatozóides e a tendência na redução da contagem de espermatozóides em roedores machos foram observados e aparentemente não ocorreu efeito na fertilidade.

Em um estudo clínico para avaliar o efeito do certolizumabe pegol em parâmetros de qualidade de sêmen (volume de sêmen, contagem e concentração de espermatozóides, motilidade progressiva, percentual de motilidade total, vitalidade e morfologia), 20 indivíduos saudáveis do sexo masculino foram randomizados para receber uma dose subcutânea única de 400 mg de certolizumabe pegol ou

placebo. Durante 14 semanas de acompanhamento, nenhum efeito do tratamento com certolizumabe pegol foi observado sobre os parâmetros de qualidade do sêmen em comparação com placebo.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos para verificar os efeitos do certolizumabe pegol sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação com outros medicamentos

O tratamento concomitante com metotrexato, corticosteróides, anti-inflamatórios não-esteroidais, analgésicos, análogos do ácido 5-aminosalicílico ou anti-infecciosos, não exerceu efeito na farmacocinética do **CIMZIA**.

A farmacocinética do certolizumabe pegol foi avaliada em um estudo de interação farmacocinética com 16 pacientes com artrite reumatoide que receberam doses fixas de metotrexato (variando de 5 a 17,5 mg/semana). A co-administração de certolizumabe pegol com metotrexato não causou nenhum efeito significativo na farmacocinética do metotrexato, enquanto que a farmacocinética do certolizumabe pegol foi similar a observada previamente em indivíduos saudáveis.

A farmacocinética do metotrexato e seu metabólito 7-hidroximetotrexato, foi também avaliada em um estudo clínico de segurança e eficácia em pacientes com artrite reumatoide. Apesar do número de pacientes que forneceram amostras para as avaliações farmacocinéticas ter sido pequeno (variando de 8-22 para cada ponto de tempo), não houve evidência de efeito do **CIMZIA** nas concentrações plasmáticas de metotrexato ou 7-hidroximetotrexato.

Testes laboratoriais

A interferência com certos testes de coagulação foi detectada em pacientes tratados com **CIMZIA**. O certolizumabe pegol pode causar resultados erroneamente elevados no teste de TTPA em pacientes

sem anomalias de coagulação. Este efeito foi observado com os testes anticoagulante de lúpus-PTT (LA) e Automate test STA-PTT (tempo parcial de tromboplastina ativada padrão alvo) da Diagnostica Stago, e os testes HemosIL APTT-SP líquido e HemosIL sílica liofilizada do Instrumentation Laboratorian. Outros ensaios de TTPA podem também ser afetados. Não foi observada interferência com os ensaios do tempo de trombina (TT) e TP. Não há evidência de que o tratamento com **CIMZIA** tenha efeito na coagulação in vivo. Deve-se ter cautela na interpretação de resultados anormais de coagulação em pacientes que receberam **CIMZIA**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CIMZIA deve ser mantido em temperatura entre 2°C e 8°C (refrigerador). Não congelar. Proteger da luz. Manter a seringa dentro da embalagem para proteger da luz.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

CIMZIA é apresentado em uma seringa preenchida, contendo uma solução para injeção límpida, incolor a amarelada, especialmente isenta de partículas visíveis.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

CIMZIA é administrado por via subcutânea. Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e alterações de coloração, antes da administração e sempre que a solução e o recipiente permitirem. **CIMZIA** deve ser descartado caso apresente partículas visíveis ou alterações de coloração.

Para que o paciente ou outra pessoa possa aplicar a injeção de **CIMZIA**, eles precisam ser orientados anteriormente por um profissional de saúde qualificado quanto a técnica apropriada de injeção. A habilidade para administrar **CIMZIA**, por injeções subcutânea, deve ser verificada para garantir uma administração correta.

Os locais apropriados para a aplicação incluem coxa ou abdômen. Deve-se alternar o local de aplicação e a injeção não deve ser aplicada em áreas onde a pele esteja sensível, machucada, avermelhada ou enrijecida. Quando uma dose de 400 mg é necessária (administrada como 2 injeções subcutâneas de 200 mg cada), as injeções devem ser aplicadas em áreas separadas na coxa ou abdômen.

- Injeção

CIMZIA deve ser injetado quando o líquido estiver na temperatura ambiente. Retirar **CIMZIA** do refrigerador. Aguardar 30 minutos até que a seringa atinja a temperatura ambiente. Não aquecer a seringa de qualquer outra forma.

Lavar e enxaguar completamente as mãos.

Verificar se o medicamento na seringa é claro a amarelado e livre de partículas. Uma bolha de ar poderá ser vista, isto é normal. Não é necessário remover bolhas de ar antes da injeção. A injeção de solução com bolhas de ar, por via subcutânea, é inofensiva.

Limpar a área de injeção com os lenços umedecidos em álcool, usando movimentos circulares de dentro para fora.

Remover a capa da agulha puxando o anel de plástico em direção reta. Tenha cuidado para não tocar a agulha e para não encostá-la em qualquer superfície. Não forçar a agulha.

Injetar imediatamente.

Segurar a seringa com a agulha apontando para baixo.

Delicadamente, segurar com firmeza a área limpa da pele com uma das mãos. Com a outra mão, segurar a seringa em um ângulo de 45° sobre a pele. Com um movimento pequeno e rápido, introduzir toda a agulha na pele.

Pressionar o êmbolo para injetar a solução. Quando a seringa esvaziar, retirar cuidadosamente a agulha da pele, no mesmo ângulo em que foi introduzida. Liberar a pele com a primeira mão. Utilizando um pedaço de gaze, pressionar sobre o local de injeção por alguns segundos. Não esfregar o local de injeção.

Para evitar ferimentos com a agulha, pacientes e profissionais da saúde não devem tentar colocar a tampa de volta na agulha da seringa ou reencapar as agulhas de outra forma. Assegurar que o descarte das agulhas e seringas seja realizado em local adequado e de acordo com os requerimentos.

Posologia

- Dose de indução

A dose de indução recomendada de **CIMZIA** para pacientes adultos é de 400 mg (administrada como duas injeções de 200 mg cada por via subcutânea) inicialmente (semana 0) e nas semanas 2 e 4.

- **Dose de manutenção**

- Doença de Crohn

Após a dose de indução, a dose de manutenção recomendada de **CIMZIA** em pacientes adultos com doença de Crohn é de 400 mg a cada quatro semanas.

- Artrite Reumatoide

Após a dose de indução, a dose de manutenção recomendada de **CIMZIA** para pacientes adultos com artrite reumatoide é de 200 mg a cada duas semanas. Alternativamente, pode ser considerada a dose de 400 mg de **CIMZIA** a cada quatro semanas.

- **Medicação concomitante**

CIMZIA pode ser utilizado preferencialmente concomitantemente com fármacos antirreumáticos não biológicos modificadores do curso da doença (DMARDs) ou como monoterapia. Em estudos clínicos de artrite reumatoide, pacientes em tratamento com **CIMZIA** também receberam metotrexato (MTX) concomitante com a dose recomendada de **CIMZIA** de 200 mg a cada duas semanas.

- **População Pediátrica (menores de 18 anos)**

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

- **Idosos**

Não é necessário ajuste de dose. A análise farmacocinética da população não mostrou efeito da idade. Deve-se ter cautela no tratamento de pacientes idosos devido a maior incidência de infecções na população idosa em geral.

- **Insuficiência Renal e Hepática**

CIMZIA não foi estudado nessa população de pacientes. Existem dados insuficientes para fornecer recomendação de dose.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais graves observadas em estudos clínicos de **CIMZIA** para o tratamento de doença de Crohn e artrite reumatoide foram infecções graves, malignidades e insuficiência cardíaca.

Em ensaios controlados, antes da comercialização, de todas as populações de pacientes, agruparam-se as reações adversas mais comuns ($\geq 8\%$), que foram infecções respiratórias superiores (18%), rash cutâneo (9%) e infecções do trato urinário (8%).

Doença de Crohn

Em estudos controlados e não controlados da Doença de Crohn, 1564 indivíduos receberam **CIMZIA** em alguns níveis de dose e outros 1350 indivíduos receberam 400 mg de **CIMZIA**.

Durante os estudos clínicos controlados, a porção de pacientes com eventos adversos sérios foi 10,8% para **CIMZIA** e 8,6% para placebo.

As reações adversas mais comuns (ocorreram em $\geq 5\%$ para pacientes tratados com **CIMZIA** e com alta incidência comparado com placebo) em estudos clínicos controlados com **CIMZIA** foram nasofaringite (11,1% **CIMZIA** e 6,7% placebo), náusea (8% **CIMZIA** e 6,7% placebo), infecção do trato urinário (5,1% **CIMZIA** e 4,4% placebo), dor abdominal (9,3% **CIMZIA** e 8,8% placebo), artralgia (6,7% **CIMZIA** e 3,9% placebo) e cefaléia (14,8% **CIMZIA** e 13,8% placebo).

A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento decorrente de reações adversas nos estudos clínicos controlados foi 11,3% para **CIMZIA** e 12,6% para placebo. Nos estudos clínicos controlados as reações adversas mais comuns, conduzindo a descontinuação de **CIMZIA** (pelo menos 2 pacientes e com maior incidência que o placebo) foram diarreia (0,5% **CIMZIA** e 0,2% placebo), dor abdominal (0,9% **CIMZIA** e 0,4% placebo) e náusea (0,4% **CIMZIA** e 0,2% placebo).

Artrite Reumatoide

CIMZIA foi estudado em 4049 pacientes com artrite reumatoide em estudos abertos e controlados.

Em estudos placebo-controlados, pacientes recebendo **CIMZIA** tiveram aproximadamente 4 vezes maior duração da exposição comparada com o grupo placebo. Essa diferença na exposição está principalmente relacionada a maior probabilidade de descontinuação antecipada dos pacientes no placebo. Adicionalmente, os estudos RA-I e RA-II tiveram descontinuação obrigatória dos pacientes não responsivos na semana 16, a maioria dos quais foi tratada com placebo.

Durante estudos clínicos controlados, a proporção de pacientes com eventos adversos sérios foi 8,8% para **CIMZIA** e 5,4% para placebo.

Os eventos adversos mais comuns relatados nos estudos clínicos controlados pertenciam ao sistema de classe de órgãos de infecções e infestações, relatados em 14,4% dos pacientes de **CIMZIA** e 8,0% dos pacientes com placebo, distúrbios de modo geral e condições do local de administração, relatados em 8,8% dos pacientes de **CIMZIA** e 7,4% dos pacientes no placebo e alterações da pele e tecido subcutâneo, relatados em 7,0% dos pacientes de **CIMZIA** e 2,4% dos pacientes no placebo.

A proporção de pacientes que descontinuou o tratamento decorrente de reações adversas nos estudos clínicos controlados foi 2,8% para pacientes tratados com **CIMZIA** e 1,0% para pacientes tratados com placebo. As reações adversas mais comuns que levaram a descontinuação de **CIMZIA** foram tuberculose (0,3%), pirexia, urticária e pneumonia (0,2%).

A Tabela 6 lista as reações adversas relatadas em estudos clínicos da doença de Crohn, envolvendo 1564 pacientes recebendo **CIMZIA**, e estudos clínicos de artrite reumatoide envolvendo 4049 pacientes recebendo **CIMZIA** e pós-comercialização.

Dentro do sistema de classe de órgãos, pelo menos a possibilidade de causa de reações adversas relatadas para o certolizumabe pegol foram listadas dentro da frequência (número esperado de pacientes que experimentaram a reação), utilizando as seguintes categorias: muito comum $\geq 1/10$; comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$; incomum $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; rara $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; muito rara $<$

1/10000, não conhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 6: Reações adversas do medicamento nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização

Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
Infecções e infestações	comum	Infecção bacteriana (incluindo tuberculose e abscessos), infecções virais (incluindo herpes, papilomavirus, influenza)
	incomum	Infecções fungicas (incluindo oportunistas), sepse (incluindo falência múltipla dos órgãos)
Neoplasias benignas, maligna e inespecífica (incluindo cistos e pólipos)	incomum	Tumor em órgão sólido, tumor gastrointestinal, tumor benigno e cistos (incluindo papiloma cutâneo)
	rara	Malignidades do sistema linfático e sanguíneo, melanoma, câncer de pele não melanoma, lesões pré-cancerígenas (incluindo leucoplaquia oral, nevo melanocítico)
Desordens no sistema sanguíneo e linfático	comum	Desordens eosinofílicas, leucopenia (incluindo linfopenia e neutropenia)
	incomum	Anemia, trombocitopenia, leucocitose, linfadenopatia, trombocitose
	rara	Pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitose, morfologia anormal das células brancas

Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
Desordens do sistema imune	incomum	Vasculites, lupus eritematoso, hipersensibilidade ao medicamento, psoríase e condições relacionadas, desordens alérgicas, auto-anticorpos positivos
	rara	Edema angioneurótico, sarcoidose, doença do soro, paniculite (incluindo eritema nodoso)
Desordens endócrinas	rara	Desordens de tireoide
Desordens do metabolismo e nutricional	incomum	Desequilíbrio eletrolítico, dislipidemia, desordens do apetite, mudança de peso
	rara	Alterações na glicose do sangue, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, hemossiderose
Desordens Psiquiátricas	incomum	Ansiedade e desordens do humor (incluindo sintomas associados)
	rara	Atentado suicida, delírio, comprometimento mental, agressão
Desordens no sistema nervoso	comum	Dor de cabeça (incluindo enxaqueca), anormalidade sensorial
	incomum	Neuropatia periférica, tonturas, tremor

Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
	rara	Desordens de desmielinização (incluindo neurite do nervo craniano), convulsão, desordens extrapiramidais, neuralgia do trigêmeo, prejuízo da coordenação ou equilíbrio, disфонia, faces congeladas, desordens do sono
Desordens oculares	incomum	Desordens visuais (incluindo diminuição da visão), inflamação de olhos e pálpebras, desordens lacrimais
Desordens do sistema auditivo e labirinto	incomum	Zumbido e vertigem
	rara	Perda da audição
Desordens cardíacas	incomum	Desordem isquêmica da artéria coronariana (incluindo infarto do miocárdio e angina pectoris), arritmias (incluindo fibrilação atrial), palpitação
	rara	Cardiomiopatia (incluindo falência cardíaca), pericardite, bloqueio de condução
Desordens vasculares	incomum	Hemorragia ou sangramento (em qualquer local), hipercoagulação (incluindo embolismo pulmonar, tromboflebite), síncope, hipotensão, hipertensão, edema (incluindo periférico e facial), equimose (incluindo hematoma e petéquias)

Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
	rara	Choque, acidente vascular cerebral, arterioesclerose, fenômeno de Raynaud, livedo reticular, telangiectasia
Desordens respiratórias, torácica e do mediastino	incomum	Efusão pleural (e sintomas relacionados), asma e sintomas relacionados, dispneia, congestão e inflamação do trato respiratório, tosse
	rara	Doença pulmonar intersticial, pneumonite, ulcera nasal
Desordens gastrintestinais	comum	Náusea e vômito
	incomum	Sinais e sintomas da doença de Crohn (incluindo estenose), ulceração e perfuração gastrointestinal, inflamação do trato gastrointestinal (em qualquer porção), dispepsia, estomatite, distensão abdominal, ressecamento oreofaríngeo
	rara	Obstrução intestinal, ascite, odinofagia, fissura anal, hipermotilidade
Desordens hepatobiliares	comum	Hepatite (incluindo aumento das enzimas hepáticas)
	incomum	Hepatopatia (incluindo cirrose), colestasia, aumento da bilirrubina sanguínea
	rara	Colelitíase
Desordens da pele e tecidos	comum	Rash

Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
subcutâneos	incomum	Alopecia, dermatites e eczema, desordens da glândula sudorípara, fotossensibilidade, desordens de unhas e cutículas, acne, ressecamento da pele
	rara	Dermatose neutrofílica febril aguda, esfoliação e descamação da pele, condições bolhosas, úlcera de pele, rosácea, pitíriase rósea, estria, descoloração da pele, desordens na textura capilar
Desordens de músculo esquelético, tecido conjuntivo e ossos	incomum	Artrite, aumento da creatinina fosfoquinase sanguínea, desordens musculares
	rara	Tendinoses
Desordens renal e urinária	incomum	Insuficiência renal, sangue na urina, nefrolitíase, sintomas na bexiga e uretra, uroanálise anormal
	rara	Nefropatia (incluindo nefrite)
Gravidez, puerpério e condições pré-natais	rara	Aborto espontâneo
Desordens do sistema reprodutor e mamário	incomum	Desordens do ciclo menstrual e sangramento uterino (incluindo amenorréia), desordens mamárias
	rara	Azoospermia, balanite, corrimento vaginal e disfunção sexual
Desordens gerais e condições do local de administração	comum	Pirexia, dor (em qualquer local), astenia, prurido (em qualquer local), reação no local de injeção

Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
	incomum	Fistula (em qualquer local), calafrios, sintomas de gripe, percepção de temperatura alterada, suor noturno, rubor
Investigações	incomum	Aumento da fosfatase alcalina no sangue, prolongamento do tempo de coagulação
	rara	Aumento do ácido úrico do sangue
Lesões, envenenamento e procedimentos de complicações	incomum	Lesões de pele, cicatrização deficiente

Infecções

A incidência de infecções em estudos controlados na doença de Crohn foi de 38,6% para pacientes tratados com **CIMZIA** e 30,6% para os pacientes tratados com placebo. As infecções consistiram, primariamente, de infecções do trato respiratório superior (18,9% para **CIMZIA** e 12,4% para placebo). A incidência de infecções graves durante os estudos clínicos controlados foi de 2,6% para os pacientes tratados com **CIMZIA** e 1,3% para os pacientes tratados com placebo. As infecções graves observadas incluíram infecções bacterianas e virais, pneumonia e pielonefrite.

A incidência de novos casos de infecções em estudos clínicos controlados em artrite reumatoide foi de 1,03 por paciente/ano para todos os pacientes tratados com **CIMZIA** e 0,92 por paciente/ano para pacientes tratados com placebo. As infecções consistiram primariamente em infecções do trato respiratório superior, infecções por herpes, infecções do trato urinário e infecções do trato respiratório inferior. Nos estudos clínicos controlados de artrite reumatoide houve mais casos novos de infecções graves nos grupos tratados com **CIMZIA** (0,07 por paciente/ano para todas as doses) comparado com o grupo placebo (0,02 por paciente/ano). As infecções graves mais frequentes incluíram pneumonia e tuberculose. Não há evidência de aumento do risco de infecções com a exposição continuada ao longo do tempo.

Em estudos clínicos completos e em andamento de todas as indicações incluindo 5118 pacientes tratados com **CIMZIA**, a taxa em geral de tuberculose foi de aproximadamente 0,61 por 100 pacientes anuais em todas as indicações. A maioria dos casos ocorreu em países com altas taxas endêmicas de tuberculose. Relatórios incluem casos de tuberculose pulmonar e disseminada. Casos de infecções oportunistas foram também relatados nesses estudos clínicos. Alguns casos de tuberculose e infecções oportunistas foram fatais.

Malignidades e desordens linfoproliferativas

Em porções controladas de estudos clínicos de alguns antagonistas TNF, mais casos de malignidades foram observados entre pacientes que receberam antagonistas TNF comparados com os pacientes controles. Durante porções fechadas e abertas dos estudos clínicos de **CIMZIA** para Doença de Crohn e outras de doenças, malignidades (excluindo câncer de pele não melanoma) foram observadas na taxa (95% do intervalo de confiança) de 0,5 (0,4; 0,7) por 100 pacientes anuais entre 4650 pacientes tratados com **CIMZIA** versus uma taxa de 0,6 (0,1; 1,7) por 100 pacientes anuais entre 1319 pacientes tratados com placebo. O tamanho do grupo controle e o limite de duração das porções controladas dos estudos opõem-se a capacidade de tirar conclusões definitivas.

Em porções controladas dos estudos clínicos de todos os antagonistas TNF, mais casos de linfoma tem sido observados entre os pacientes recebendo antagonistas TNF comparados com os pacientes controles. Em estudos controlados de **CIMZIA** para a doença de Crohn e outro de investigação de uso, houve um caso de linfoma entre os 2,657 pacientes tratados com **CIMZIA** e um caso de linfoma entre os 1,319 pacientes tratados com placebo.

Nos estudos clínicos de **CIMZIA** para artrite reumatoide (placebo-controlados e abertos), um total de cinco casos de linfoma foram observados entre os 4049 pacientes.. Pacientes com artrite reumatoide, particularmente aqueles com doença altamente ativa, apresentam maior risco para o desenvolvimento de linfoma.

As taxas em estudos clínicos para **CIMZIA** não podem ser comparadas com as taxas de ensaios clínicos de outros antagonistas TNF e não podem prever as taxas observadas quando **CIMZIA** é utilizado em uma ampla população de pacientes. Pacientes com doença de Crohn que requerem uma

exposição crônica a terapias imunossupressoras podem estar em maior risco do que a população em geral para o desenvolvimento de linfoma, mesmo na ausência de tratamento com antagonistas TNF.

Insuficiência cardíaca

Nos estudos clínicos abertos e placebo-controlados para artrite reumatoide, casos novos ou o agravamento da insuficiência cardíaca foram relatados por pacientes tratados com o **CIMZIA**. A maioria destes casos foi de leve a moderado e ocorreu durante o primeiro ano de exposição.

Imunogenicidade

- Doença de Crohn

A porcentagem total dos pacientes anticorpo positivo foi de 8% para os pacientes continuamente expostos ao **CIMZIA**, sendo que aproximadamente 6% foram neutralizados in vitro. Nenhuma correlação aparente de desenvolvimento de anticorpo e eficácia foi observada quando **CIMZIA** foi administrado de acordo com o regime de dose recomendado. Pacientes tratados concomitantemente com imunossupressores possuíram uma taxa mais baixa de desenvolvimento de anticorpos do que pacientes que não receberam imunossupressores no início do estudo (3% e 11%, respectivamente).

- Artrite Reumatoide

A porcentagem total de pacientes com anticorpos para **CIMZIA**, detectáveis em pelo menos uma ocasião foi de 9,6% nos ensaios placebo-controlados na artrite reumatoide (fase III RA). Aproximadamente, um terço dos pacientes anticorpo positivo possuíam anticorpos com atividades neutralizantes in vitro. Pacientes tratados concomitantemente com imunossupressores (MTX) tinham uma taxa mais baixa de desenvolvimento de anticorpo do que os pacientes que não receberam imunossupressores no início do estudo. A formação de anticorpos foi associada com uma concentração plasmática do medicamento diminuída e em alguns pacientes, eficácia reduzida.

Os dados refletem o percentual de pacientes cujos resultados dos testes foram considerados positivos para anticorpos para o certolizumabe pegol em um ensaio ELISA e são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade desse ensaio. A incidência de positividade observada do anticorpo

(incluindo anticorpos neutralizadores) nos ensaios é altamente dependente de vários fatores, incluindo a sensibilidade e especificidade do ensaio, a metodologia do ensaio, manipulação das amostras, tempo de coleta da amostra, medicações concomitantes e doenças ocultas. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos para o certolizumabe pegol com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser errônea.

Auto-anticorpos

Nos estudos clínicos da doença de Crohn, 4% dos pacientes tratados com **CIMZIA** e 2% dos pacientes tratados com placebo que tiveram títulos basais de ANA negativos desenvolveram títulos positivos durante o estudo.

Nos ensaios clínicos dos antagonistas TNF, incluindo **CIMZIA**, em pacientes com artrite reumatoide, alguns pacientes desenvolveram ANA. No acompanhamento dos estudos clínicos placebo-controlados e aberto para artrite reumatoide e doença de Crohn, foram relatados casos incomuns de síndrome semelhante ao lúpus. O impacto de um tratamento a longo prazo com **CIMZIA** no desenvolvimento de doenças autoimunes é desconhecido.

Reações de hipersensibilidade

Os seguintes sintomas que podem ser compatíveis com reações de hipersensibilidade foram relatados após a administração de **CIMZIA** a pacientes: angioedema, dermatite alérgica, urticária, dispnéia, rubor, hipotensão, reações no local de injeção, mal-estar, febre, rash, doença do soro e síncope (vasovagal).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A dose máxima tolerada de certolizumabe pegol não foi estabelecida. Doses subcutâneas de até 800 mg e doses intravenosas de 20 mg/kg, foram administradas sem evidências de reações adversas graves. Em casos de superdosagem é recomendado que o paciente seja monitorado cuidadosamente para quaisquer efeitos ou reações adversas e deve-se instituir imediatamente tratamento sintomático apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0239

Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira CRF-SP nº 19.825

Fabricado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG – Eisenbahnstrasse – Langenargen – Alemanha

Embalado por: UCB Pharma S.A – Braine-l' Alleud – Bélgica

Importado e registrado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP

CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

Comercializado por: Meizler UCB Biopharma S/A

Al. Araguaia, 3833 - Barueri – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca com exceção das marcas CIMZIA® e Meizler-UCB pertencentes à UCB, e das marcas OXO® e Good Grips® pertencentes à Helen of Troy Limited.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 10/12/2014.

CIM014



* Referências utilizadas no item 2 – Resultados de eficácia:

Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99.

Dougados M, Smolen JS. Pharmacological management of early rheumatoid arthritis - Does combination therapy improve outcomes? *J Rheum* 2002;29(suppl 66):20-26.

Jacobsson LTH, Turesson C, Nilsson J-A, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:670-675.

Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007;66:2-22.

Feldmann M, Brennan FM, Foxwell BMJ, Mauini RN. The role of TNF alpha and IL-1 in rheumatoid arthritis. *Curr Dir Autoimmun* 2001;3:88-199.

Food and Drug Administration Guidance for Industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-General considerations. US Dept. of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research, Revision 1, Mar 2003.

Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000; 27: 261-63.

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-324.

Van der Heijde D, et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials. *Arthritis Rheum* 2005;51(1):49-60.

Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan;48(1):54- 8.

Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: Have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol* 1999;26:2529-33.

Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(1):14-21.

Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2004; 33:221-27.

Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Long term mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998; 25(6):1072-7.

Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(4):481-94.

Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon W.M, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2287-93.

Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalization in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:308-12.

Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al; for British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial

intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8):2368-2376.

Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, et al. Risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor α antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1125-1133.

Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: Analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007;56(9):2886-95.

Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt M, et al. Tumor necrosis factor antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2757- 2764.

Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N et al. Risk of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-1426.

Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007;56(5):1433-9.

Askling J, Fored CM, Baecklund E, et al. Hematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: Lymphoma risk and characteristics following TNF-antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414-1420.

GLOBOCAN 2002 [database online]. Lyons, France: International Agency for Research on Cancer; 2005.

Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) [database online]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2007. Globocan database.

Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune disease related to new biological agents. *Curr Opin Rheum* 2006;18:96-100.

Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-77.

Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 627-633.

Brennan A, Bansback N, Nixon R, Madan J, Harrison M, Watson K, Symmons D. Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society of Rheumatology Biologics Registry. *Rheumatology* 2007;46:1345-54.

Spalding JR, Hay J. Cost effectiveness of Tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2006;24(12):1221-32.

CIMZIA

certolizumabe pegol

BULA MINISTÉRIO DA SAÚDE

CIMZIA[®]
certolizumabe pegol

MINISTÉRIO DA SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CIMZIA[®]
certolizumabe pegol

APRESENTAÇÕES

Solução injetável em seringa preenchida com 1 mL da solução cada, contendo 200 mg/mL de certolizumabe pegol em cada seringa. Embalagens com 2 seringas preenchidas + 2 lenços umedecidos em álcool.

Seringas preenchidas prontas para uso e livres de látex.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada seringa de vidro preenchida de **CIMZIA** contém 200 mg/mL de certolizumabe pegol.
Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para injeção.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Doença de Crohn

CIMZIA é indicado para a redução dos sinais e sintomas da doença de Crohn e manutenção da resposta clínica em pacientes adultos com doença ativa de moderada a grave que tiveram resposta inadequada a terapia convencional.

Artrite Reumatoide

CIMZIA é indicado para a redução dos sinais e sintomas e inibição da progressão de danos articulares estruturais em adultos com artrite reumatoide ativa de moderada a grave, em pacientes com resposta anterior inadequada à terapia com fármacos antirreumáticos não biológicos modificadores do curso da doença (DMARDs).

CIMZIA deve ser utilizado preferencialmente de forma concomitante a fármacos antirreumáticos não biológicos modificadores do curso da doença (DMARDs) ou como monoterapia (ver item Posologia e Modo de Usar).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Doença de Crohn

A eficácia e segurança de **CIMZIA** foram avaliadas em dois estudos duplo-cego, randomizados, placebo-controlados, em pacientes a partir de 18 anos de idade, com doença de Crohn ativa de moderada a grave, como definido pelo Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC1), de 220 a 450 pontos, inclusive. **CIMZIA** foi administrado em doses de 400 mg, por via subcutânea, em ambos os estudos. Foi permitida a administração concomitante com outros medicamentos para doença de Crohn.

- **Estudo CD1:** O estudo CD1 foi um estudo randomizado, placebo-controlado, realizado em 662 pacientes com doença de Crohn ativa. **CIMZIA** ou placebo foi administrado nas semanas 0, 2 e 4, e então a cada 4 semanas até a semana 24. Foram realizadas avaliações nas semanas 6 e 26. A resposta clínica foi definida como uma redução de pelo menos 100 pontos no IADC em comparação à condição inicial, e a remissão clínica definida como um valor absoluto de 150 pontos ou menos no IADC.

Os resultados do estudo CD1 estão demonstrados na Tabela 1. Na semana 6, a proporção de pacientes clinicamente responsivos foi estatística e significativamente superior em pacientes tratados com **CIMZIA** em comparação aos pacientes do grupo controle. A diferença nas taxas de remissão clínica não foi estatisticamente significativa na semana 6. A diferença na proporção dos pacientes com resposta clínica em ambas as semanas 6 e 26 também foi estatisticamente significativa, demonstrando manutenção da resposta clínica.

Tabela 1: Estudo CD1 – População Total do Estudo, Resposta e Remissão Clínica

Período de Análise	% da Resposta ou Remissão (IC 95%)	
	Placebo (N= 328)	CIMZIA 400 mg (N= 331)
Semana 6		
Resposta Clínica [#]	27% (22%, 32%)	35% (30%, 40%)*
Remissão Clínica [#]	17% (13%, 22%)	22% (17%, 26%)
Semana 26		
Resposta Clínica	27% (22%, 31%)	37% (32%, 42%)*
Remissão Clínica	18% (14%, 22%)	29% (25%, 34%)*
Ambas as Semanas 6 e 26		
Resposta Clínica	16% (12%, 20%)	23% (18%, 28%)*
Remissão Clínica	10% (7%, 13%)	14% (11%, 18%)
*valor $-p < 0,05$ teste de regressão logística		
[#] Resposta clínica é definida como diminuição no IADC de no mínimo 100 pontos e remissão clínica é definida como $IADC \leq 150$ pontos		

- **Estudo CD2:** O estudo CD2 foi um estudo de retirada de tratamento, randomizado, realizado em pacientes com doença de Crohn ativa. Todos os pacientes que ingressaram no estudo receberam inicialmente 400 mg de **CIMZIA** nas semanas 0, 2 e 4, sendo avaliados quanto à resposta clínica na semana 6 (definida como uma redução de, no mínimo, 100 pontos no IADC). Na semana 6, um grupo de 428 pacientes clinicamente responsivos foi randomizado para receber **CIMZIA** 400 mg ou placebo a cada 4 semanas, começando na semana 8, como uma terapia de manutenção até a semana 24. Pacientes não responsivos ao tratamento na semana 6 foram retirados do estudo. A avaliação final foi

baseada no IADC da semana 26. Pacientes que foram retirados ou que receberam terapia de resgate foram considerados clinicamente não responsivos. Três pacientes responsivos randomizados que não receberam injeções do estudo foram excluídos da análise de ITT.

Os resultados para resposta e remissão clínicas estão demonstrados na Tabela 2. Na semana 26, uma proporção estatística e significativamente maior dos pacientes responsivos da semana 6 no grupo tratado com **CIMZIA** apresentou resposta e remissão clínicas quando comparado ao grupo tratado com placebo.

Tabela 2: Estudo CD2 – Resposta e Remissão clínica

% Resposta ou Remissão (IC 95%)		
	CIMZIA 400 mg x 3 + placebo N = 210	CIMZIA 400 mg N = 215
Semana 26		
Resposta clínica [#]	36% (30%, 43%)	63% (56%, 69%)*
Remissão clínica [#]	29% (22%, 35%)	48% (41%, 55%)*
<p>*p < 0,05</p> <p>[#] Resposta clínica é definida como uma diminuição do IADC de pelo menos 100 pontos e Remissão clínica é definida como IADC ≤ 150 pontos</p>		

O uso de imunossuppressores ou corticosteróides nas doses iniciais do tratamento não exerceu impacto na resposta clínica de **CIMZIA**.

Artrite Reumatoide

A eficácia e segurança de **CIMZIA** foram avaliadas em quatro estudos randomizados, placebo-controlados e duplo-cego (RA-I, RA-II, RA-III e RA-IV), em pacientes com idade igual ou superior a 18 anos com artrite reumatoide ativa de moderada a grave, diagnosticada de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Os pacientes apresentavam 9 ou mais articulações inchadas e sensíveis e apresentavam artrite reumatoide ativa por, pelo menos, 6 meses antes do início do tratamento. **CIMZIA** foi administrado por via subcutânea combinado com metotrexato em doses

constantes de, pelo menos, 10 mg semanalmente nos estudos RA-I, RA-II e RA-III. **CIMZIA** foi administrado como monoterapia no estudo RA-IV.

Os estudos RA-I e RA-II avaliaram pacientes que receberam metotrexato por, pelo menos, 6 meses antes do estudo da medicação, mas que apresentaram resposta terapêutica incompleta quando o metotrexato foi usado como monoterapia. Os pacientes foram tratados com uma dose de indução de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 (em ambos os braços de tratamento), ou placebo, seguido de 200 mg ou 400 mg de **CIMZIA** ou com placebo a cada duas semanas, em combinação com metotrexato por 52 semanas no estudo RA-I e por 24 semanas no estudo RA-II. Os pacientes foram avaliados quanto a sinais e sintomas e dano estrutural sendo utilizado a resposta ACR20 na semana 24 (RA-I e RA-II) e o Índice de Sharp total modificado (mTSS) na semana 52 (RA-I). Os estudos de acompanhamento de extensão abertos RA-I e RA-II envolveram 846 e 567 pacientes, respectivamente, todos eles receberam 400 mg de **CIMZIA** a cada duas semanas.

O estudo RA-III avaliou 247 pacientes que apresentavam doença ativa apesar de terem recebido metotrexato por, pelo menos, 6 meses antes da inclusão no estudo. Os pacientes receberam 400 mg de **CIMZIA** a cada 4 semanas por 24 semanas, sem dose de indução prévia. Os pacientes foram avaliados quanto a sinais e sintomas de artrite reumatoide utilizando a ACR20 na semana 24.

O estudo RA-IV (monoterapia) avaliou 220 pacientes que apresentaram falha terapêutica com pelo menos um fármaco antirreumático não biológico modificador do curso da doença (DMARD), antes de receberem **CIMZIA**. Os pacientes foram tratados com 400 mg de **CIMZIA** ou placebo a cada 4 semanas por 24 semanas. Os pacientes foram avaliados quanto a sinais e sintomas de artrite reumatoide ativa utilizando a ACR20 na semana 24.

- Resposta clínica

O percentual de pacientes tratados com **CIMZIA** que atingiram respostas de ACR 20, 50 e 70 nos estudos RA-I e RA-IV estão demonstrados na Tabela 3. Os pacientes tratados com **CIMZIA** obtiveram taxas de respostas ACR 20, 50 e 70 estatisticamente mais altas em 6 meses quando comparados com pacientes tratados com placebo. Os resultados no estudo RA-II (619 pacientes) foram similares aos resultados no estudo RA-I na semana 24. Os resultados no estudo RA-III (247 pacientes) foram similares aos resultados observados no estudo RA-IV. Durante o estudo de 1 ano

RA-I, 13% dos pacientes tratados com **CIMZIA** obtiveram uma resposta clínica principal, definida como a obtenção de uma resposta ACR 70 durante um período contínuo de 6 meses, comparado com 1% dos pacientes tratados com placebo.

Tabela 3: Respostas ACR nos estudos RA-I e RA-IV (Percentual de Pacientes)

Resposta	Estudo RA-I Combinação com metotrexato (MTX) (24 e 52 semanas)			Estudo RA-IV Monoterapia (24 semanas)		
	Placebo + MTX N= 199	CIMZIA ^(a) 200 mg + MTX a cada 2 semanas N= 393	CIMZIA ^(a) 200 mg + MTX – Placebo + MTX (IC 95%) ^(d)	Placebo N= 109	CIMZIA ^(b) 400 mg a cada 4 semanas N= 111	CIMZIA ^(b) 400 mg – Placebo (IC 95%) ^(d)
ACR20						
Semana 24	14%	59%**	45% (38%, 52%)	9%	46%**	36% (25%, 47%)
Semana 52	13%	53%**	40% (33%, 47%)	N/A	N/A	
ACR50						
Semana 24	8%	37%**	30% (24%, 36%)	4%	23%**	19% (10%, 28%)
Semana 52	8%	38%**	30% (24%, 37%)	N/A	N/A	
ACR70						
Semana 24	3%	21%**	18% (14%, 23%)	0%	6%*	6% (1%, 10%)
Semana 52	4%	21%**	18% (13%, 22%)	N/A	N/A	
Resposta Clínica Principal ^(c)	1%	13%**	12% (8%, 15%)			

(a) **CIMZIA** administrado a cada 2 semanas precedido da dose de indução de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.

- (b) **CIMZIA** administrado a cada 4 semanas não precedido do regime de dose de indução.
- (c) Resposta Clínica Principal é definida como a resposta ACR70 atingida em um período contínuo de 6 meses.
- (d) Intervalo de Confiança 95% construído usando uma grande aproximação da amostra para a distribuição normal.

CIMZIA vs. Placebo: * $p \leq 0,05$, ** $p < 0,001$

No estudo RA-I, valores-p de Wald são obtidos pela comparação dos tratamentos usando a regressão logística com fatores para a região e o tratamento. No estudo RA-III, os valores-p são derivados do teste Cochran-Mantel-Haenzel de comparação do tratamento estratificado pelo país.

Tabela 4: Componentes da Resposta ACR nos Estudos RA-I e RA-IV

Parâmetro ⁺	Estudo RA - I				Estudo RA - IV			
	Placebo + MTX N= 199		CIMZIA ^(a) 200 mg a cada 2 semanas + MTX N= 393		Placebo + MTX N= 109		CIMZIA ^(b) 400 mg a cada 4 semanas Monoterapia N= 111	
	Linha de base	Semana 24	Linha de base	Semana 24	Linha de base	Semana 24	Linha de base	Semana 24
Nº de articulações sensíveis (0-68)	28	27	29	9*	28 (12,5)	24 (15,4)	30 (13,7)	16* (15,8)
Nº de articulações inchadas (0-66)	20	19	20	4*	20 (9,3)	16 (12,5)	21 (10,1)	12* (11,2)
Avaliação médica	66	56	65	25*	4 (0,6)	3 (1,0)	4 (0,7)	3* (1,1)

global ^(c)								
Avaliação global do paciente ^(c)	67	60	64	32*	3 (0,8)	3 (1,0)	3 (0,8)	3* (1,0)
Dor ^{(c)(d)}	65	60	65	32*	55 (20,8)	60 (26,7)	58 (21,9)	39* (29,6)
Índice de incapacidade (HAQ) ^(e)	1,75	1,63	1,75	1,00*	1,55 (0,65)	1,62 (0,68)	1,43 (0,63)	1,04* (0,74)
PCR (mg/L)	16,0	14,0	16,0	4,0*	11,3	13,5	11,6	6,4*

(a) **CIMZIA** administrado a cada 2 semanas precedido de dose de indução de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4.

(b) **CIMZIA** administrada a cada 4 semanas, não precedida de regime de dose de indução.

(c) Estudo RA-I – Escala analógica visual: 0 = melhor, 100 = pior. Estudo RAIV – Escala de 5 pontos: 1 = melhor, 5 = pior.

(d) Avaliação pelos pacientes da dor causada pela artrite. Escala analógica visual: 0 = melhor, 100 = pior.

(e) Índice de incapacidade – questionário de avaliação da saúde (HAQ-DI): 0 = melhor, 3 = pior, mede a capacidade do paciente realizar o que se segue: vestir-se/arrumar-se, levantar-se, comer, andar, alcançar com as mãos, firmeza das mãos, manutenção da higiene e manutenção da atividade diária.

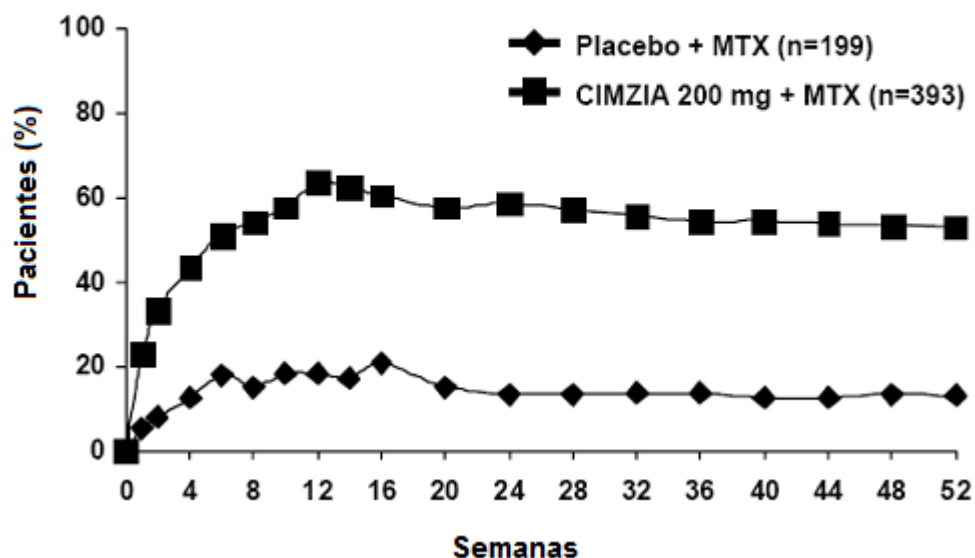
Todos os valores são da observação mais recente obtida.* $p < 0,001$, **CIMZIA** versus placebo, com base no modelo ANCOVA, apresentando região ou país e tratamento como fatores e linha de base como co-variável.

+ Para o estudo RA-I, é apresentada a mediana. Para o estudo RA-IV, é apresentada a média (SD), exceto para PCR que é apresentado como média geométrica.

PCR – Proteína C Reativa

O percentual de pacientes que obtiveram resposta ACR 20 identificados no estudo RA-I é demonstrado na Figura 1. Entre os pacientes que receberam **CIMZIA**, as respostas clínicas foram observadas em alguns pacientes entre uma a duas semanas após o início do tratamento (semana 1: 22,9% e 22,3% para 200 mg e 400 mg, respectivamente; semana 2: 33,5% e 31,9% para 200 mg e 400 mg, respectivamente).

Figura 1. Resposta ACR20 para o estudo RA-I durante 52 semanas



- Resposta radiográfica

No estudo RA-I, a inibição do progresso do dano estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como a mudança no Índice de Sharp Total modificado (mTSS) e seus componentes, a taxa de erosão (ES) e o índice de estreitamento do espaço articular (JSN), na semana 52, em comparação com os valores da linha de base. **CIMZIA** inibiu o progresso do dano estrutural em comparação ao placebo mais metotrexato após 12 meses de tratamento, como demonstrado na Tabela 5. No grupo placebo, 52% dos pacientes não apresentaram progressão radiográfica ($mTSS \leq 0,0$) na semana 52 em comparação a 69% no grupo tratado com 200 mg de **CIMZIA** a cada duas semanas de tratamento. O estudo RA-II mostrou resultados similares ao estudo RA-I na semana 24.

Tabela 5: Mudanças Radiográficas nos meses 6 e 12 no Estudo RA-I

	Placebo + MTX N= 199 Média (Desvio padrão)	CIMZIA 200 mg + MTX N= 393 Média (Desvio padrão)	CIMZIA 200 mg + MTX – Placebo + MTX Diferença Média
mTSS			
Linha de Base	40 (45)	38 (49)	--

Semana 24	1,3 (3,8)	0,2 (3,2)	-1,1
Semana 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Índice de Erosão			
Linha de Base	14 (21)	15 (24)	--
Semana 24	0,7 (2,1)	0,0 (1,5)	-0,7
Semana 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
Índice JSN			
Linha de Base	25 (27)	24 (28)	--
Semana 24	0,7 (2,4)	0,2 (2,5)	-0,5
Semana 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

Os valores-p foram $< 0,001$ nas semanas 24 e 52 para ambos mTSS e índice de erosão e $\leq 0,01$ para ambos os períodos de análise para JSN.

Um ANCOVA foi ajustado para a alteração da classificação da linha de base para cada medida com a região e tratamento como fatores e a escala de linha de base como co-variável.

- Resposta da função física e resultados relacionados à saúde

Nos estudos RA-I e RA-II, quando comparado com o placebo, os pacientes tratados com **CIMZIA** apresentaram uma melhora significativa na função física, como avaliado pelo Questionário de Avaliação da Saúde – Índice de incapacidade (HAQ-DI) e no cansaço (fadiga), como reportado pela Escala de Avaliação da Fadiga (FAS) da semana 1 até o final dos estudos clínicos. Em ambos os estudos clínicos, os pacientes tratados com **CIMZIA** reportaram melhora significativa no Resumo dos Componentes Físico e Mental - SF-36 e pontuação em todos os domínios. As melhorias na função física e na saúde relacionada à qualidade de vida (HRQoL) foram mantidas durante 2 anos na extensão aberta do estudo RA-I. Quando comparados com placebo, pacientes tratados com **CIMZIA** apresentaram melhora estatisticamente significativa no Levantamento de Produtividade no Trabalho.

* As referências bibliográficas utilizadas para a compilação dos dados deste item estão listados no final desta bula.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

O certolizumabe pegol possui alta afinidade pelo TNF- α (fator de necrose tumoral α) humano e liga-se com KD de 90pM. O TNF- α é uma citocina chave pró-inflamatória com ação central no processo inflamatório. O certolizumabe pegol neutraliza seletivamente o TNF- α (IC₉₀ de 4ng/mL para inibição do TNF- α humano na análise *in vitro* da citotoxicidade do fibrossarcoma murino L929), mas não neutraliza a linfotóxina α (TNF- β). O certolizumabe pegol apresenta pouca reatividade cruzada com o TNF de roedores e coelhos, por isso, a eficácia *in vivo* foi avaliada utilizando modelos animais nos quais o TNF- α humano era a molécula fisiologicamente ativa.

O certolizumabe pegol demonstrou uma neutralização dose-dependente de TNF- α humano solúvel e associado à membrana. A incubação dos monócitos com certolizumabe pegol resultou numa inibição dose-dependente do TNF- α lipopolissacarídeo (LPS) induzido e na produção de IL-1 β nos monócitos humanos.

O certolizumabe pegol não contém uma região do fragmento cristalizável (Fc), que está normalmente presente no anticorpo completo e, portanto, não fixa o complemento ou causa citotoxicidade *in vitro* anticorpo-dependente mediada por células. O certolizumabe pegol não induz apoptose em monócitos ou linfócitos derivados de sangue periférico humano, nem a degranulação de neutrófilos *in vitro*.

- Efeitos Farmacodinâmicos

As atividades biológicas atribuídas a TNF- α incluem a regulação ascendente da adesão celular de moléculas e citocinas, regulação ascendente do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) de moléculas classe I e classe II e ativação direta leucocitária. O TNF- α estimula a produção de

mediadores inflamatórios, incluindo interleucina-I, prostaglandinas, fator de ativação plaquetária e óxido nítrico.

Níveis elevados de TNF- α estão envolvidos na patologia da doença de Crohn. O TNF- α apresenta forte expressão nas áreas da parede do intestino afetada pela doença de Crohn e concentrações fecais de TNF- α em pacientes com doença de Crohn demonstraram refletir a gravidade clínica da doença. Após o tratamento com certolizumabe pegol, pacientes com doença de Crohn apresentaram uma diminuição nos níveis do marcador de fase aguda da inflamação, proteína C reativa (PCR). Níveis elevados de TNF- α estão envolvidos na patologia da artrite reumatoide. **CIMZIA** liga-se ao TNF- α , inibindo seu papel como mediador chave da inflamação, da progressão da doença e da destruição articular associada à artrite reumatoide.

Propriedades Farmacocinéticas

- Absorção

Após administração subcutânea, o pico de concentração plasmática do certolizumabe pegol foi obtido entre 54 e 171 horas depois da injeção. O certolizumabe pegol possui biodisponibilidade de aproximadamente 80% (faixa 76% a 88%), seguido de administração subcutânea comparado com administração intravenosa.

- Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio foi estimado em 6 a 8 L na análise farmacocinética da população para pacientes com doença de Crohn e artrite reumatoide.

- Biotransformação e Eliminação

Peguilação, a ligação covalente de polímeros PEG a peptídeos, retarda a eliminação dessas substâncias da circulação por uma série de mecanismos, incluindo diminuição da depuração renal, diminuição da proteólise e diminuição da imunogenicidade. Consequentemente, o certolizumabe pegol é um fragmento de anticorpo Fab' conjugado com PEG com a finalidade de aumentar a meia vida de eliminação plasmática terminal do Fab' a um valor comparável com o de um anticorpo inteiro.

A meia-vida ($t_{1/2}$) da fase de eliminação terminal foi de, aproximadamente, 14 dias para todas as doses testadas. A depuração após administração intravenosa a indivíduos saudáveis foi de 9,21 mL/h a 14,38 mL/h. A depuração após administração subcutânea foi estimada em 17 mL/h na análise farmacocinética da população com doença de Crohn, com uma variabilidade de 38% entre os indivíduos e uma variabilidade inter-ocasião de 16%. Similarmente, a depuração após administração subcutânea foi estimada em 21 mL/h na análise farmacocinética da população com artrite reumatoide, com uma variabilidade de 30,8% entre os indivíduos e uma variabilidade inter-ocasião de 22%. Comparando-se com uma pessoa de 70 Kg, a depuração ficou 29% abaixo e 38% acima, respectivamente, em indivíduos pesando 40 Kg e 120 Kg.

O fragmento Fab' compreende compostos protéicos e espera-se que seja degradado por proteólise a peptídeos e aminoácidos. O componente PEG deconjugado é rapidamente eliminado do plasma e é excretado a uma extensão desconhecida por via renal.

- Linearidade de PK

As concentrações plasmáticas de certolizumabe pegol foram amplamente proporcionais à dose.

- Características em pacientes

A farmacocinética observada em pacientes com doença de Crohn e artrite reumatoide foram compatíveis com aquelas observadas em indivíduos saudáveis.

- Insuficiência renal

Estudos clínicos específicos não foram realizados para avaliar o efeito da insuficiência renal na farmacocinética do certolizumabe pegol. Espera-se que a farmacocinética da fração PEG do certolizumabe pegol seja dependente da função renal, porém não houve avaliação em pacientes com insuficiência renal.

- **Insuficiência hepática**

Não foram realizados estudos clínicos específicos para avaliar os efeitos de insuficiência hepática na farmacocinética do certolizumabe pegol.

- **Idosos**

Estudos clínicos específicos não foram realizados em indivíduos idosos. Contudo, não foi observado efeito de idade na análise farmacocinética da população em pacientes com artrite reumatoide, na qual 78 indivíduos (13,2% da população) tinham 65 anos ou mais, sendo que o voluntário mais idoso encontrava-se com 83 anos. Da mesma forma, a análise farmacocinética da população de pacientes envolvidos nos estudos clínicos de **CIMZIA** na doença de Crohn concluiu que não há diferença aparente na concentração do fármaco em relação à idade.

- **População pediátrica**

A eficácia e segurança em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

- **Sexo**

Não houve efeito do sexo na farmacocinética do certolizumabe pegol. Como a depuração decresce com a diminuição do peso corpóreo, mulheres podem, geralmente, obter exposição sistêmica um pouco maior ao certolizumabe pegol.

- **Relação farmacocinética/farmacodinâmica**

A análise dos dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos da população na Fase II e Fase III do estudo clínico de indivíduos com doença de Crohn demonstrou uma relação exposição-resposta entre o nível de concentração plasmática de certolizumabe pegol e eficácia utilizando um modelo de efeito máximo (E_{max}) para redução do índice IDCA. A concentração vale típica do EC_{50} (concentração de certolizumabe pegol que produz 50% do efeito máximo) foi de 7,36 $\mu\text{g/mL}$ (IC 90%: 5-10 $\mu\text{g/mL}$). Da mesma maneira, a análise farmacocinética/farmacodinâmica da população da Fase II e Fase III do estudo clínico em pacientes com artrite reumatoide demonstrou uma relação exposição-resposta entre

a concentração plasmática de **CIMZIA** e eficácia utilizando um modelo de efeito máximo ($E_{\text{máx}}$) para resposta ACR20. A concentração plasmática média típica durante o intervalo de dose (C_{avg}) que produz metade da probabilidade máxima de resposta ACR20 (EC_{50}) foi 17 $\mu\text{g/mL}$ (IC 95%: 10-23 $\mu\text{g/mL}$).

Dados de segurança pré-clínicos

Estudos piloto não-clínicos de segurança foram conduzidos em macacos *cynomolgus*. Em ratos e macacos, o exame histopatológico revelou vacúolo celular, presente principalmente nos macrófagos, em um número de órgãos (linfonodos, locais de injeção, baço, adrenal, colo uterino, cervix, plexo coróide do cérebro e células epiteliais do plexo coróide). Aparentemente esse achado foi causado pela captação celular da metade PEG. Esses achados foram parcialmente reversíveis após um período de recuperação de 13 e 26 semanas. O prolongamento do teste de tempo parcial de tromboplastina ativada (TTPA) e tempo de protombina (TP) foram observados em alguns estudos, entretanto, esses achados não traduziram em eventos de sangramento anormal nos animais.

Estudos de longa duração em animais com **CIMZIA** para a avaliação do potencial carcinogênico não foram conduzidos. O certolizumabe pegol não foi genotóxico no teste de Ames, no teste de aberração cromossomal de linfócitos do sangue periférico humano ou no teste de micronúcleos da medula óssea do camundongo.

Uma vez que o certolizumabe pegol não teve reações cruzadas com o $\text{TNF}\alpha$ de camundongos ou ratos, estudos de reprodução foram realizados em ratos utilizando um $\text{TNF}\alpha$ anti-murino peguilado no fragmento Fab (cTN3PF) de roedor, similar ao certolizumabe pegol. Em doses intravenosas superiores a 100mg/kg administrados duas vezes por semana, o cTN3 PF não teve efeitos na fertilidade e na performance reprodutiva de modo geral de ratos machos e fêmeas

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao certolizumabe pegol ou a qualquer outro componente da formulação. Tuberculose ativa ou outras infecções graves como sepse, abscessos e infecções oportunistas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções graves

Infecções graves e algumas vezes fatais causadas por bactérias, micobactérias, fungos invasivos, vírus e/ou parasitas patogênicos foram relatadas em pacientes tratados com antagonistas TNF, incluindo **CIMZIA**. Entre as infecções oportunistas, histoplasmose, aspergilose, candidíase, coccidioidomicose, nocardiose, listeriose e pneumocitoses foram as mais frequentemente relatadas. Pacientes com essas infecções apresentaram-se, em geral, fazendo uso concomitante de imunossupressores.

O tratamento com **CIMZIA** não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas, incluindo infecções crônicas ou localizadas. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecção durante ou após o tratamento com **CIMZIA**. Pacientes que desenvolvem novas infecções durante o tratamento com **CIMZIA** devem ser monitorados de perto. Descontinuar a administração de **CIMZIA** se o paciente desenvolver infecções graves. Deve-se ter cautela na utilização de **CIMZIA** em pacientes com histórico de infecções recorrentes ou infecções oportunistas, terapia concomitante com imunossupressores ou condições subjacentes que podem predispor o paciente a infecções ou pacientes que residem e/ou viajam para regiões onde a tuberculose e micoses (histoplasmose entre outros) são endêmicos. Os riscos e benefícios do tratamento devem ser cuidadosamente considerados antes do início da terapia com **CIMZIA**.

Pacientes com artrite reumatoide podem não manifestar os sintomas típicos relacionados a infecções. Portanto, a detecção precoce de qualquer infecção, incluindo reconhecimento de apresentação atípica de infecções graves, é crítica para minimizar o atraso do diagnóstico e início do tratamento.

- Tuberculose

Como observado com outros antagonistas TNF, casos de reativação de infecções ou de nova tuberculose (incluindo pulmonar, extrapulmonar e disseminada) foram relatadas em pacientes recebendo **CIMZIA**, incluindo óbitos.

Os pacientes devem ser avaliados sob fatores de risco para tuberculose e testados para infecções de tuberculose latentes antes do início do tratamento com **CIMZIA**. Se diagnosticada tuberculose ativa, o tratamento com **CIMZIA** não deve ser iniciado.

Iniciar o tratamento para infecção de tuberculose latente antes do início do tratamento com **CIMZIA**. Quando o teste cutâneo de tuberculina é realizado para avaliação da infecção de tuberculose latente, um endurecimento de 5 mm ou mais deve ser considerado positivo mesmo para pacientes vacinados previamente com BCG (*Bacilo Calmette Guerin*). Se uma infecção latente for diagnosticada, instituir tratamento apropriado de acordo com as recomendações locais.

Considerar a possibilidade da não detecção da tuberculose latente, especialmente em pacientes imigrantes ou que viajaram a países com alta prevalência de tuberculose, ou que tiveram contato próximo com pessoas com tuberculose ativa. Todos os pacientes tratados com **CIMZIA** devem ter sua anamnese completa para iniciar o tratamento. Alguns pacientes que receberam previamente tratamento para tuberculose latente ou ativa desenvolveram tuberculose ativa durante o tratamento com antagonistas TNF.

Considerar profilaxia anti-tuberculose antes de iniciar o tratamento com **CIMZIA** em pacientes com histórico de tuberculose latente ou ativa em que um tratamento adequado não pode ser confirmado. A profilaxia anti-tuberculose antes de iniciar o tratamento com **CIMZIA** deve também ser considerada em pacientes que tiveram fatores de risco graves ou altamente significativos para tuberculose e tiveram teste negativo para tuberculose latente. A decisão de iniciar a profilaxia anti-tuberculose nesses pacientes deve ser realizada apenas após considerar ambos os riscos para tuberculose latente e o risco de profilaxia anti-tuberculose. Se necessário, consultar um médico com experiência no tratamento de tuberculose.

Monitorar os sinais e sintomas de tuberculose ativa nos pacientes recebendo **CIMZIA** particularmente porque testes para tuberculose latente podem ser falsamente negativos. Instruir o paciente a procurar orientação médica se os sinais e sintomas (como por exemplo, tosse persistente, diminuição da vitalidade, perda de peso, febre baixa) forem sugestivos de tuberculose. Se tuberculose ativa é diagnosticada, o tratamento com **CIMZIA** deve ser interrompido e iniciar o tratamento apropriado anti-tuberculose de acordo com as recomendações locais.

Reativação do vírus da Hepatite B

Ocorreu reativação da hepatite B em doentes portadores crônicos deste vírus (ou seja, antígeno de superfície positivo) que receberam antagonista TNF, incluindo **CIMZIA**. Em alguns casos, a reativação do HBV ocorrido concomitantemente com a terapia de antagonista TNF foi fatal. A maioria dos relatos ocorreu em pacientes que receberam concomitantemente outros medicamentos supressores do sistema imune, o que pode também contribuir para a reativação do HBV.

Os pacientes devem ser testados para infecção pelo HBV antes de iniciarem o tratamento com **CIMZIA**. Para os pacientes com teste positivo para infecção pelo HBV, é recomendado consultar um médico com experiência no tratamento da hepatite B. Dados adequados de segurança e eficácia não estão disponíveis para o tratamento de pacientes portadores de HBV com terapia antiviral conjugada com antagonistas TNF na prevenção da reativação do HBV. Pacientes portadores do HBV e que necessitam de tratamento com **CIMZIA** devem ser monitorados de perto para os sinais clínicos e laboratoriais de infecção ativa por HBV durante o tratamento e por muitos meses após o fim do tratamento.

Em pacientes que desenvolvam reativação do HBV, o tratamento com **CIMZIA** deve ser descontinuado e uma terapia antiviral eficaz deve ser iniciada com tratamento de suporte adequado. A segurança de reiniciar a terapia com antagonistas TNF após ter sido controlada a reativação do HBV, não é conhecida. Portanto, deve-se ter cautela ao considerar o reinício da terapia com **CIMZIA** nesta situação e acompanhar os pacientes de perto.

Malignidades

O potencial papel dos antagonistas TNF no desenvolvimento de malignidades não é conhecido. Nos estudos clínicos com **CIMZIA** e outros antagonistas TNF, mais casos de linfomas e outras malignidades foram relatados entre pacientes que receberam antagonistas TNF do que os pacientes do grupo controle que receberam placebo. O tamanho do grupo controle e a duração limitada das porções controladas dos estudos impedem a determinação de conclusões concretas.

Não foram conduzidos estudos que incluíram pacientes com histórico de malignidade, ou pacientes em tratamento contínuo que desenvolveram malignidade, enquanto recebiam **CIMZIA**. Desta

maneira, cuidado particular deve ser prestado a estes pacientes ao considerar o tratamento com **CIMZIA**.

Pacientes com artrite reumatoide, particularmente aqueles com doença altamente ativa, possuem maior risco de desenvolver linfoma. Da mesma forma, pacientes com doença de Crohn ou outras doenças que requerem exposição crônica para tratamentos com imunossuppressores podem possuir maior risco, do que a população geral de desenvolver linfoma, mesmo que na ausência de terapia com antagonistas TNF.

Casos de leucemia crônica e aguda foram relatados em associação com o uso pós-comercialização de antagonistas TNF em artrite reumatoide e em outras indicações. Mesmo na ausência da terapia com antagonista TNF, pacientes com artrite reumatoide podem ter um risco maior (aproximadamente 2 vezes) do que a população geral para desenvolver leucemia.

Com o conhecimento atual, a possibilidade do risco de desenvolvimento de linfoma ou outra malignidade em pacientes tratados com antagonistas TNF não pode ser excluída.

Malignidades, algumas fatais, foram relatadas entre crianças, adolescentes e adultos jovens, que receberam tratamento com antagonistas TNF (início do tratamento \leq 18 anos de idade), do qual **CIMZIA** faz parte. Aproximadamente metade dos casos foram linfomas, incluindo linfomas de Hodgkin e não Hodgkin. Os outros casos representavam uma variedade de malignidades diferentes e incluíram malignidades raras geralmente associadas com imunossuppressores e malignidades que não são geralmente observadas em crianças e adolescentes. As malignidades ocorreram após uma média de 30 meses de tratamento (intervalo de 1 a 84 meses). A maioria dos pacientes estavam recebendo concomitantemente imunossuppressores. Esses casos foram relatados na pós-comercialização e são derivados de uma variedade de fontes, incluindo registros e relatos espontâneos pós-comercialização. **CIMZIA** não é indicado para uso em pacientes pediátricos.

Casos pós-comercialização de linfoma de células T hepatoesplênica (HSTCL), um tipo raro de linfoma de células T que tem uma progressão muito agressiva e geralmente fatal, têm sido relatadas em pacientes tratados com antagonistas-TNF. A maioria dos relatos com antagonistas TNF ocorreram em adolescentes e adultos jovens do sexo masculino com doença de Crohn ou colite ulcerativa. Quase

todos estes pacientes tinham recebido tratamento com imunossupressores azatioprina e / ou 6-mercaptopurina concomitantemente com um antagonista TNF ou antes do diagnóstico.

Câncer de pele

Melanoma e carcinoma de célula de Merkel foram reportados em pacientes tratados com antagonistas de TNF, incluindo CIMZIA. Exames periódicos de pele são recomendados para todos os pacientes, particularmente aqueles com fatores de risco para câncer de pele.

Em uma experimentação clínica investigativa, a avaliação do uso de outro antagonista TNF em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) de moderada a grave, mais malignidades, principalmente no pulmão, ou de cabeça e pescoço, foram relatadas em pacientes ativamente tratados com ativo comparados com pacientes controles. Todos os pacientes apresentavam histórico de tabagismo. Por esse motivo, deve-se ter cautela ao usar qualquer antagonista TNF em pacientes com DPOC, assim como em pacientes com risco aumentado para desenvolvimento de malignidade devido ao tabagismo exacerbado.

Insuficiência Cardíaca Congestiva

Casos de agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e novos casos de ICC foram relatados com antagonistas TNF, incluindo **CIMZIA**. **CIMZIA** não foi formalmente estudado em pacientes com ICC; Contudo, em estudos clínicos em pacientes com ICC com outros antagonistas TNF, foram observados o agravamento da ICC e aumento na mortalidade associado com ICC. Deve-se ter cautela na utilização de **CIMZIA** em pacientes portadores de insuficiência cardíaca e monitorá-los cuidadosamente.

Reações de hipersensibilidade

Os sintomas relatados a seguir e que podem ser compatíveis com reações de hipersensibilidade foram raramente relatados após a administração do **CIMZIA**: angioedema, dispneia, hipotensão, rash, doença do soro e urticária. Se alguma destas reações ocorrerem, o tratamento deve ser descontinuado e deve-se estabelecer tratamento adequado. Não há dados de risco da utilização de **CIMZIA** em

pacientes que tenham apresentado reações de hipersensibilidade grave frente a outros antagonistas TNF; Nestes pacientes é necessária cautela.

Reações neurológicas

O uso de antagonistas TNF foi associado a casos raros de novo início ou exacerbação de sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica de doenças desmielinizantes, incluindo esclerose múltipla. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de **CIMZIA** em pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso central recentes ou pré-existentes. Casos raros de distúrbios neurológicos, incluindo convulsões, neurite do nervo craniano, neuropatia periférica e mielite transversa foram relatadas em pacientes tratados com **CIMZIA**; A relação causal de **CIMZIA** permanece incerta.

Reações hematológicas

Casos raros de pancitopenia, incluindo anemia aplástica foram relatados com antagonistas TNF. Reações adversas do sistema hematológico, incluindo citopenia clinicamente significativa (por exemplo, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) foram menos frequentemente relatadas com **CIMZIA**. A relação causal desses eventos com o **CIMZIA** permanece incerta.

Embora nenhum grupo de alto risco tenha sido identificado, deve-se ter cautela em pacientes sendo tratados com **CIMZIA** que estejam em curso ou tenham histórico de alterações hematológicas significativas. Recomenda-se aos pacientes que procurem imediatamente orientação médica se houver desenvolvimento de sinais e sintomas sugestivos de discrasia sanguínea ou infecção (por exemplo, febre persistente, hematoma, sangramento, palidez) durante o tratamento com **CIMZIA**. Deve-se considerar a interrupção do tratamento com **CIMZIA** em pacientes com anomalias hematológicas significativas confirmadas.

Uso com drogas biológicas antirreumáticas modificadoras da doença

Infecções graves foram observadas em estudos clínicos com administração concomitante de anakinra (um antagonista de interleucina-1) e outro antagonista TNF, etanercepte, com nenhum benefício adicional quando comparado ao etanercepte isolado. Um alto risco de infecções graves também foi observado na combinação de antagonistas TNF com abatacept e rituximabe. Em virtude da natureza

dos eventos adversos observados com esta terapia combinada, toxicidades similares também podem resultar do uso de **CIMZIA** nessas associações. Portanto, o uso de **CIMZIA** associado com outros fármacos biológicos antirreumáticos modificadores do curso da doença não é recomendado.

Autoimunidade

Tratamento com **CIMZIA** pode resultar na formação de autoanticorpos e, raramente, no desenvolvimento da síndrome semelhante ao lúpus. Se um paciente desenvolver sintomas sugestivos de síndrome semelhante ao lúpus durante o tratamento com **CIMZIA**, este deve ser descontinuado.

Imunizações

Os pacientes tratados com **CIMZIA** podem ser vacinados, exceto com vacinas vivas ou atenuadas. Não há dados disponíveis na resposta a vacinações ou na transmissão secundária de infecções por vacinas vivas em pacientes recebendo **CIMZIA**. Não administrar vacinas vivas ou atenuadas durante o tratamento com **CIMZIA**.

Em um estudo clínico placebo-controlado em pacientes com artrite reumatoide, não foi detectada diferença na resposta de anticorpos entre o tratamento com **CIMZIA** e placebo quando a vacina polissacarídica pneumocócica e a vacina contra a gripe foram administradas concomitantemente com **CIMZIA**. Proporções semelhantes dos pacientes desenvolveram níveis de anticorpos protetores entre o tratamento com **CIMZIA** e com placebo, no entanto, os pacientes tratados com **CIMZIA** e metotrexato concomitante tiveram uma menor resposta humoral em comparação com pacientes tratados com **CIMZIA** isolado. O significado clínico é desconhecido. **CIMZIA** não suprime a resposta imune humoral à vacina pneumocócica ou vacina contra a gripe.

Imunossupressão

Uma vez que o TNF é um mediador da inflamação e um modulador de respostas imunes celulares, há uma possibilidade de antagonistas TNF, incluindo **CIMZIA**, afetarem as defesas do paciente contra infecções e malignidades. O impacto do tratamento com **CIMZIA** no desenvolvimento e curso de malignidades, assim como de infecções ativas e/ou crônicas, não é completamente esclarecido.

Uso durante a gravidez e lactação

GRAVIDEZ – Categoria de risco na gravidez: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

- Mulheres em idade fértil

Para mulheres em idade fértil é recomendado o uso de método contraceptivo adequado para prevenir a gravidez e continuar seu uso por pelo menos 10 semanas após o término do tratamento com **CIMZIA**.

- Gravidez

Estudos em animais não revelaram evidência de dano na fertilidade ou danos ao feto, entretanto, esses dados são insuficientes a respeito da toxicidade na reprodução humana (ver item Dados de segurança pré-clínicos).

A transferência placentária ativa de IgGs é mediada pela parte Fc de um anticorpo ligado ao receptor Fc neonatal (FcRn). O certolizumabe pegol consiste somente da porção Fab de um anticorpo e não contém a porção Fc. Em estudos de reprodução em ratos, cTN3γ1 (um anticorpo completo substituto para o certolizumabe pegol, incluindo a parte Fc) foi transferido para o feto durante a gestação. No entanto, houve pouca ou nenhuma transferência mensurável de cTN3 PF (fragmento Fab substituto para o certolizumabe pegol, sem a parte Fc) para o feto, quando comparadas com as concentrações plasmáticas maternas, demonstrando a importância da porção Fc para a transferência placentária.

Dados de suporte também foram coletados em um modelo de circuito fechado de transferência placentária humano in vitro onde concentrações de certolizumabe pegol foram detectadas abaixo ou próximo à quantidade mínima, do nível de quantificação (LLOQ) do circuito fetal.

Em um estudo clínico independente com 10 pacientes com doença de Crohn tratadas com **CIMZIA**, as concentrações de certolizumabe pegol foram medidas no sangue materno, bem como no cordão umbilical e no sangue do neonato (n = 12) no dia do nascimento. As concentrações do certolizumabe pegol foram muito baixas no sangue do cordão umbilical (<0,41 [LLOQ] – 1,66 µg/mL) e no sangue

do neonato ($<0,41 - 1,58 \mu\text{g/mL}$) em comparação com os níveis sanguíneos maternos ($1,87 - 59,57 \mu\text{g/mL}$). Concentrações de PEG foram abaixo do LLOQ em todas as amostras de sangue do cordão e dos neonatos.

Dados pré-clínicos e clínicos sugerem uma falta de transferência FcRn-dependente ativo placentária de certolizumabe pegol. No entanto, por não existirem estudos adequados e bem controlados do **CIMZIA** em mulheres grávidas, **CIMZIA** não deve ser usado durante a gravidez, a menos que claramente necessário.

Devido à sua inibição de $\text{TNF}\alpha$, **CIMZIA** administrado durante a gravidez pode afetar as respostas imunes normais no recém-nascido. Embora os níveis de certolizumabe pegol sejam baixos no recém-nascido, o significado clínico destes níveis baixos é desconhecido. Os riscos e benefícios da administração de vacinas vivas durante as primeiras 12 semanas de vida do recém nascido devem ser discutidos com o pediatra. No entanto, **CIMZIA** não suprime a resposta imune humoral a vacinas não-vivas em adultos (ver item Imunizações).

- **Lactação**

Existe informação insuficiente/limitada sobre a excreção do certolizumabe pegol no leite humano ou animal. O risco ao lactente não pode ser excluído. A decisão sobre continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar o tratamento com **CIMZIA** deve ser tomada de acordo com os benefícios da amamentação para o lactente e o benefício do tratamento com certolizumabe pegol para a mãe.

- **Fertilidade**

Efeitos na motilidade dos espermatozóides e a tendência na redução da contagem de esperma em roedores machos foram observados e aparentemente não ocorreu efeito na fertilidade.

Em um estudo clínico para avaliar o efeito do certolizumabe pegol em parâmetros de qualidade de sêmen (volume de sêmen, contagem e concentração de espermatozóides, motilidade progressiva, percentual de motilidade total, vitalidade e morfologia), 20 indivíduos saudáveis do sexo masculino foram randomizados para receber uma dose subcutânea única de 400 mg de certolizumabe pegol ou

placebo. Durante 14 semanas de acompanhamento, nenhum efeito do tratamento com certolizumabe pegol foi observado sobre os parâmetros de qualidade do sêmen em comparação com placebo.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos para verificar os efeitos do certolizumabe pegol sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação com outros medicamentos

O tratamento concomitante com metotrexato, corticosteróides, anti-inflamatórios não-esteroidais, analgésicos, análogos do ácido 5-aminosalicílico ou anti-infecciosos, não exerceu efeito na farmacocinética do **CIMZIA**.

A farmacocinética do certolizumabe pegol foi avaliada em um estudo de interação farmacocinética com 16 pacientes com artrite reumatoide que receberam doses fixas de metotrexato (variando de 5 a 17,5 mg/semana). A co-administração de certolizumabe pegol com metotrexato não causou nenhum efeito significativo na farmacocinética do metotrexato, enquanto que a farmacocinética do certolizumabe pegol foi similar a observada previamente em indivíduos saudáveis.

A farmacocinética do metotrexato e seu metabólito 7-hidroximetotrexato, foi também avaliada em um estudo clínico de segurança e eficácia em pacientes com artrite reumatoide. Apesar do número de pacientes que forneceram amostras para as avaliações farmacocinéticas ter sido pequeno (variando de 8-22 para cada ponto de tempo), não houve evidência de efeito do **CIMZIA** nas concentrações plasmáticas de metotrexato ou 7-hidroximetotrexato.

Testes laboratoriais

A interferência com certos testes de coagulação foi detectada em pacientes tratados com **CIMZIA**. O certolizumabe pegol pode causar resultados erroneamente elevados no teste de TTPA em pacientes

sem anomalias de coagulação. Este efeito foi observado com os testes anticoagulante de lúpus-PTT (LA) e Automate test STA-PTT (tempo parcial de tromboplastina ativada padrão alvo) da Diagnostica Stago, e os testes HemosIL APTT-SP líquido e HemosIL sílica liofilizada do Instrumentation Laboratorian. Outros ensaios de TTPA podem também ser afetados. Não foi observada interferência com os ensaios do tempo de trombina (TT) e TP. Não há evidência de que o tratamento com **CIMZIA** tenha efeito na coagulação in vivo. Deve-se ter cautela na interpretação de resultados anormais de coagulação em pacientes que receberam **CIMZIA**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CIMZIA deve ser mantido em temperatura entre 2°C e 8°C (refrigerador). Não congelar. Proteger da luz. Manter a seringa dentro da embalagem para proteger da luz.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

CIMZIA é apresentado em uma seringa preenchida, contendo uma solução para injeção límpida, incolor a amarelada, especialmente isenta de partículas visíveis.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

CIMZIA é administrado por via subcutânea. Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e alterações de coloração, antes da administração e sempre que a solução e o recipiente permitirem. **CIMZIA** deve ser descartado caso apresente partículas visíveis ou alterações de coloração.

Para que o paciente ou outra pessoa possa aplicar a injeção de **CIMZIA**, eles precisam ser orientados anteriormente por um profissional de saúde qualificado quanto a técnica apropriada de injeção. A habilidade para administrar **CIMZIA**, por injeções subcutânea, deve ser verificada para garantir uma administração correta.

Os locais apropriados para a aplicação incluem coxa ou abdômen. Deve-se alternar o local de aplicação e a injeção não deve ser aplicada em áreas onde a pele esteja sensível, machucada, avermelhada ou enrijecida. Quando uma dose de 400 mg é necessária (administrada como 2 injeções subcutâneas de 200 mg cada), as injeções devem ser aplicadas em áreas separadas na coxa ou abdômen.

- Injeção

CIMZIA deve ser injetado quando o líquido estiver na temperatura ambiente. Retirar **CIMZIA** do refrigerador. Aguardar 30 minutos até que a seringa atinja a temperatura ambiente. Não aquecer a seringa de qualquer outra forma.

Lavar e enxaguar completamente as mãos.

Verificar se o medicamento na seringa é claro a amarelado e livre de partículas. Uma bolha de ar poderá ser vista, isto é normal. Não é necessário remover bolhas de ar antes da injeção. A injeção de solução com bolhas de ar, por via subcutânea, é inofensiva.

Limpar a área de injeção com os lenços umedecidos em álcool, usando movimentos circulares de dentro para fora.

Remover a capa da agulha puxando o anel de plástico em direção reta. Tenha cuidado para não tocar a agulha e para não encostá-la em qualquer superfície. Não forçar a agulha.

Injetar imediatamente.

Segurar a seringa com a agulha apontando para baixo.

Delicadamente, segurar com firmeza a área limpa da pele com uma das mãos. Com a outra mão, segurar a seringa em um ângulo de 45° sobre a pele. Com um movimento pequeno e rápido, introduzir toda a agulha na pele.

Pressionar o êmbolo para injetar a solução. Quando a seringa esvaziar, retirar cuidadosamente a agulha da pele, no mesmo ângulo em que foi introduzida. Liberar a pele com a primeira mão. Utilizando um pedaço de gaze, pressionar sobre o local de injeção por alguns segundos. Não esfregar o local de injeção.

Para evitar ferimentos com a agulha, pacientes e profissionais da saúde não devem tentar colocar a tampa de volta na agulha da seringa ou reencapar as agulhas de outra forma. Assegurar que o descarte das agulhas e seringas seja realizado em local adequado e de acordo com os requerimentos.

Posologia

- Dose de indução

A dose de indução recomendada de **CIMZIA** para pacientes adultos é de 400 mg (administrada como duas injeções de 200 mg cada por via subcutânea) inicialmente (semana 0) e nas semanas 2 e 4.

- **Dose de manutenção**

- Doença de Crohn

Após a dose de indução, a dose de manutenção recomendada de **CIMZIA** em pacientes adultos com doença de Crohn é de 400 mg a cada quatro semanas.

- Artrite Reumatoide

Após a dose de indução, a dose de manutenção recomendada de **CIMZIA** para pacientes adultos com artrite reumatoide é de 200 mg a cada duas semanas. Alternativamente, pode ser considerada a dose de 400 mg de **CIMZIA** a cada quatro semanas.

- **Medicação concomitante**

CIMZIA pode ser utilizado preferencialmente concomitantemente com fármacos antirreumáticos não biológicos modificadores do curso da doença (DMARDs) ou como monoterapia. Em estudos clínicos de artrite reumatoide, pacientes em tratamento com **CIMZIA** também receberam metotrexato (MTX) concomitante com a dose recomendada de **CIMZIA** de 200 mg a cada duas semanas.

- **População Pediátrica (menores de 18 anos)**

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

- **Idosos**

Não é necessário ajuste de dose. A análise farmacocinética da população não mostrou efeito da idade. Deve-se ter cautela no tratamento de pacientes idosos devido a maior incidência de infecções na população idosa em geral.

- **Insuficiência Renal e Hepática**

CIMZIA não foi estudado nessa população de pacientes. Existem dados insuficientes para fornecer recomendação de dose.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais graves observadas em estudos clínicos de **CIMZIA** para o tratamento de doença de Crohn e artrite reumatoide foram infecções graves, malignidades e insuficiência cardíaca.

Em ensaios controlados, antes da comercialização, de todas as populações de pacientes, agruparam-se as reações adversas mais comuns ($\geq 8\%$), que foram infecções respiratórias superiores (18%), rash cutâneo (9%) e infecções do trato urinário (8%).

Doença de Crohn

Em estudos controlados e não controlados da Doença de Crohn, 1564 indivíduos receberam **CIMZIA** em alguns níveis de dose e outros 1350 indivíduos receberam 400 mg de **CIMZIA**.

Durante os estudos clínicos controlados, a porção de pacientes com eventos adversos sérios foi 10,8% para **CIMZIA** e 8,6% para placebo.

As reações adversas mais comuns (ocorreram em $\geq 5\%$ para pacientes tratados com **CIMZIA** e com alta incidência comparado com placebo) em estudos clínicos controlados com **CIMZIA** foram nasofaringite (11,1% **CIMZIA** e 6,7% placebo), náusea (8% **CIMZIA** e 6,7% placebo), infecção do trato urinário (5,1% **CIMZIA** e 4,4% placebo), dor abdominal (9,3% **CIMZIA** e 8,8% placebo), artralgia (6,7% **CIMZIA** e 3,9% placebo) e cefaléia (14,8% **CIMZIA** e 13,8% placebo).

A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento decorrente de reações adversas nos estudos clínicos controlados foi 11,3% para **CIMZIA** e 12,6% para placebo. Nos estudos clínicos controlados as reações adversas mais comuns, conduzindo a descontinuação de **CIMZIA** (pelo menos 2 pacientes e com maior incidência que o placebo) foram diarreia (0,5% **CIMZIA** e 0,2% placebo), dor abdominal (0,9% **CIMZIA** e 0,4% placebo) e náusea (0,4% **CIMZIA** e 0,2% placebo).

Artrite Reumatoide

CIMZIA foi estudado em 4049 pacientes com artrite reumatoide em estudos abertos e controlados.

Em estudos placebo-controlados, pacientes recebendo **CIMZIA** tiveram aproximadamente 4 vezes maior duração da exposição comparada com o grupo placebo. Essa diferença na exposição está principalmente relacionada a maior probabilidade de descontinuação antecipada dos pacientes no placebo. Adicionalmente, os estudos RA-I e RA-II tiveram descontinuação obrigatória dos pacientes não responsivos na semana 16, a maioria dos quais foi tratada com placebo.

Durante estudos clínicos controlados, a proporção de pacientes com eventos adversos sérios foi 8,8% para **CIMZIA** e 5,4% para placebo.

Os eventos adversos mais comuns relatados nos estudos clínicos controlados pertenciam ao sistema de classe de órgãos de infecções e infestações, relatados em 14,4% dos pacientes de **CIMZIA** e 8,0% dos pacientes com placebo, desordens de modo geral e condições do local de administração, relatados em 8,8% dos pacientes de **CIMZIA** e 7,4% dos pacientes no placebo e alterações da pele e tecido subcutâneo, relatados em 7,0% dos pacientes de **CIMZIA** e 2,4% dos pacientes no placebo.

A proporção de pacientes que descontinuou o tratamento decorrente de reações adversas nos estudos clínicos controlados foi 2,8% para pacientes tratados com **CIMZIA** e 1,0% para pacientes tratados com placebo. As reações adversas mais comuns que levaram a descontinuação de **CIMZIA** foram tuberculose (0,3%), pirexia, urticária e pneumonia (0,2%).

A Tabela 6 lista as reações adversas relatadas em estudos clínicos da doença de Crohn, envolvendo 1564 pacientes recebendo **CIMZIA**, e estudos clínicos de artrite reumatoide envolvendo 4049 pacientes recebendo **CIMZIA** e pós-comercialização.

Dentro do sistema de classe de órgãos, pelo menos a possibilidade de causa de reações adversas relatadas para o certolizumabe pegol foram listadas dentro da frequência (número esperado de pacientes que experimentaram a reação), utilizando as seguintes categorias: muito comum $\geq 1/10$; comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$; incomum $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; rara $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; muito rara $<$

1/10000, não conhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 6: Reações adversas do medicamento nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização

Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
Infecções e infestações	comum	Infecção bacteriana (incluindo tuberculose e abscessos), infecções virais (incluindo herpes, papilomavirus, influenza)
	incomum	Infecções fungicas (incluindo oportunistas), sepse (incluindo falência múltipla dos órgãos)
Neoplasias benignas, maligna e inespecífica (incluindo cistos e pólipos)	incomum	Tumor em órgão sólido, tumor gastrointestinal, tumor benigno e cistos (incluindo papiloma cutâneo)
	rara	Malignidades do sistema linfático e sanguíneo, melanoma, câncer de pele não melanoma, lesões pré-cancerígenas (incluindo leucoplaquia oral, nevo melanocítico)
Desordens no sistema sanguíneo e linfático	comum	Desordens eosinofílicas, leucopenia (incluindo linfopenia e neutropenia)
	incomum	Anemia, trombocitopenia, leucocitose, linfadenopatia, trombocitose
	rara	Pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitose, morfologia anormal das células brancas

Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
Desordens do sistema imune	incomum	Vasculites, lupus eritematoso, hipersensibilidade ao medicamento, psoríase e condições relacionadas, desordens alérgicas, auto-anticorpos positivos
	rara	Edema angioneurótico, sarcoidose, doença do soro, paniculite (incluindo eritema nodoso)
Desordens endócrinas	rara	Desordens de tireoide
Desordens do metabolismo e nutricional	incomum	Desequilíbrio eletrolítico, dislipidemia, desordens do apetite, mudança de peso
	rara	Alterações na glicose do sangue, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, hemossiderose
Desordens Psiquiátricas	incomum	Ansiedade e desordens do humor (incluindo sintomas associados)
	rara	Atentado suicida, delírio, comprometimento mental, agressão
Desordens no sistema nervoso	comum	Dor de cabeça (incluindo enxaqueca), anormalidade sensorial
	incomum	Neuropatia periférica, tonturas, tremor

Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
	rara	Desordens de desmielinização (incluindo neurite do nervo craniano), convulsão, desordens extrapiramidais, neuralgia do trigêmeo, prejuízo da coordenação ou equilíbrio, disфонia, faces congeladas, desordens do sono
Desordens oculares	incomum	Desordens visuais (incluindo diminuição da visão), inflamação de olhos e pálpebras, desordens lacrimais
Desordens do sistema auditivo e labirinto	incomum	Zumbido e vertigem
	rara	Perda da audição
Desordens cardíacas	incomum	Desordem isquêmica da artéria coronariana (incluindo infarto do miocárdio e angina pectoris), arritmias (incluindo fibrilação atrial), palpitação
	rara	Cardiomiopatia (incluindo falência cardíaca), pericardite, bloqueio de condução
Desordens vasculares	incomum	Hemorragia ou sangramento (em qualquer local), hipercoagulação (incluindo embolismo pulmonar, tromboflebite), síncope, hipotensão, hipertensão, edema (incluindo periférico e facial), equimose (incluindo hematoma e petéquias)

Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
	rara	Choque, acidente vascular cerebral, arterioesclerose, fenômeno de Raynaud, livedo reticular, telangiectasia
Desordens respiratórias, torácica e do mediastino	incomum	Efusão pleural (e sintomas relacionados), asma e sintomas relacionados, dispneia, congestão e inflamação do trato respiratório, tosse
	rara	Doença pulmonar intersticial, pneumonite, ulcera nasal
Desordens gastrintestinais	comum	Náusea e vômito
	incomum	Sinais e sintomas da doença de Crohn (incluindo estenose), ulceração e perfuração gastrointestinal, inflamação do trato gastrointestinal (em qualquer porção), dispepsia, estomatite, distensão abdominal, ressecamento oreofaríngeo
	rara	Obstrução intestinal, ascite, odinofagia, fissura anal, hipermotilidade
Desordens hepatobiliares	comum	Hepatite (incluindo aumento das enzimas hepáticas)
	incomum	Hepatopatia (incluindo cirrose), colestasia, aumento da bilirrubina sanguínea
	rara	Colelitíase
Desordens da pele e tecidos	comum	Rash

Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
subcutâneos	incomum	Alopecia, dermatites e eczema, desordens da glândula sudorípara, fotossensibilidade, desordens de unhas e cutículas, acne, ressecamento da pele
	rara	Dermatose neutrofílica febril aguda, esfoliação e descamação da pele, condições bolhosas, úlcera de pele, rosácea, pitíriase rósea, estria, descoloração da pele, desordens na textura capilar
Desordens de músculo esquelético, tecido conjuntivo e ossos	incomum	Artrite, aumento da creatinina fosfoquinase sanguínea, desordens musculares
	rara	Tendinoses
Desordens renal e urinária	incomum	Insuficiência renal, sangue na urina, nefrolitíase, sintomas na bexiga e uretra, uroanálise anormal
	rara	Nefropatia (incluindo nefrite)
Gravidez, puerpério e condições pré-natais	rara	Aborto espontâneo
Desordens do sistema reprodutor e mamário	incomum	Desordens do ciclo menstrual e sangramento uterino (incluindo amenorréia), desordens mamárias
	rara	Azoospermia, balanite, corrimento vaginal e disfunção sexual
Desordens gerais e condições do local de administração	comum	Pirexia, dor (em qualquer local), astenia, prurido (em qualquer local), reação no local de injeção

Órgão do Sistema de Classe	Frequência	Reações adversas a drogas
	incomum	Fistula (em qualquer local), calafrios, sintomas de gripe, percepção de temperatura alterada, suor noturno, rubor
Investigações	incomum	Aumento da fosfatase alcalina no sangue, prolongamento do tempo de coagulação
	rara	Aumento do ácido úrico do sangue
Lesões, envenenamento e procedimentos de complicações	incomum	Lesões de pele, cicatrização deficiente

Infecções

A incidência de infecções em estudos controlados na doença de Crohn foi de 38,6% para pacientes tratados com **CIMZIA** e 30,6% para os pacientes tratados com placebo. As infecções consistiram, primariamente, de infecções do trato respiratório superior (18,9% para **CIMZIA** e 12,4% para placebo). A incidência de infecções graves durante os estudos clínicos controlados foi de 2,6% para os pacientes tratados com **CIMZIA** e 1,3% para os pacientes tratados com placebo. As infecções graves observadas incluíram infecções bacterianas e virais, pneumonia e pielonefrite.

A incidência de novos casos de infecções em estudos clínicos controlados em artrite reumatoide foi de 1,03 por paciente/ano para todos os pacientes tratados com **CIMZIA** e 0,92 por paciente/ano para pacientes tratados com placebo. As infecções consistiram primariamente em infecções do trato respiratório superior, infecções por herpes, infecções do trato urinário e infecções do trato respiratório inferior. Nos estudos clínicos controlados de artrite reumatoide houve mais casos novos de infecções graves nos grupos tratados com **CIMZIA** (0,07 por paciente/ano para todas as doses) comparado com o grupo placebo (0,02 por paciente/ano). As infecções graves mais frequentes incluíram pneumonia e tuberculose. Não há evidência de aumento do risco de infecções com a exposição continuada ao longo do tempo.

Em estudos clínicos completos e em andamento de todas as indicações incluindo 5118 pacientes tratados com **CIMZIA**, a taxa em geral de tuberculose foi de aproximadamente 0,61 por 100 pacientes anuais em todas as indicações. A maioria dos casos ocorreu em países com altas taxas endêmicas de tuberculose. Relatórios incluem casos de tuberculose pulmonar e disseminada. Casos de infecções oportunistas foram também relatados nesses estudos clínicos. Alguns casos de tuberculose e infecções oportunistas foram fatais.

Malignidades e desordens linfoproliferativas

Em porções controladas de estudos clínicos de alguns antagonistas TNF, mais casos de malignidades foram observados entre pacientes que receberam antagonistas TNF comparados com os pacientes controles. Durante porções fechadas e abertas dos estudos clínicos de **CIMZIA** para Doença de Crohn e outras de doenças, malignidades (excluindo câncer de pele não melanoma) foram observadas na taxa (95% do intervalo de confiança) de 0,5 (0,4; 0,7) por 100 pacientes anuais entre 4650 pacientes tratados com **CIMZIA** versus uma taxa de 0,6 (0,1; 1,7) por 100 pacientes anuais entre 1319 pacientes tratados com placebo. O tamanho do grupo controle e o limite de duração das porções controladas dos estudos opõem-se a capacidade de tirar conclusões definitivas.

Em porções controladas dos estudos clínicos de todos os antagonistas TNF, mais casos de linfoma tem sido observados entre os pacientes recebendo antagonistas TNF comparados com os pacientes controles. Em estudos controlados de **CIMZIA** para a doença de Crohn e outro de investigação de uso, houve um caso de linfoma entre os 2,657 pacientes tratados com **CIMZIA** e um caso de linfoma entre os 1,319 pacientes tratados com placebo.

Nos estudos clínicos de **CIMZIA** para artrite reumatoide (placebo-controlados e abertos), um total de cinco casos de linfoma foram observados entre os 4049 pacientes.. Pacientes com artrite reumatoide, particularmente aqueles com doença altamente ativa, apresentam maior risco para o desenvolvimento de linfoma.

As taxas em estudos clínicos para **CIMZIA** não podem ser comparadas com as taxas de ensaios clínicos de outros antagonistas TNF e não podem prever as taxas observadas quando **CIMZIA** é utilizado em uma ampla população de pacientes. Pacientes com doença de Crohn que requerem uma

exposição crônica a terapias imunossupressoras podem estar em maior risco do que a população em geral para o desenvolvimento de linfoma, mesmo na ausência de tratamento com antagonistas TNF.

Insuficiência cardíaca

Nos estudos clínicos abertos e placebo-controlados para artrite reumatoide, casos novos ou o agravamento da insuficiência cardíaca foram relatados por pacientes tratados com o **CIMZIA**. A maioria destes casos foi de leve a moderado e ocorreu durante o primeiro ano de exposição.

Imunogenicidade

- Doença de Crohn

A porcentagem total dos pacientes anticorpo positivo foi de 8% para os pacientes continuamente expostos ao **CIMZIA**, sendo que aproximadamente 6% foram neutralizados in vitro. Nenhuma correlação aparente de desenvolvimento de anticorpo e eficácia foi observada quando **CIMZIA** foi administrado de acordo com o regime de dose recomendado. Pacientes tratados concomitantemente com imunossupressores possuíram uma taxa mais baixa de desenvolvimento de anticorpos do que pacientes que não receberam imunossupressores no início do estudo (3% e 11%, respectivamente).

- Artrite Reumatoide

A porcentagem total de pacientes com anticorpos para **CIMZIA**, detectáveis em pelo menos uma ocasião foi de 9,6% nos ensaios placebo-controlados na artrite reumatoide (fase III RA). Aproximadamente, um terço dos pacientes anticorpo positivo possuíam anticorpos com atividades neutralizantes in vitro. Pacientes tratados concomitantemente com imunossupressores (MTX) tinham uma taxa mais baixa de desenvolvimento de anticorpo do que os pacientes que não receberam imunossupressores no início do estudo. A formação de anticorpos foi associada com uma concentração plasmática do medicamento diminuída e em alguns pacientes, eficácia reduzida.

Os dados refletem o percentual de pacientes cujos resultados dos testes foram considerados positivos para anticorpos para o certolizumabe pegol em um ensaio ELISA e são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade desse ensaio. A incidência de positividade observada do anticorpo

(incluindo anticorpos neutralizadores) nos ensaios é altamente dependente de vários fatores, incluindo a sensibilidade e especificidade do ensaio, a metodologia do ensaio, manipulação das amostras, tempo de coleta da amostra, medicações concomitantes e doenças ocultas. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos para o certolizumabe pegol com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser errônea.

Auto-anticorpos

Nos estudos clínicos da doença de Crohn, 4% dos pacientes tratados com **CIMZIA** e 2% dos pacientes tratados com placebo que tiveram títulos basais de ANA negativos desenvolveram títulos positivos durante o estudo.

Nos ensaios clínicos dos antagonistas TNF, incluindo **CIMZIA**, em pacientes com artrite reumatoide, alguns pacientes desenvolveram ANA. No acompanhamento dos estudos clínicos placebo-controlados e aberto para artrite reumatoide e doença de Crohn, foram relatados casos incomuns de síndrome semelhante ao lúpus. O impacto de um tratamento a longo prazo com **CIMZIA** no desenvolvimento de doenças autoimunes é desconhecido.

Reações de hipersensibilidade

Os seguintes sintomas que podem ser compatíveis com reações de hipersensibilidade foram relatados após a administração de **CIMZIA** a pacientes: angioedema, dermatite alérgica, urticária, dispnéia, rubor, hipotensão, reações no local de injeção, mal-estar, febre, rash, doença do soro e síncope (vasovagal).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A dose máxima tolerada de certolizumabe pegol não foi estabelecida. Doses subcutâneas de até 800 mg e doses intravenosas de 20 mg/kg, foram administradas sem evidências de reações adversas graves. Em casos de superdosagem é recomendado que o paciente seja monitorado cuidadosamente para quaisquer efeitos ou reações adversas e deve-se instituir imediatamente tratamento sintomático apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0239

Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira CRF-SP nº 19.825

Fabricado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG – Eisenbahnstrasse – Langenargen – Alemanha

Embalado por: UCB Pharma S.A – Braine-l' Alleud – Bélgica

Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP

CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 10/12/2014.

CIM014

* Referências utilizadas no item 2 – Resultados de eficácia:

Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99.

Dougados M, Smolen JS. Pharmacological management of early rheumatoid arthritis - Does combination therapy improve outcomes? *J Rheum* 2002;29(supl 66):20-26.

Jacobsson LTH, Turesson C, Nilsson J-A, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:670-675.

Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007;66:2-22.

Feldmann M, Brennan FM, Foxwell BMJ, Mauini RN. The role of TNF alpha and IL-1 in rheumatoid arthritis. *Curr Dir Autoimmun* 2001;3:88-199.

Food and Drug Administration Guidance for Industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-General considerations. US Dept. of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research, Revision 1, Mar 2003.

Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000; 27: 261-63.

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-324.

Van der Heijde D, et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials. *Arthritis Rheum* 2005;51(1):49-60.

Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan;48(1):54- 8.

Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: Have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol* 1999;26:2529-33.

Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(1):14-21.

Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2004; 33:221-27.

Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Long term mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998; 25(6):1072-7.

Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(4):481-94.

Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon W.M, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2287-93.

Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalization in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:308-12.

Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al; for British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8):2368-2376.

Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, et al. Risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor α antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1125-1133.

Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: Analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007;56(9):2886-95.

Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt M, et al. Tumor necrosis factor antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2757- 2764.

Askling J, Forel CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N et al. Risk of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-1426.

Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007;56(5):1433-9.

Askling J, Forel CM, Baecklund E, et al. Hematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: Lymphoma risk and characteristics following TNF-antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414-1420.

GLOBOCAN 2002 [database online]. Lyons, France: International Agency for Research on Cancer; 2005.

Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) [database online]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2007. Globocan database.

Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune disease related to new biological agents. *Curr Opin Rheum* 2006;18:96-100.

Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-77.

Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 627-633.

Brennan A, Bansback N, Nixon R, Madan J, Harrison M, Watson K, Symmons D. Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society of Rheumatology Biologics Registry. *Rheumatology* 2007;46:1345-54.

Spalding JR, Hay J. Cost effectiveness of Tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2006;24(12):1221-32.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
3/4/2013	0250576132	10463-PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/5/2012	0395626121	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	11/1/2013 (Anexo I – RDC 60)	Sem alterações Bula anteriormente notificada foi incluída eletronicamente.	VP e VPS	Solução injetável 200 mg/ mL
12/6/2013	0466459131	10456 -PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/6/2013	0466459131	10456 -PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/6/2013	- RESULTADOS DE EFICÁCIA - ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	Solução injetável 200 mg/ mL
10/12/2014	---	10456 -PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/12/2014	---	10456 -PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/12/2014	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Solução injetável 200 mg/ mL