

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 200 mg de certolizumab pegol em 1 ml.

Certolizumab pegol é um fragmento Fab' de um anticorpo recombinante humanizado contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) expresso na *Escherichia coli* e conjugado com polietilenoglicol (PEG).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).

Solução límpida a opalescente, incolor a amarela. O pH da solução é aproximadamente 4,7.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

Cimzia, em associação com metotrexato (MTX), é indicado para:

- o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa, moderada a grave, em doentes adultos, quando a resposta a fármacos modificadores da evolução da doença reumatismal (DMARD), incluindo o MTX, foi inadequada. Cimzia pode ser utilizado em monoterapia no caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento continuado com MTX é inadequado
- o tratamento da AR grave, ativa e progressiva em adultos que não tenham sido tratados previamente com MTX ou outros DMARD.

Foi demonstrado que Cimzia reduz a taxa de progressão das lesões nas articulações, medida através de radiografia e leva também a uma melhoria da função física, quando administrado em associação com MTX.

Espondiloartrite axial

Cimzia é indicado no tratamento de doentes adultos com espondiloartrite axial ativa grave compreendendo:

Espondilite anquilosante (AS) (também conhecida como espondiloartrite axial radiográfica)
Adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tenham tido uma resposta inadequada ou são intolerantes aos fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE).

Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de AS (também conhecida como espondiloartrite axial não-radiográfica)

Adultos com espondiloartrite axial ativa grave sem evidência radiográfica de AS mas com sinais objetivos de inflamação através de proteína C-reativa (PCR) aumentada e/ou imagiologia de ressonância magnética (RM), que tenham tido uma resposta inadequada ou sejam intolerantes aos AINE.

Artrite psoriática

Cimzia, em combinação com MTX, é indicado no tratamento da artrite psoriática ativa em adultos quando a resposta a terapêutica prévia com DMARD foi inadequada.

Cimzia pode ser utilizado em monoterapia no caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato é inadequado.

Psoríase em placas

Cimzia é indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que são elegíveis para terapêutica sistémica.

Para informação detalhada, consultar a secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e seguido por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento das patologias para as quais Cimzia tem indicação. Os doentes devem receber o cartão de lembrete especial.

Posologia

Artrite reumatoide, artrite psoriática, espondiloartrite axial, psoríase em placas

Dose de carga

A dose inicial recomendada de Cimzia para doentes adultos é 400 mg (administrado com 2 injeções subcutâneas de 200 mg cada) nas semanas 0, 2 e 4. Na artrite reumatoide e artrite psoriática, o MTX deve ser administrado continuamente durante o tratamento com Cimzia quando seja apropriado.

Dose de manutenção

Artrite reumatoide

Após a dose inicial, a dose de manutenção recomendada de Cimzia para doentes adultos com artrite reumatoide é 200 mg cada 2 semanas. Quando a resposta clínica é confirmada, pode ser considerada uma dose de manutenção alternativa de 400 mg cada 4 semanas. O MTX deve ser administrado continuamente durante o tratamento com Cimzia quando seja apropriado.

Espondiloartrite axial

Após a dose inicial, a dose de manutenção recomendada de Cimzia para doentes adultos com espondiloartrite axial é 200 mg cada 2 semanas ou 400 mg cada 4 semanas. Após pelo menos 1 ano de tratamento com Cimzia, nos doentes em remissão sustentada, pode ser considerada uma dose reduzida de manutenção de 200 mg a cada 4 semanas (ver secção 5.1).

Artrite psoriática

Após a dose inicial, a dose de manutenção recomendada de Cimzia para doentes adultos com artrite psoriática é 200 mg cada 2 semanas. Quando a resposta clínica é confirmada, pode ser considerada uma dose de manutenção alternativa de 400 mg cada 4 semanas. O MTX deve ser administrado continuamente durante o tratamento com Cimzia quando seja apropriado.

Para as indicações supracitadas, os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente obtida em 12 semanas de tratamento. A terapêutica contínua deve ser reconsiderada cuidadosamente em doentes que não demonstram qualquer benefício terapêutico durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

Psoríase em placas

Após a dose inicial, a dose de manutenção de Cimzia para doentes adultos com psoríase em placas é de 200 mg a cada 2 semanas. Pode ser considerada uma dose de 400 mg a cada duas semanas em doentes com resposta insuficiente (ver secção 5.1).

Os dados disponíveis em adultos com psoriase em placas sugerem que uma resposta clínica é geralmente alcançada dentro de 16 semanas de tratamento. A continuação da terapêutica deve ser cuidadosamente reconsiderada em doentes que não tenham demonstrado evidência de benefício terapêutico nas primeiras 16 semanas de tratamento. Alguns doentes com uma resposta parcial inicial podem melhorar posteriormente com a continuação do tratamento além das 16 semanas.

Dose em falta

Os doentes que falhem uma dose devem ser avisados para efetuarem a injeção da próxima dose assim que se lembrem e posteriormente procederem à injeção das doses seguintes como indicado.

Populações especiais

População pediátrica (< 18 anos de idade)

A eficácia e segurança de Cimzia em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Doentes idosos (≥ 65 anos de idade)

Não é necessário ajuste de dose. As análises farmacocinéticas populacionais não revelaram efeito da idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal e hepático

A administração de Cimzia não foi estudada nestas populações de doentes. Não podem ser feitas recomendações de doses (ver secção 5.2).

Modo de administração

O conteúdo total (1 ml) da seringa pré-cheia deve ser administrado como injeção subcutânea única. Os locais apropriados para a injeção incluem a coxa e o abdómen.

Os doentes podem autoadministrar o medicamento utilizando a seringa pré-cheia caso o médico determine que tal é apropriado, após treino adequado da técnica de injeção e com seguimento médico, se necessário. A seringa pré-cheia com proteção de agulha apenas deve ser utilizada por um profissional de saúde. O médico deve discutir com o doente qual opção de apresentação injetável é a mais apropriada.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A tuberculose ativa ou outras infecções graves tais como sepsia ou infecções oportunistas (ver secção 4.4).

Insuficiência cardíaca moderada a grave (classes III/IV NYHA) (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Infeções

Antes, durante e depois do tratamento com Cimzia, os doentes devem ser monitorizados com atenção para se detetarem sinais ou sintomas de infecções incluindo tuberculose. Tendo em conta que a eliminação de certolizumab pegol pode demorar até 5 meses, a monitorização deve ser feita de modo contínuo durante este período (ver secção 4.3).

O tratamento com Cimzia não deve ser iniciado em doentes com uma infecção ativa clinicamente importante, incluindo infecções crónicas ou localizadas, até que a infecção esteja controlada (ver secção 4.3).

Os doentes que desenvolvam uma nova infecção durante o tratamento com Cimzia devem ser monitorizados com atenção. Caso o doente desenvolva uma nova infecção grave a administração de Cimzia pode ter de ser descontinuada até que a infecção esteja controlada. Os médicos devem ponderar com precaução o uso de Cimzia em doentes com história de infecção recorrente ou oportunista ou com condições subjacentes que podem predispor os doentes para infecções, incluindo o uso concomitante de medicamentos imunossupressores.

Os doentes com artrite reumatoide podem não manifestar os sinais típicos de infecção, incluindo febre, devido à sua doença e uso concomitante de medicamentos. Assim, a deteção precoce de qualquer infecção, em particular de formas de apresentação atípicas de infecções graves, é imperativa para minimizar atrasos no diagnóstico e no início do tratamento.

Em doentes tratados com Cimzia já foram descritos casos de infecções graves, tais como sepsia e tuberculose (incluindo doença miliar, disseminada e extrapulmonar), e infecções oportunistas (por exemplo, histoplasmose, nocardiose e candidíases). Algumas destas situações foram fatais.

Tuberculose

Antes do início do tratamento com Cimzia, todos os doentes devem ser avaliados relativamente ao estado ativo ou inativo (latente) da infecção tuberculosa. Esta avaliação deve incluir uma história clínica detalhada para doentes com história pessoal de tuberculose, com uma possível exposição prévia a doentes com tuberculose ativa e doentes com uma prévia e/ou atual terapêutica com imunossupressores. Todos os doentes devem ser submetidos a testes de rastreio, tais como o teste da tuberculina e radiografia do tórax (podem ser aplicadas recomendações locais). É recomendado que a realização destes testes seja registada no cartão de lembrete do doente. Os prescritores devem recordar-se do risco de um resultado falso negativo no teste da tuberculina, especialmente em indivíduos gravemente doentes ou imunocomprometidos.

Se a tuberculose na forma ativa for diagnosticada antes ou durante o tratamento, a terapêutica com Cimzia não deve ser iniciada ou tem de ser descontinuada (ver secção 4.3).

Se se suspeitar de tuberculose na forma inativa (“latente”), deve consultar-se um médico com experiência no tratamento da tuberculose. Em todas as situações abaixo descritas, a relação risco/benefício da terapêutica com Cimzia deve ser considerada cuidadosamente.

Se for diagnosticada tuberculose latente, deve ser iniciada uma terapêutica antituberculosa adequada antes de se iniciar o tratamento com Cimzia e em concordância com as recomendações locais. O uso de terapêutica antituberculosa deve ser também considerado, antes de se iniciar o tratamento com Cimzia, em doentes com história de tuberculose latente ou ativa, nos quais não exista uma confirmação de um tratamento adequado, e em doentes com fatores de risco significativos para a tuberculose, independentemente de apresentarem um resultado negativo para a tuberculose latente. Deve ser considerada a realização de testes biológicos para rastreio da tuberculose, antes de se iniciar o tratamento com Cimzia, caso exista a possibilidade de infecção por tuberculose latente, apesar da vacinação BCG.

Apesar do tratamento profilático prévio ou concomitante para a tuberculose, ocorreram casos de tuberculose ativa em doentes tratados com antagonistas do TNF incluindo o Cimzia. Alguns doentes que foram tratados com sucesso para a tuberculose ativa desenvolveram novamente tuberculose enquanto estavam a ser tratados com Cimzia.

Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se ocorrerem sinais ou sintomas (por exemplo, tosse persistente, caquexia/perda de peso, febre baixa, apatia) sugestivos de uma infecção tuberculosa durante ou após a terapêutica com Cimzia.

Reativação do vírus da Hepatite B (VHB)

Ocorreu reativação do VHB em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo certolizumab pegol, e que eram portadores crónicos deste vírus (por ex., positivos para os抗igénios de superfície). Alguns destes casos tiveram um resultado fatal.

Os doentes devem ser testados para o VHB antes de iniciar o tratamento com Cimzia. Recomenda-se que os doentes com resultados positivos para a infecção por VHB consultem um médico com experiência no tratamento da hepatite B.

Os portadores do VHB que necessitem de tratamento com Cimzia devem ser monitorizados de perto relativamente a sinais clínicos e sintomas de infecção pelo VHB ativa, durante a terapêutica e durante vários meses após o final do tratamento. Não estão disponíveis dados adequados relativamente ao tratamento de doentes, portadores do VHB, com terapêutica antivírica associada a antagonistas do TNF para prevenir a reativação do VHB. Nos doentes em que ocorrer reativação do VHB, o tratamento com Cimzia deve ser interrompido e deve iniciar-se terapêutica antivírica efetiva com tratamento de suporte adequado.

Doenças malignas e linfoproliferativas

O papel potencial da terapêutica com antagonistas do TNF no desenvolvimento de doenças malignas não é conhecido. Deve ter-se precaução quando for considerada uma terapêutica com um antagonista do TNF em doentes com história de doença maligna ou quando for considerado tratamento contínuo em doentes que desenvolveram doença maligna.

Com base no conhecimento atual, não pode ser excluído o possível risco de desenvolvimento de linfomas, leucemia ou outras doenças malignas em doentes tratados com antagonistas do TNF.

Em ensaios clínicos com Cimzia e outros antagonistas do TNF, foram descritos mais casos de linfoma e outras doenças malignas em doentes a receberem antagonistas do TNF que nos doentes do grupo controlo a receber placebo (ver secção 4.8). Na experiência pós-comercialização têm sido notificados casos de leucemia em doentes tratados com antagonistas do TNF. Existe um risco acrescido de linfoma e leucemia em doentes com artrite reumatoide com doença inflamatória prolongada e altamente ativa, o que complica a estimativa do risco.

Não foram realizados ensaios que incluíssem doentes com história de doença maligna ou que continuassem o tratamento em doentes que desenvolveram doenças malignas enquanto recebiam Cimzia.

Cancro da pele

Foram relatados casos de melanoma e de carcinoma de células Merkel em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo o certolizumab pegol (ver secção 4.8). Recomenda-se que sejam efetuados exames de pele periódicos, particularmente em doentes com fatores de risco para o cancro da pele.

Doenças malignas pediátricas

Durante a experiência pós-comercialização, têm sido reportadas doenças malignas, por vezes fatais, em crianças, adolescentes e jovens adultos (com idade até aos 22 anos) tratados com antagonistas do TNF (início da terapêutica ≤ 18 anos de idade). Aproximadamente metade dos casos eram linfomas. Os outros casos representavam uma variedade de outras doenças malignas diferentes e incluíam doenças malignas raras geralmente associadas à imunossupressão. O risco de desenvolvimento de doenças malignas em crianças e adolescentes tratados com antagonistas do TNF não pode ser excluído.

Foram notificados casos pós-comercialização de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) em doentes tratados com antagonistas do TNF. Este tipo raro de linfoma de células T tem uma progressão muito agressiva e geralmente é fatal. A maioria dos casos notificados com antagonistas do TNF ocorreu em adolescentes e jovens adultos do sexo masculino com doença de Crohn ou colite ulcerosa. Quase todos estes doentes tinham recebido tratamento com imunossupressores, azatioprina e/ou

6-mercaptopurina concomitantemente com um antagonista do TNF durante ou antes do diagnóstico. O risco para o desenvolvimento de linfoma hepatoesplénico de células T nos doentes tratados com Cimzia não pode ser excluído.

Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)

Num ensaio clínico exploratório que avaliou o uso de outro antagonista do TNF, infliximab, em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, foram descritas mais doenças malignas nos doentes tratados com infliximab em comparação com os doentes do grupo de controlo, principalmente no pulmão ou cabeça e pescoço. Todos os doentes tinham história de tabagismo intenso. Deste modo, deve ter-se precaução quando se usar qualquer antagonista do TNF em doentes com DPOC, assim como em doentes com risco acrescido para doenças malignas devido à história de consumo intenso de tabaco.

Insuficiência cardíaca congestiva

Cimzia é contraindicado em doentes com insuficiência cardíaca moderada a grave (ver secção 4.3). Num ensaio clínico com outro antagonista do TNF, foi observado um agravamento da insuficiência cardíaca congestiva e um incremento da mortalidade devido a insuficiência cardíaca congestiva. Casos de insuficiência cardíaca congestiva foram igualmente descritos em doentes com artrite reumatoide tratados com Cimzia. Cimzia deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). O tratamento com Cimzia deve ser descontinuado em doentes que desenvolvam novos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva ou tenham agravamento dos já existentes.

Reações hematológicas

Casos de pancitopenia, incluindo anemia aplásica, são raros com os antagonistas do TNF. Foram descritas reações adversas do sistema hematológico com Cimzia, incluindo citopenias clinicamente significativas (por exemplo, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) (ver secção 4.8). Todos os doentes devem ser aconselhados a procurar ajuda médica imediata se desenvolverem sinais ou sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou infecção (por exemplo, febre persistente, contusões, hemorragias, palidez) durante o tratamento com Cimzia. A descontinuação da terapêutica com Cimzia deve ser considerada em doentes com anomalias hematológicas significativas confirmadas.

Eventos neurológicos

A utilização de antagonistas do TNF tem sido associada a casos raros de novas ocorrências ou exacerbação de sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica de doenças desmielinizantes, incluindo esclerose múltipla. Nos doentes com existência prévia ou início recente de doenças desmielinizantes, os benefícios e riscos do tratamento com antagonistas do TNF devem ser cuidadosamente ponderados antes de se iniciar a terapêutica com Cimzia. Foram descritos casos raros de lesões neurológicas, incluindo convulsões, nevrite e neuropatia periférica, em doentes tratados com Cimzia.

Hipersensibilidade

Raramente, foram descritas reações de hipersensibilidade graves após a administração de Cimzia. Algumas destas reações ocorreram após a primeira administração de Cimzia. Se ocorrerem reações graves, a administração de Cimzia deve ser descontinuada imediatamente e instituída uma terapêutica adequada.

Existem dados limitados relativamente à utilização de Cimzia em doentes nos quais se registou uma reação grave de hipersensibilidade a outro antagonista do TNF; é necessária precaução nestes doentes.

Sensibilidade ao látex

A proteção da agulha no interior da tampa removível da seringa pré-cheia de Cimzia contém um derivado do látex de borracha natural (ver secção 6.5). O contacto com o látex de borracha natural pode causar reações alérgicas graves em indivíduos sensíveis ao látex. Até à data, não foi detetada nenhuma proteína de látex antigénica na tampa removível da agulha da seringa pré-cheia de Cimzia. Apesar disso, não é possível excluir completamente um risco potencial de reações de hipersensibilidade em indivíduos sensíveis ao látex.

Imunossupressão

Tendo em conta que o fator de necrose tumoral (TNF) medeia a inflamação e modula as respostas imunológicas celulares, existe a possibilidade de os antagonistas do TNF, incluindo Cimzia, causarem imunossupressão, afetando as defesas do hospedeiro contra as infecções e doenças malignas.

Autoimunidade

O tratamento com Cimzia pode resultar na formação de anticorpos antinucleares (ANA) e, pouco frequentemente, no desenvolvimento de uma síndrome do tipo Lupus (ver secção 4.8). O impacto do tratamento prolongado com Cimzia no desenvolvimento de doenças autoimunes é desconhecido. Se um doente apresentar sintomas sugestivos de uma síndrome do tipo Lupus a seguir ao tratamento com Cimzia, o tratamento deve ser descontinuado. Cimzia não foi estudado especificamente em populações com lúpus (ver secção 4.8).

Vacinações

Os doentes tratados com Cimzia podem receber vacinas, exceto vacinas vivas. Não estão disponíveis dados relativos a resposta a vacinações vivas ou transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em doentes tratados com Cimzia. As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com Cimzia.

Num ensaio clínico controlado com placebo em doentes com artrite reumatoide, foi observada uma resposta de anticorpos semelhante entre os grupos tratados com Cimzia e com placebo quando a vacina antipneumocócica poliosídica e vacina contra a gripe foram administradas concomitantemente com Cimzia. Os doentes que receberam Cimzia e metotrexato concomitantemente tiveram uma resposta humoral inferior quando comparados com doentes que apenas receberam Cimzia. O significado clínico destes resultados é desconhecido.

Utilização concomitante com outros produtos biológicos

Foram descritas infecções graves e neutropenia em ensaios clínicos com a utilização concomitante de anacinra (um antagonista da interleucina-1) ou abatacept (um modulador do CD28) e outro antagonista do TNF, o etanercept, sem benefício adicional comparando com a terapêutica com antagonista do TNF isolado. Tendo em conta a natureza dos acontecimentos adversos observados com a associação de outro antagonista do TNF quer com abatacept quer com anacinra, toxicidades semelhantes poderão também resultar da associação de anacinra ou abatacept com outros antagonistas do TNF. Assim sendo, não é recomendado o uso de certolizumab pegol em associação com anacinra ou abatacept (ver secção 4.5).

Cirurgia

Existe uma experiência limitada sobre a segurança de procedimentos cirúrgicos em doentes tratados com Cimzia. A semivida de 14 dias do certolizumab pegol deve ser tida em consideração em caso de ter sido planeado um procedimento cirúrgico. Um doente que necessite de cirurgia durante o tratamento com Cimzia deve ser monitorizado com atenção para infecções e devem ser tomadas medidas apropriadas.

Medição do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)

Têm sido detetadas interferências com determinados ensaios de coagulação em doentes tratados com Cimzia. Cimzia pode causar resultados erroneamente elevados na medição do TTPa em doentes sem alterações da coagulação. Este efeito foi observado com os testes TTP-Anticoagulante Lúpico (*PPT-LA*) e com os testes automatizados de Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada Alvo Padrão (*STA-TTPa*) ambos da *Diagnostica Stago* e com os testes de sílica *HemosIL APTT-SP* líquido e *HemosIL* liofilizado da *Instrumentation Laboratories*. Outros ensaios TTPa podem ser afetados igualmente. Não existe evidência de que a terapêutica com Cimzia tenha um efeito na coagulação *in vivo*. Deve ser dada uma atenção especial à interpretação de resultados anormais da coagulação depois dos doentes serem tratados com Cimzia. Não foram observadas interferências no tempo de trombina (TT) nem no tempo de protrombina (TP).

Doentes idosos

Em ensaios clínicos, houve aparentemente uma maior incidência de infecções entre indivíduos com idade ≥ 65 anos, comparando com indivíduos mais jovens, embora a experiência seja limitada. O tratamento com Cimzia deve ser feito com precaução quando feito em doentes idosos e deve ser dada uma atenção particular à ocorrência de infecções.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O tratamento concomitante com metotrexato, corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e analgésicos não demonstrou efeitos sobre a farmacocinética do certolizumab pegol com base numa a análise farmacocinética populacional.

Não é recomendada a associação de certolizumab pegol e anacinra ou abatacept (ver secção 4.4).

A administração concomitante de Cimzia com metotrexato não teve um efeito significativo na farmacocinética do metotrexato. Numa comparação entre estudos, a farmacocinética do certolizumab pegol revelou-se similar à observada previamente em indivíduos saudáveis.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

O uso de contraceção adequada em mulheres com potencial para engravidar deve ser considerado. Para mulheres que estejam a planejar engravidar, deve ser avaliada a necessidade clínica do tratamento em curso com Cimzia. Se for tomada a decisão de eliminar Cimzia do organismo antes da conceção, a contraceção deve ser mantida durante 5 meses após a última dose de Cimzia (ver secção 5.2).

Gravidez

Dados em humanos

Uma quantidade elevada de dados (mais de 1500 mulheres grávidas expostas a Cimzia durante o primeiro trimestre) de gravidezes prospectivas notificadas com resultados de gravidez conhecidos, indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal. A recolha de dados contínua está em curso com notificação de casos de farmacovigilância e registo de gravidez.

Num registo de gravidez (o estudo OTIS), a proporção de defeitos congénitos major em bebés recém-nascidos foi 15/132 (11,4%) em mulheres tratadas com Cimzia pelos menos durante o primeiro trimestre e 8/126 (6,3%) em mulheres com as mesmas indicações de doença, mas não tratadas com Cimzia (risco relativo 1,85; IC de 95%; 0,74 a 4,60). Foi observada uma associação semelhante quando mulheres tratadas com Cimzia foram comparadas com mulheres sem doença consistente com as indicações aprovadas de Cimzia (proporção 10/126 [7,9%] e risco relativo 1,65; IC de 95%; 0,75 a 3,64). Não foi identificado qualquer padrão de defeitos major ou menores.

Não houve diferenças significativas entre o grupo tratado com Cimzia e ambos os grupos de comparação para aborto espontâneo, infecções oportunistas ou graves, hospitalização, reações adversas à vacina, em crianças que foram seguidas até aos 5 anos de idade. Não foram notificados nados-mortos ou abortos no braço Cimzia, enquanto foram notificados 2 nados-mortos e 3 abortos no braço de doença sem exposição. A interpretação dos dados pode ser afetada devido a limitações do método de estudo, incluindo um tamanho de amostra reduzido e um desenho não aleatorizado.

Num estudo clínico de 21 mulheres a receber Cimzia durante a gravidez, as concentrações plasmáticas de certolizumab pegol estavam dentro do intervalo de concentrações observadas em doentes adultas não grávidas (ver secção 5.2).

Num estudo clínico, 16 mulheres foram tratadas com certolizumab pegol (200 mg a cada duas semanas, ou 400 mg a cada 4 semanas) durante a gravidez. As concentrações plasmáticas de certolizumab pegol medidas em 14 bebés no momento do nascimento foram inferiores ao limite de quantificação em 13 amostras; uma foi de 0,042 µg/ml com um razão de plasma bebé/mãe no parto de 0,09%. Na Semana 4 e na Semana 8, todas as concentrações nos bebés eram inferiores ao limite de quantificação. O significado clínico de níveis inferiores de certolizumab pegol em bebés é

desconhecido. Recomenda-se esperar um mínimo de 5 meses, após a última administração de Cimzia na mãe, durante a gravidez, antes de administrar vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas (por ex., a vacina BCG), a menos que o benefício da vacinação exceda claramente o risco teórico da administração de vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas nos bebés.

Dados em animais

Estudos em animais utilizando anticorpos de roedor anti-TNF α de rato não revelaram evidência de redução da fertilidade ou de danos para o feto. Contudo, estes são insuficientes para a toxicidade reprodutiva humana (ver secção 5.3). Devido à sua inibição do TNF α , o Cimzia, se administrado durante a gravidez, poderá afetar a resposta imunitária normal em recém-nascidos.

Estudos não clínicos sugerem a passagem de níveis reduzidos ou negligenciáveis de um fragmento Fab' (sem região Fc) homólogo ao certolizumab pegol através da placenta (ver secção 5.3).

Cimzia apenas deverá ser usado durante a gravidez, se necessário do ponto de vista clínico. Não é necessário ajuste posológico.

Amamentação

Cimzia pode ser utilizado durante a amamentação.

Num estudo clínico com 17 mulheres lactantes tratadas com Cimzia, foi observada uma passagem de certolizumab pegol do plasma para o leite materno reduzida. A percentagem da dose de certolizumab pegol materno que passa para um bebé num período de 24 horas, foi estimada entre 0,04% e 0,30%. Adicionalmente, uma vez que o certolizumab pegol é uma proteína que é degradada no trato gastrointestinal após administração oral, espera-se que a biodisponibilidade absoluta seja muito reduzida num bebé em amamentação.

Fertilidade

Foram observados efeitos na mobilidade dos espermatozoides e uma tendência para redução da contagem de espermatozoides, em roedores machos, sem efeito aparente na fertilidade (ver secção 5.3).

Num estudo clínico destinado a avaliar o efeito do certolizumab pegol sobre os parâmetros de qualidade do esperma, 20 indivíduos masculinos saudáveis foram aleatorizados para receber uma única administração de 400 mg de certolizumab pegol ou placebo. Não foram observados efeitos do certolizumab pegol sobre os parâmetros de qualidade do esperma quando comparados com placebo durante as 14 semanas de seguimento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Cimzia pode ter uma influência ligeira sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer tonturas (incluindo vertigens, perturbações visuais e fadiga) a seguir à administração de Cimzia (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Artrite reumatoide

Cimzia foi estudado em 4.049 doentes com artrite reumatoide em ensaios controlados e abertos com duração até 92 meses.

Nos estudos controlados com placebo, os doentes que receberam Cimzia tiveram uma exposição aproximadamente 4 vezes superior à do grupo placebo. Esta diferença de exposição deve-se principalmente ao facto de, nos doentes a receber placebo, existir maior probabilidade de abandono precoce da terapêutica. Para além disso, os estudos RA-I e RA-II previam uma descontinuação obrigatória dos doentes que ainda não tivessem respondido à terapêutica na Semana 16, a maioria dos quais estava a receber placebo.

A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a acontecimentos adversos durante os ensaios controlados foi de 4,4% para os doentes tratados com Cimzia e 2,7% para os doentes tratados com placebo.

As reações adversas mais frequentes pertenciam às classes de sistemas de órgãos “Infeções e Infestações”, notificadas em 14,4% dos doentes tratados com Cimzia e 8,0% dos doentes com placebo, “Perturbações gerais e alterações no local de administração”, notificadas em 8,8% dos doentes tratados com Cimzia e 7,4% dos doentes com placebo, e “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”, notificadas em 7,0% dos doentes tratados com Cimzia e 2,4% dos doentes com placebo.

Espondiloartrite axial

Cimzia foi inicialmente estudado em 325 doentes com espondiloartrite axial ativa (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) no estudo clínico AS001 com duração até 4 anos, o qual inclui uma fase controlada com placebo de 24 semanas, seguida de um período com dupla ocultação de 24 semanas e um período de tratamento de 156 semanas sem ocultação. Cimzia foi subsequentemente estudado em 317 doentes com espondiloartrite axial não-radiográfica num estudo controlado com placebo durante 52 semanas (AS0006). Cimzia foi também estudado em doentes com espondiloartrite axial (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) num estudo clínico com duração até 96 semanas, que incluiu um período de *Run-In* em regime aberto com duração de 48 semanas (N=736), seguido de uma fase controlada com placebo durante 48 semanas (N=313) para os doentes em remissão sustentada (C-OPTIMISE). Cimzia também foi estudado num estudo em regime aberto com 96 semanas de duração em 89 doentes com axSpA com antecedentes de recidivas documentadas de uveíte anterior. Nos 4 estudos, o perfil de segurança para estes doentes foi consistente com o perfil de segurança na artrite reumatoide e a experiência prévia com Cimzia.

Artrite psoriática

Cimzia foi estudado em 409 doentes com artrite psoriática no estudo clínico PsA001 com duração até 4 anos, o qual inclui uma fase controlada com placebo de 24 semanas, seguida de um período com dupla ocultação de 24 semanas e um período de tratamento de 168 semanas sem ocultação. O perfil de segurança para os doentes com artrite psoriática tratados com Cimzia foi consistente com o perfil de segurança na artrite reumatoide e a experiência prévia com Cimzia.

Psoríase em placas

Cimzia foi estudado em 1.112 doentes com psoríase em estudos controlados e abertos com duração até 3 anos. Na fase III do programa, os períodos iniciais e de manutenção foram seguidos por um período de tratamento de 96 semanas em regime aberto (ver secção 5.1). O perfil de segurança a longo prazo de Cimzia 400 mg a cada 2 semanas e Cimzia 200 mg a cada 2 semanas foi, de um modo geral, semelhante e consistente com a experiência prévia com Cimzia.

Durante ensaios clínicos controlados até à Semana 16, a proporção de doentes com acontecimentos adversos graves foi de 3,5% para Cimzia e de 3,7% para o placebo.

A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a acontecimentos adversos nos estudos clínicos controlados foi de 1,5% para doentes tratados com Cimzia e 1,4% para doentes tratados com placebo.

As reações adversas mais frequentes notificadas durante a Semana 16 pertenciam às classes de sistemas de órgãos “Infeções e infestações”, notificadas em 6,1% dos doentes tratados com Cimzia e 7% dos doentes tratados com placebo, “Perturbações gerais e alterações no local de administração”, notificadas em 4,1% dos doentes tratados com Cimzia e 2,3% dos doentes tratados com placebo e

“Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”, notificadas em 3,5% dos doentes tratados com Cimzia e 2,8% dos doentes tratados com placebo.

Tabela com lista de reações adversas

As reações adversas baseadas principalmente na experiência em ensaios clínicos controlados com placebo e casos de pós-comercialização, pelo menos, possivelmente relacionadas com Cimzia, estão descritas na Tabela 1 abaixo, de acordo com a frequência e classe de sistemas de órgãos. As categorias de frequência foram definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada categoria de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 Reações adversas em ensaios clínicos e no período de pós-comercialização

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Frequentes	infeções bacterianas (incluindo abcesso), infeções virais (incluindo herpes zoster, papilomavírus e gripe)
	Pouco frequentes	sepsia (incluindo insuficiência multiorgânica, choque séptico), tuberculose (incluindo miliar, disseminada e doença extrapulmonar), infeções fúngicas (incluindo oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistas e pólipos)	Pouco frequentes	neoplasias malignas do sangue e sistema linfático (incluindo linfoma e leucemia) tumores de órgãos sólidos, cancro de pele não-melanoma, lesões pré-cancerosas (incluindo leucoplasia oral, nevo melanocítico), tumores benignos e quistas (incluindo papiloma da pele)
	Raros	tumores gastrointestinais, melanoma
	Desconhecido	Carcinoma de células Merkel*, sarcoma de Kaposi
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	alterações eosinofílicas, leucopenia (incluindo neutropenia, linfopenia)
	Pouco frequentes	anemia, linfadenopatia, trombocitopenia, trombocitose
	Raros	pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitose, morfologia de leucócitos anómala
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	vasculites, lúpus eritematoso, hipersensibilidade ao fármaco (incluindo choque anafilático), perturbações alérgicas, auto-anticorpos positivos
	Raros	edema angioneurótico, sarcoidose, doença do soro, paniculite (incluindo eritema nodoso), agravamento dos sintomas de dermatomiosite**
Doenças endócrinas	Raros	doenças da tiroide
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	desequilíbrio eletrólítico, dislipidemia, alterações do apetite, alterações de peso
	Raros	hemossiderose
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	perturbações da ansiedade e do humor (incluindo sintomas associados)
	Raros	tentativa de suicídio, delírio, debilidade mental
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	cefaleias (incluindo enxaqueca), alterações sensoriais
	Pouco frequentes	neuropatias periféricas, tonturas, tremores
	Raros	convulsões, inflamação do nervo craniano, alteração da coordenação ou equilíbrio

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações adversas
	Desconhecido	esclerose múltipla*, síndrome de Guillain-Barré*
Afeções oculares	Pouco frequentes	alterações visuais (incluindo diminuição da visão), inflamação do olho e das pálpebras, perturbação da secreção lacrimal
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	acufenos, vertigens
Cardiopatias	Pouco frequentes	cardiomopatias, (incluindo insuficiência cardíaca), perturbações isquémicas da artéria coronária, arritmias (incluindo fibrilação auricular), palpitações
	Raros	pericardite, bloqueio auriculoventricular
Vasculopatias	Frequentes	hipertensão
	Pouco frequentes	hemorragia (em qualquer local), hipercoagulação (incluindo tromboflebite, embolia pulmonar), síncope, edema (incluindo periférico, facial), equimoses (incluindo hematomas, petequias)
	Raros	acidente vascular cerebral, arteriosclerose, fenómeno de Raynaud, livedo reticular, telangiectasias
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	asma e sintomas relacionados, derrame pleural e sintomas, congestão do trato respiratório e inflamação, tosse
	Raros	doença pulmonar intersticial, pneumonite
Doenças gastrointestinais	Frequentes	náuseas
	Pouco frequentes	ascite, ulceração e perfuração gastrointestinal, inflamação gastrointestinal (em qualquer local), estomatite, dispepsia, distensão abdominal, secura orofaríngea
	Raros	odinofagia, hipermotilidade
Afeções hepatobiliares	Frequentes	hepatite (incluindo aumento de enzimas hepáticas)
	Pouco frequentes	hepatopatia (incluindo cirrose), colestase, hiperbilirrubinemia
	Raros	colelitíase
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	erupção cutânea
	Pouco frequentes	alopecia, novos casos ou agravamento de psoríase (incluindo psoríase pustulosa palmo-plantar) e situações afins, dermatites e eczemas, anomalias das glândulas sudoríparas, úlcera cutânea, fotossensibilidade, acne, descoloração da pele, xerose cutânea, afeções da unha e do leito ungueal
	Raros	exfoliação e descamação cutâneas, afeções bolhosas, alteração da textura capilar, síndrome de Stevens-Johnson**, eritema multiforme**, reações liquenóides
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	anomalias musculares, creatina fosfoquinase no sangue aumentada
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	compromisso renal, sangue presente na urina, sintomas na bexiga e uretra
	Raros	nefropatia (incluindo nefrite)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	alterações do ciclo menstrual e das hemorragias uterinas (incluindo amenorreia), afeções mamárias
	Raros	disfunção sexual

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	pirexia, dor (qualquer local), astenia, prurido (qualquer local), reações no local da injeção
	Pouco frequentes	arrepios, doença tipo gripe, alteração na percepção da temperatura, suores noturnos, afrontamento
	Raros	fístula (em qualquer local)
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequentes	fosfatase alcalina no sangue aumentada, duração de coagulação prolongada
	Raros	uricemia aumentada
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Pouco frequentes	lesões traumáticas da pele, dificuldade de cicatrização

*Estes acontecimentos foram relacionados com a classe dos antagonistas do TNF, mas a incidência com certolizumab pegol é desconhecida.

**Estes acontecimentos foram relacionados com a classe dos antagonistas do TNF.

As seguintes reações adversas adicionais foram observadas pouco frequentemente com Cimzia quando utilizado em outras indicações: estenoses e obstruções gastrointestinais, deterioração do estado geral de saúde, aborto espontâneo e azoospermia.

Descrição das reações adversas selecionadas

Infeções

A taxa de incidência de novos casos de infeções em ensaios clínicos controlados por placebo em doentes com artrite reumatoide foi 1,03 por doente-ano para todos os doentes tratados com Cimzia e 0,92 por doente-ano para doentes tratados com placebo. As infeções consistiram principalmente em infeções do trato respiratório superior, infeções do trato urinário, infeções do trato respiratório inferior e infeções virais por herpes (ver secções 4.3 e 4.4).

Nos ensaios clínicos controlados por placebo na artrite reumatoide, existiram mais novos casos de infeções graves nos grupos de tratamento com Cimzia (0,07 por doente-ano; todas as doses), comparado com o placebo (0,02 por doente-ano). As infeções graves mais frequentes incluíram pneumonia e infeções por tuberculose. As infeções graves também incluíram infeções invasivas oportunistas (por exemplo, pneumocistose, esofagite fúngica, nocardiose e herpes zóster disseminado). Não existe evidência de aumento do risco de infeções com exposição continuada ao longo do tempo (ver secção 4.4).

A taxa de incidência de novos casos de infeções em ensaios clínicos controlados com placebo em psoriase foi de 1,37 por doente-ano para todos os doentes tratados com Cimzia e 1,59 por doente-ano para doentes tratados com placebo. As infeções consistiram principalmente em infeções do trato respiratório superior e infeções virais (incluindo infeções por herpes). A incidência de infeções graves foi de 0,02 por doente-ano nos doentes tratados com Cimzia. Nenhuma infeção grave foi notificada nos doentes tratados com placebo. Não existe evidência de aumento do risco de infeções com exposição continuada ao longo do tempo.

Doenças malignas e linfoproliferativas

Excluindo cancros da pele não-melanoma, foram observados 121 casos de neoplasias malignas, incluindo 5 casos de linfoma, em ensaios clínicos de Cimzia em doentes com artrite reumatoide nos quais um total de 4.049 doentes foi tratado, o que representa 9.277 doentes-ano. Os casos de linfoma ocorreram com uma taxa de incidência de 0,05 por 100 doentes-ano e os de melanoma com uma taxa de incidência de 0,08 por 100 doentes-ano com Cimzia nos ensaios clínicos em doentes com artrite reumatoide (ver secção 4.4). Foi também observado um caso de linfoma na Fase III do ensaio clínico da artrite psoriática.

Excluindo cancros da pele não-melanoma, foram observados 11 casos de neoplasias malignas, incluindo 1 caso de linfoma, nos ensaios clínicos de Cimzia em psoríase, nos quais um total de 1.112 doentes foi tratado, o que representa 2.300 doentes-ano.

Autoimunidade

Em estudos principais na artrite reumatoide, para os indivíduos negativos para ANA no estado inicial, 16,7% dos doentes tratados com Cimzia desenvolveram títulos de positivos para ANA, comparando com 12,0% dos indivíduos no grupo placebo. Para indivíduos negativos para o anticorpo anti-dsDNA no estado inicial, 2,2% dos indivíduos tratados com Cimzia desenvolveram títulos positivos para o anti-dsDNA, comparando com 1,0% dos indivíduos no grupo placebo. Casos de síndrome do tipo Lupus foram descritos com pouca frequência tanto em ensaios clínicos controlados com placebo como em ensaios abertos de acompanhamento para a artrite reumatoide. Raramente ocorreram registos de outras situações de mediação imunológica; a relação causal com Cimzia não é conhecida. É desconhecido o impacto do tratamento a longo prazo com Cimzia no desenvolvimento de doenças autoimunes.

Reações no local da injeção

Em ensaios clínicos controlados com placebo em indivíduos com artrite reumatoide, 5,8% dos doentes tratados com Cimzia desenvolveram reações no local da injeção, tais como eritema, prurido, hematoma, dor, tumefação ou contusão, comparando com 4,8% dos doentes que receberam placebo. A dor no local da injeção foi observada em 1,5% dos doentes tratados com Cimzia, sem que qualquer desses casos originasse o abandono do ensaio clínico.

Aumentos da creatinafosfoquinase

A frequência dos aumentos de creatinafosfoquinase (CPK) foi geralmente mais elevada em doentes com axSpA quando comparados com a população RA. A frequência aumentou em ambos os doentes tratados com placebo (2,8% vs 0,4% em populações axSpA e RA, respetivamente), assim como em doentes tratados com Cimzia (4,7% vs 0,8% em populações axSpA e RA, respetivamente). Os aumentos de CPK no estudo com axSpA foram, na maioria, ligeiros a moderados, de natureza transitória e de significado clínico desconhecido, sem que nenhum caso originasse o abandono do ensaio clínico.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foi observada uma toxicidade limitante da dose durante os ensaios clínicos. Foram administradas doses múltiplas até 800 mg por via subcutânea e 20 mg/kg por via intravenosa. Em casos de sobredosagem recomenda-se que os doentes sejam monitorizados com atenção para qualquer reação ou efeito adverso e que o tratamento sintomático adequado seja imediatamente iniciado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF α), código ATC: L04AB05

Mecanismo de ação

Cimzia tem uma elevada afinidade para o TNF α humano e liga-se com uma constante de dissociação (KD) de 90 pM. O TNF α é uma citoquina pró-inflamatória chave com um papel central em processos inflamatórios. Cimzia neutraliza seletivamente o TNF α (IC90 de 4 ng/ml para a inibição do TNF α humano no ensaio de citotoxicidade *in vitro* em fibrossarcoma murino L929) mas não neutraliza a linfotoxina α (TNF β).

Cimzia demonstrou neutralizar tanto o TNF α humano associado à membrana como o solúvel de modo dependente da dose. A incubação de monócitos com Cimzia resultou numa inibição -dependente da dose de TNF α induzido por lipopolissacáridos (LPS) e na produção de IL1 β em monócitos humanos.

Cimzia não contém a região do fragmento cristalizável (Fc) que se encontra normalmente presente num anticorpo completo e, como tal, não se fixa ao complemento nem causa citotoxicidade dependente de anticorpos por mediação celular *in vitro*. Não induz a apoptose *in vitro* em monócitos ou linfócitos derivados do sangue periférico humano, nem a desgranulação dos neutrófilos.

Eficácia clínica

Artrite reumatoide

A eficácia e segurança de Cimzia foram avaliadas em dois ensaios clínicos aleatorizados, controlados por placebo, em dupla ocultação, em doentes com idade \geq 18 anos com artrite reumatoide diagnosticada de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR), o RA-I (RAPID 1) e o RA-II (RAPID 2). Os doentes apresentavam edema e dor em \geq 9 ou mais articulações cada e artrite reumatoide ativa pelo menos há 6 meses, antes da avaliação inicial. Cimzia foi administrado por via subcutânea em associação com MTX oral durante um mínimo de 6 meses, com doses estáveis de pelo menos 10 mg semanais, durante 2 meses, em ambos os ensaios. Não existe experiência relativamente à associação de Cimzia com outros DMARD para além do MTX.

A eficácia e segurança de Cimzia foram avaliadas em doentes adultos com AR ativa sem exposição prévia a tratamentos com DMARD num ensaio clínico aleatorizado, controlado por placebo, em dupla ocultação (C-EARLY). No ensaio C-EARLY os doentes tinham idade \geq 18 anos, apresentavam edema e dor em \geq 4 articulações cada e deverão ter sido diagnosticados com AR ativa e progressiva moderada a grave, no último ano (tal como definido pelos critérios de classificação da *ACR/European League Against Rheumatism* (EULAR) de 2010). Os doentes tiveram um tempo médio de 2,9 meses desde o diagnóstico inicial e não foram tratados com DMARD (incluindo o MTX). Tanto para o braço do Cimzia como para o braço do placebo, o MTX foi iniciado a partir da Semana 0 (10 mg/semana), titulado até à dose máxima tolerada na Semana 8 (mín. 15 mg/semana, máx. 25 mg/semana permitidas) e mantido durante todo o estudo (a dose média de MTX após a Semana 8 para o placebo e Cimzia foram 22,3 mg/semana e 21,1 mg/semana, respetivamente).

Tabela 2 Descrição do ensaio clínico

Número do estudo	Número de doentes	Regime da dose ativa	Objetivo do estudo
RA-I (52 semanas)	982	400 mg (0, 2, 4 semanas) com MTX 200 mg ou 400 mg a cada 2 semanas com MTX	Avaliação para tratamento dos sinais e sintomas e inibição da lesão estrutural. Variável co-primária: ACR 20 na Semana 24 e alteração do estado inicial para mTSS na Semana 52
RA-II (24 semanas)	619	400 mg (0, 2, 4 semanas) com MTX 200 mg ou 400 mg a cada 2 semanas com MTX	Avaliação para tratamento dos sinais e sintomas e inibição da lesão estrutural. Variável primária: ACR 20 na Semana 24.
C-EARLY (até 52 semanas)	879	400 mg (0, 2, 4 semanas) com MTX 200 mg a cada 2 semanas com MTX	Avaliação para tratamento dos sinais e sintomas e inibição da lesão estrutural em doentes não tratados previamente com DMARD. Variável primária: proporção de indivíduos em remissão sustentada* na Semana 52

mTSS: Escala Total de Sharp modificada

*A remissão sustentada na Semana 52 é definida como DAS28[ESR] < 2,6 tanto na Semana 40 como na Semana 52.

Sinais e sintomas

Os resultados dos ensaios clínicos RA-I e RA-II são apresentados Tabela 3. Em ambos os ensaios clínicos foram obtidas respostas ACR 20 e ACR 50 superiores, com significado estatístico, comparando com placebo, a partir da Semana 1 e da Semana 2, respectivamente. As respostas foram mantidas até às Semanas 52 (RA-I) e 24 (RA-II). Dos 783 doentes inicialmente aleatorizados para tratamento ativo no RA-I, 508 completaram 52 semanas de tratamento controlado com placebo e entraram no ensaio aberto de extensão. Destes, 427 completaram 2 anos de seguimento em estudo aberto e tiveram por isso uma exposição total ao Cimzia de 148 semanas. A taxa da resposta ACR 20 observada neste tempo foi de 91%. A redução (RA-I) no DAS28 (ESR) desde o início do estudo foi também significativamente superior ($p < 0,001$) na Semana 52 (RA-I) e Semana 24 (RA-II) comparado com placebo e foi mantida durante 2 anos nos doentes que continuaram no ensaio aberto de extensão do RA-I.

Tabela 3 Resposta ACR nos ensaios clínicos RA-I e RA-II

	Estudo RA-I Associação com metotrexato (24 e 52 semanas)		Estudo RA-II Associação com metotrexato (24 semanas)	
Resposta	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX a cada 2 semanas N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX a cada 2 semanas N=246
ACR 20				
Semana 24	14%	59% **	9%	57% **
Semana 52	13%	53% **	N/A	N/A
ACR 50				
Semana 24	8%	37% **	3%	33% **
Semana 52	8%	38% **	N/A	N/A
ACR 70				
Semana 24	3%	21% **	1%	16% *
Semana 52	4%	21% **	N/A	N/A
Resposta clínica principal ^a	1%	13% **		

Cimzia vs. placebo: *p ≤ 0,01, **p < 0,001

^a. A resposta clínica principal é definida como atingir a resposta ACR 70 em cada avaliação durante um período contínuo de 6 meses.

Os valores de *p* de acordo com o teste de Wald são cotados para a comparação entre tratamentos usando a regressão logística com fatores para tratamento e região.

A percentagem de resposta baseia-se no número de indivíduos que contribui para os dados (n) para aquela variável naquele momento, que pode diferir de N.

O ensaio C-EARLY cumpriu com suas variáveis primária e secundária. Os principais resultados do estudo são apresentados na tabela 4.

Tabela 4: Ensaio C-EARLY: percentagem de doentes em remissão sustentada e redução sustentada da atividade da doença na Semana 52

Resposta	Placebo+MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Remissão sustentada* (DAS28(ESR) < 2,6 na Semana 40 e na Semana 52)	15,0%	28,9% **
Redução sustentada da atividade da doença (DAS28(ESR) ≤ 3,2 na Semana 40 e na Semana 52)	28,6%	43,8% **

*Variável primária do ensaio C-EARLY (na Semana 52)

Para uma análise completa, a ausência de valores foi imputada aos doentes sem resposta.

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

O valor de *p* foi estimado a partir de um modelo de regressão logística com fatores para o tratamento, região e tempo desde o diagnóstico de AR inicial (≤ 4 meses vs > 4 meses)

Os doentes do grupo Cimzia+MTX apresentaram uma redução superior desde o início na DAS 28 (ESR) quando comparados com o grupo placebo+MTX observado tão cedo como na Semana 2 e continuando até à Semana 52 (*p* < 0,001 em cada visita). As avaliações da remissão (DAS28(ESR) < 2,6), estado da Low Disease Activity (DAS28(ESR) ≤ 3,2), ACR50 e ACR 70 por visita demonstraram que o tratamento Cimzia+MTX levou a respostas mais rápidas e superiores que o tratamento com PBO+MTX. Estes resultados foram mantidos durante 52 semanas de tratamento em doentes sem tratamento prévio com DMARD.

Resposta Radiográfica

No RA-I, a lesão estrutural das articulações foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração do mTSS e dos seus componentes, nível de erosão e nível de estreitamento do espaço articular (EEA), na Semana 52, comparado com o estado inicial. Doentes a receber Cimzia demonstraram uma diminuição significativa na progressão radiográfica em comparação com doentes a receber placebo na Semana 24 e Semana 52 (ver Tabela 5). No grupo sob placebo, 52% dos doentes não registaram progressão radiográfica ($mTSS \leq 0,0$) na Semana 52, comparado com 69% no grupo de tratamento com Cimzia a 200 mg.

Tabela 5 Alterações durante 12 meses no RA-I

	Placebo + MTX N=199 Média (DP)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Média (DP)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Diferença das médias
mTSS			
Semana 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Nível de erosão			
Semana 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
Nível de EEA			
Semana 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

Os valores de p foram $< 0,001$ tanto para a mTSS como para o nível de erosão e $\leq 0,01$ para o nível de EEA. Foi feita uma ANCOVA para a alteração da classificação desde o início do estudo para cada medida, tendo como fatores a região e o tratamento, e a classificação inicial como co-variável.

Dos 783 doentes inicialmente aleatorizados para o tratamento ativo do RA-I, 508 completaram 52 semanas de tratamento controlado com placebo e entraram no estudo aberto de extensão. A manutenção da inibição da progressão da lesão estrutural foi demonstrada num subconjunto de 449 destes doentes que completaram pelo menos 2 anos de tratamento com Cimzia (RA-I e estudo aberto de extensão) e que tinham dados avaliáveis no final dos 2 anos.

No C-EARLY, Cimzia+MTX inibiram a progressão radiográfica quando comparados com placebo+MTX na Semana 52 (ver Tabela 6). No grupo placebo+MTX, 49,7% dos doentes não mostraram progressão radiográfica (alteração na mTSS $\leq 0,5$) na Semana 52 quando comparados com 70,3% do grupo de doentes tratados com Cimzia+MTX ($p < 0,001$).

Table 6 Alteração radiográfica na Semana 52 no ensaio C-EARLY

	Placebo +MTX N= 163 Média (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Média (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX Diferença*
mTSS	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Semana 52			
Nível de erosão			
Semana 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
Nível de EEA			
Semana 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Conjunto radiográfico com extração linear.

* Estimativa do ponto de Hodges-Lehmann para a alteração e intervalo de confiança a 95% para o estado assintomático (Moses).

**Cimzia+MTX vs placebo+MTX $P < 0,001$. O valor de P foi estimado a partir de um modelo ANCOVA com fatores para o tratamento, região e tempo desde o diagnóstico de AR inicial (≤ 4 meses vs > 4 meses) e o tipo de início como covariável.

Resposta da função física e resultados relacionados com a saúde

No RA-I e RA-II, os doentes tratados com Cimzia descreveram melhorias significativas na função física avaliada pelo *Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI) e no cansaço (fadiga) como descrito pelo *Fatigue Assessment Scale* (FAS) desde a Semana 1 até ao final do estudo, comparando com o placebo. Em ambos os ensaios clínicos, os doentes tratados com Cimzia descreveram melhorias significativas nos Resumos dos Componentes Físico e Mental SF-36 e nos resultados em todos os domínios. As melhorias na função física e na qualidade de vida relacionada com a saúde foram mantidas durante 2 anos na extensão aberta do RA-I. Os doentes tratados com Cimzia revelaram melhorias estatisticamente significativas no Inquérito de Produtividade no Trabalho quando comparados com o placebo.

No C-EARLY, os doentes tratados com Cimzia+MTX notificaram melhorias significativas na Semana 52 quando comparados com placebo+MTX na dor avaliada através do *Patient Assessment of Arthritis Pain* (PAAP) - 48,5 vs - 44,0 (média dos mínimos quadrados) ($p<0,05$).

Ensaio clínico DoseFlex

A eficácia e segurança dos 2 regimes de dosagem (200 mg a cada 2 semanas e 400 mg a cada 4 semanas) de Cimzia versus placebo foram avaliadas na fase inicial aberta de um ensaio clínico de 18 semanas e num ensaio clínico aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação de 16 semanas, em doentes adultos com artrite reumatoide diagnosticados de acordo com os critérios ACR para uma resposta inadequada para o MXT.

Os doentes receberam doses de carga de 400 mg de Cimzia nas semanas 0, 2 e 4 seguidas de Cimzia 200 mg a cada 2 semanas durante o período inicial aberto. Os doentes que responderam (alcançaram ACR 20) na semana 16 foram aleatorizados na semana 18 para Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, Cimzia 400 mg a cada 4 semanas ou placebo em combinação com MXT para 16 semanas adicionais (duração total do ensaio: 34 semanas). Estes 3 grupos foram muito equilibrados em termos de resposta clínica após o período inicial ativo (ACR 20: 83-84% na semana 18).

A variável primária do estudo foi a taxa de resposta ACR 20 na semana 34. Os resultados na semana 34 são apresentados na Tabela 7. Ambos os regimes de Cimzia evidenciaram respostas clínicas sustentáveis e foram estatisticamente significativas quando comparadas com placebo na semana 34. A variável primária ACR 20 foi alcançada tanto para Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, como para Cimzia 400 mg a cada 4 semanas.

Table 7 Resposta ACR no ensaio clínico DoseFlex na semana 34

Regime de tratamento nas semanas de 0 a 16	Cimzia 400 mg + MTX nas semanas 0, 2 e 4, seguidas de Cimzia 200 mg + MTX a cada 2 semanas		
Regime de tratamento aleatorizado, duplamente cego, nas semanas de 18 a 34	Placebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX cada 2 semanas N=70	Cimzia 400 mg + MTX cada 4 semanas N=69
ACR 20 valor p*	45% N/A	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 valor p*	30% N/A	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 valor p*	16% N/A	30% 0,052	38% 0,005

N/A: Não Aplicável

*A comparação dos valores p de acordo com o teste de Wald para Cimzia 200 mg vs. placebo e Cimzia 400 mg vs. placebo foram estimados a partir de um modelo de regressão logística linear com fatores para o tratamento

Espondiloartrite axial (subpopulações de espondiloartrite axial não-radiográfica e espondilite anquilosante)

AS001

A eficácia e segurança de Cimzia foram avaliadas num ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, controlado com placebo, com dupla ocultação (AS001), em 325 doentes ≥ 18 anos com espondiloartrite axial ativa desencadeada em adultos há pelo menos 3 meses, tal como é definido pelos Critérios de Classificação da Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrite (ASAS) para a espondiloartrite axial. A população total de espondiloartrite axial incluiu subpopulações com e sem (espondiloartrite axial não radiográfica [nr-axSpA]) evidência radiográfica para espondilite anquilosante (AS) (também conhecida como espondiloartrite axial radiográfica). Os doentes tinham doença ativa tal como é definido pelo Índice Bath de Atividade de doença para a Espondilite Anquilosante (BASDAI) ≥ 4 , dor espinal ≥ 4 numa Escala Numérica de Frequência de 0 a 10 (NRS) e aumento da CRP ou uma evidência de sacroileíte na imagiologia de ressonância magnética nuclear (RM). Os doentes deviam ter sido intolerantes ou ter tido uma resposta inadequada a, pelo menos, um AINE. Um total de 16% dos doentes teve uma exposição prévia a antagonistas de TNF. Os doentes foram tratados com uma dose de carga de Cimzia de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 (para ambos os braços de tratamento) ou placebo seguido de Cimzia 200 mg a cada 2 semanas ou Cimzia 400 mg a cada 4 semanas ou placebo. 87,7% dos doentes recebeu concomitantemente AINE. A variável de eficácia primária foi a taxa de resposta ASAS20 na semana 12.

O período de tratamento controlado com placebo com dupla ocultação durante 24 semanas foi seguido por um período de tratamento com dupla ocultação durante 24 semanas e um período de tratamento sem ocultação durante 156 semanas. A duração máxima do estudo foi de 204 semanas. Todos os doentes receberam Cimzia, tanto nos períodos de dupla ocultação como de seguimento sem ocultação. Um total de 199 doentes (61,2% de doentes aleatorizados) completou o estudo até à Semana 204.

Principais resultados de eficácia

No ensaio clínico AS001, na semana 12 a resposta ASAS20 foi alcançada em 58% dos doentes que receberam Cimzia 200 mg a cada 2 semanas e 64% dos doentes que receberam Cimzia 400 mg a cada 4 semanas em comparação com os 38% dos doentes que receberam o placebo ($p < 0,01$). Na população total, a percentagem de respondedores ASAS20 foi clinicamente relevante e significativamente maior nos grupos de tratamentos com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas e Cimzia 400 mg a cada 4 semanas em comparação com o grupo placebo em cada visita desde a Semana 1 até à Semana 24 ($p \leq 0,001$ a cada visita). Nas Semanas 12 e 24, a percentagem de indivíduos uma resposta ASAS40 foi maior nos grupos tratados com Cimzia em comparação com os grupos placebo.

Foram alcançados resultados semelhantes nas subpopulações de espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica. Nas mulheres, as respostas ASAS20 não evidenciaram uma diferença estatisticamente significativa versus placebo até depois da Semana 12.

As melhorias na ASAS 5/6, Remissão Parcial e BASDAI-50 foram estatisticamente significativas na Semana 12 e Semana 24 e foram mantidas até à Semana 48 na população total, assim como nas subpopulações. Os principais resultados de eficácia do ensaio clínico AS001 são apresentados na Tabela 8.

Entre os doentes que permaneceram no estudo, as melhorias de todos os resultados de eficácia acima mencionados foram mantidas durante a Semana 204 na população total, assim como nas subpopulações.

Tabela 8 Principais resultados de eficácia no ensaio clínico AS001 (percentagem de doentes)

Parâmetros	Espondilite anquilosante		Espondiloartrite axial não radiográfica		Espondiloartrite axial População Total	
	Placebo N=57	Todos os regimes de dosagem de Cimzia ^(a) N=121	Placebo N=50	Todos os regimes de dosagem de Cimzia ^(a) N=97	Placebo N=107	Todos os regimes de dosagem de Cimzia ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
Semana 12	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
Semana 24	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(c,d)						
Semana 12	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
Semana 24	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
Semana 12	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
Semana 24	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Remissão parcial^(c,d)						
Semana 12	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
Semana 24	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(c,d)						
Semana 12	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
Semana 24	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(a) Todos os regimes de dosagem de Cimzia = dados de Cimzia 200 mg administrado a cada 2 semanas precedido por uma dose de carga de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4 mais Cimzia 400 mg administrado a cada 4 semanas precedido de uma dose de carga de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4

^(b) Resultados do conjunto aleatorizado

^(c) Os valores “p” de Wald são calculados através da comparação do tratamento utilizando a regressão logística com fatores para o tratamento e a região.

^(d) Conjunto de Análise Completo

NA = não disponível

*p ≤ 0,05, Cimzia vs placebo

**p < 0,001, Cimzia vs placebo

Mobilidade espinhal

A mobilidade espinhal foi avaliada no período de dupla ocultação controlada com placebo através da BASMI em diferentes tempos, incluindo no início, Semana 12 e Semana 24. Foram demonstradas, em cada visita posterior ao início, diferenças clinicamente e estatisticamente significativas em doentes tratados com Cimzia em comparação com doentes tratados com placebo. A diferença do placebo tendeu a ser maior na subpopulação nr-axSpA do que na subpopulação AS, o que pode ser devido a existir um menor dano estrutural crónico nos doentes nr-axSpA.

Nos doentes que permaneceram no estudo, a melhoria dos valores lineares de BASMI alcançados na Semana 24 foi mantida durante a Semana 204.

Resposta da função física e resultados relacionados com a saúde

No ensaio clínico AS001, os doentes tratados com Cimzia descreveram melhorias significativas na função física avaliada através da BASFI e na dor avaliada pelas Escalas de Estimativa Numérica (NRS) de Dorsalgia Total e Noturna em comparação com o placebo. Os doentes tratados com Cimzia revelaram melhorias significativas na fadiga notificada através do item BASDAI-fadiga e na qualidade de vida relacionada com a saúde medida pelo QoL da espondilite anquilosante (ASQoL), nos Resumos dos Componentes Físico e Mental SF-36 e nos resultados em todos os domínios quando comparados com o placebo. Os doentes tratados com Cimzia revelaram melhorias significativas na espondiloartrite axial relacionada com a produtividade relacionada com o trabalho e realização de tarefas domésticas, tal como foi reportado no Inquérito de Produtividade no Trabalho em comparação com o placebo. Para os doentes que permaneceram no estudo, as melhorias de todos os resultados de eficácia acima mencionada foram mantidas durante a Semana 204.

Inibição da Inflamação na Imagiologia de ressonância magnética (RM)

Num sub-estudo de imagem que incluiu 153 doentes, foram avaliados os sinais de inflamação através de RM na semana 12 e expressos como alteração da pontuação inicial para articulações sacroilíacas em SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) e da pontuação em ASspiMRI-a nas modificações de Berlin para a coluna vertebral. Na Semana 12, foi observada uma inibição significativa dos sinais de inflamação em ambas as articulações sacroilíacas e da coluna vertebral nos doentes tratados com Cimzia (todos os grupos de dosagem), na totalidade da população com espondiloartrite, assim como na subpopulação de espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica.

Entre os doentes que permaneceram no estudo, os quais apresentaram tanto valores iniciais e valores da Semana 204, a inibição dos sinais de inflamação tanto nas articulações sacroilíacas (n=72) e coluna vertebral (n=82) foi mantida de forma significativa durante a Semana 204 na totalidade da população com espondiloartrite axial, assim como as subpopulações de AS e nr-axSpA.

C-OPTIMISE

A eficácia e segurança da redução de dose e descontinuação do tratamento em doentes em remissão sustentada foram avaliadas em doentes adultos (18-45 anos de idade) com axSpA inicial ativa (duração de sintomas inferior a 5 anos), uma pontuação ASDAS $\geq 2,1$ (e critérios de inclusão da doença semelhantes aos do estudo AS001) e que tiveram uma resposta inadequada a pelo menos 2 AINE ou uma intolerância ou contraindicação para AINE. Os doentes incluíam ambas as subpopulações de axSpA, AS e nr-axSpA, e foram incluídos num período de *Run-In* em regime aberto com duração de 48 semanas (Parte A) durante o qual todos eles receberam 3 doses de carga de Cimzia 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4 seguidas de Cimzia 200 mg a cada 2 semanas desde a Semana 6 até à Semana 46.

Os doentes que alcançaram remissão sustentada (definida como tendo a doença inativa [ASDAS<1,3] durante um período de pelo menos 12 semanas) e permaneceram em remissão na Semana 48, foram aleatorizados para a Parte B e receberam Cimzia 200 mg a cada 2 semanas (N=104), Cimzia 200 mg a cada 4 semanas (redução de dose, N=105), ou placebo (descontinuação do tratamento, N=104) durante 48 semanas.

A variável primária de eficácia foi a percentagem de doentes que não apresentaram recidiva durante a Parte B.

Os doentes que apresentaram recidiva na Parte B, isto é, tiveram um ASDAS $\geq 2,1$ em 2 consultas consecutivas ou ASDAS $\geq 3,5$ em qualquer consulta durante a Parte B, receberam um tratamento de resgate de Cimzia 200 mg a cada 2 semanas durante pelo menos 12 semanas (com uma dose de carga de Cimzia 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4 em doentes tratados com placebo).

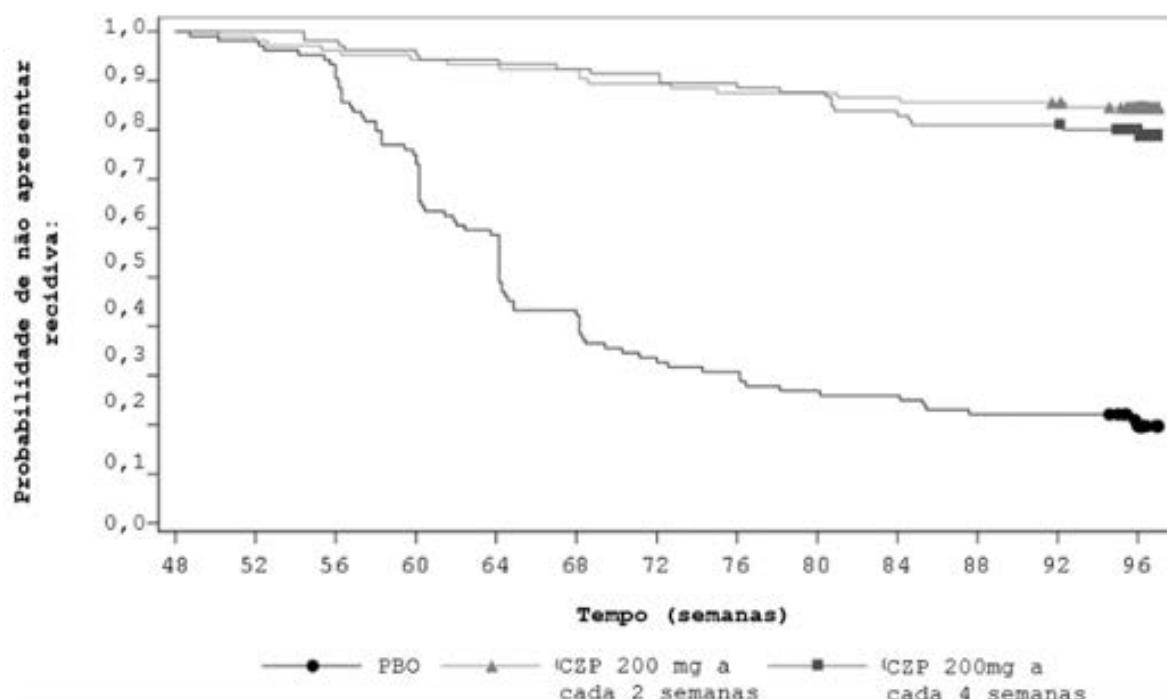
Resposta clínica

A percentagem de doentes que alcançaram remissão sustentada na Semana 48 na Parte A foi de 43,9% para a população axSpA global e foi semelhante nas subpopulações nr-axSpA (45,3%) e AS (42,8%).

Entre os doentes que foram aleatorizados na Parte B (N=313), uma maior proporção, estatisticamente significativa (NRI, $p <0,001$), de doentes não apresentou recidiva quando continuou o tratamento com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas (83,7%) ou Cimzia 200 mg a cada 4 semanas (79,0%) comparativamente à descontinuação do tratamento (20,2%).

A diferença no tempo até recidiva entre o grupo de descontinuação do tratamento e ambos os grupos de tratamento Cimzia, foi estatisticamente significativa ($p <0,001$ para cada comparação) e clinicamente significante. No grupo placebo, as recidivas começaram aproximadamente 8 semanas após a descontinuação de Cimzia, com a maioria das recidivas a ocorrerem dentro das 24 semanas de descontinuação do tratamento (Figura 1).

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier de tempo até recidiva



Foi utilizada a imputação de não-respondedor (NRI, *non responder imputation*); Os resultados são para o Conjunto Aleatorizado
Nota: O tempo até recidiva foi definido como o tempo desde a data da aleatorização até à data da recidiva. Para os participantes do estudo que
não tiveram recidiva, o tempo até recidiva foi censurado à data da Consulta da Semana 96.
O gráfico de Kaplan-Meier foi truncado até 97 semanas quando <5% dos participantes ainda permaneciam no estudo.

Os resultados para a Parte B são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9 Manutenção da resposta clínica na Parte B na Semana 96

Parâmetros de avaliação	Placebo (Descontinuação do tratamento) N=104	CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas N=104	CIMZIA 200 mg a cada 4 semanas N=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Situação basal na Parte B (Semana 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Semana 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Situação basal na Parte B (Semana 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Semana 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
Alteração BASDAI desde a situação basal na Parte B (Semana 48), LS média (SE)²			
Semana 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
Alteração ASDAS desde a situação basal na Parte B (Semana 48), LS média (SE)²			
Semana 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹Foi utilizada a imputação de não-respondedor (NRI, *non responder imputation*); Os resultados são para o Conjunto Aleatorizado

²Foi utilizado o modelo misto com medidas repetidas (MMRM, *mixed model with repeated measures*); Os resultados são para o Conjunto Aleatorizado

ASDAS-MI = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement; ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS40 = critério de resposta ASAS40%; SE = Erro padrão;

Nota: Melhoria ASDAS major é definida como uma redução desde a situação basal de ≥2,0.

Nota: A situação basal da Parte A foi utilizada como referência para definir as variáveis de melhoria clínica ASDAS e variáveis ASAS

* Nominal p<0,001, CIMZIA vs. placebo

Inibição da inflamação na imagiologia por ressonância magnética (RM)

Na Parte B, os sinais de inflamação foram avaliados por RM na Semana 48 e Semana 96 e expressos como alterações da situação basal nas pontuações SIJ SPARCC e ASspiMRI-a nas modificações de Berlim. Os doentes que estavam em remissão sustentada na Semana 48 apresentaram nenhuma ou reduzida inflamação, e não se observou aumento significativo da inflamação na Semana 96 independentemente do seu grupo de tratamento.

Re-tratamento em doentes que apresentaram recidiva

Na Parte B, 70% (73/104) dos doentes tratados com placebo, 14% (15/105) dos doentes tratados com Cimzia 200 mg a cada 4 semanas e 6,7% (7/104) dos doentes tratados com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas apresentaram recidiva e foram subsequentemente tratados com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas.

Dos 15 doentes que recidivaram no grupo alocado a Cimzia 200 mg a cada 4 semanas, todos concluíram as 12 semanas de terapêutica de resgate com Cimzia e tiveram dados ASDAS disponíveis, dentro dos quais 12 (80%) tiveram um ASDAS baixo ou doença inativa (isto é, todos ASDAS < 2,1) 12 semanas após o recomeço do tratamento em regime aberto.

Dos 73 doentes que recidivaram no grupo alocado para descontinuação do tratamento, 71 doentes concluíram as 12 semanas de terapêutica de resgate com Cimzia e tiveram dados ASDAS disponíveis, dentro dos quais 64 (90%) tiveram um ASDAS baixo ou doença inativa (isto é, todos ASDAS < 2,1) 12 semanas após o recomeço do tratamento em regime aberto.

Com base nos resultados do C-OPTIMISE, pode ser considerada uma redução de dose nos doentes em remissão sustentada após um ano de tratamento com Cimzia (ver secção 4.2). A descontinuação do tratamento de Cimzia está associada a um risco elevado de recidivas.

Espondiloartrite axial não-radiográfica (non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA)

A eficácia e segurança de Cimzia foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo durante 52 semanas (AS0006) em 317 doentes com idade ≥ 18 anos com espondiloartrite axial com início na idade adulta e dor lombar há, pelo menos, 12 meses. Os doentes tinham de cumprir os critérios ASAS para nr- axSpA (não incluindo historial familiar e boa resposta aos AINE), e tinham de ter sinais objetivos de inflamação indicados por níveis de proteína C reativa (PCR) acima do limite superior normal e/ou sacroileite nas imagens por ressonância magnética (RM), indicativas de doença inflamatória [PCR positiva ($> LSN$) e/ou RM positiva], mas sem evidência radiográfica definitiva de danos estruturais nas articulações sacroilíacas. Os doentes tinham doença ativa, conforme definido pelo BASDAI ≥ 4 , e dor lombar ≥ 4 numa escala numérica de classificação (ENC) de 0 a 10. Os doentes tinham de ser intolerantes ou com uma resposta inadequada a, pelo menos, dois AINE. Os doentes foram tratados com placebo ou com uma dose inicial de 400 mg de Cimzia nas Semanas 0, 2 e 4, seguida de 200 mg de Cimzia a cada 2 semanas. Foi permitida a utilização e ajuste da dose de medicação convencional (MC) (por ex., AINE, medicamentos antirreumáticos modificadores da doença [disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD], corticosteroides, analgésicos) em qualquer momento. A variável primária de eficácia foi grande melhoria na Pontuação de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement, ASDAS-MI) na Semana 52. A resposta ASDAS-MI foi definida como uma redução na ASDAS (melhoria) $\geq 2,0$ relativamente à situação basal, ou como tendo sido alcançada a pontuação mais baixa possível. ASAS 40 foi um parâmetro de avaliação secundário.

Na situação basal, 37% e 41% dos doentes tinham uma atividade da doença elevada (ASDAS $\geq 2,1$, $\leq 3,5$) e 62% e 58% dos doentes tinham atividade da doença muito elevada (ASDAS $> 3,5$) no grupo de CIMZIA e no grupo do placebo, respetivamente.

Resposta Clínica

O estudo AS0006, realizado em indivíduos sem sinais radiográficos de inflamação nas articulações sacroilíacas (SI), confirmou o efeito já previamente demonstrado neste subgrupo no estudo AS001. Na Semana 52, uma maior proporção de doentes, estatisticamente significativa, tratada com Cimzia alcançou uma resposta ASDAS-MI, comparativamente com doentes tratados com placebo. Os doentes tratados com Cimzia tiveram também melhorias, comparativamente com o placebo em componentes múltiplos da atividade da doença espondiloartrite axial, incluindo PCR. As respostas ASAS 40 nas Semanas 12 e 52 foram significativamente maiores do que com o placebo. Os principais resultados são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: Respostas ASDAS-MI e ASAS 40 no AS0006 (percentagem de doentes)

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

^aCimzia administrado a cada 2 semanas, precedido de uma dose inicial de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4
* p<0,001

Todas as percentagens refletem a proporção de doentes que responderam dentro do conjunto de análise completa.

Na Semana 52, a percentagem de doentes que alcançaram ASDAS de doença inativa (ASDAS < 1,3) foi de 36,4% para o grupo de Cimzia, comparativamente com 11,8% para o grupo do placebo.

Na Semana 52, os doentes tratados com Cimzia apresentaram uma melhoria clínica significativa no MASES, comparativamente ao placebo (alteração média dos MQ desde a situação basal de -2,4; -0,2 respetivamente).

Artrite psoriática

A eficácia e segurança de Cimzia foram avaliadas num ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo (PsA001), em 409 doentes ≥ 18 anos com artrite psoriática desencadeada em adultos há pelo menos 6 meses, tal como é definido pelos Critérios de CASPAR para classificação da artrite psoriática. Os doentes apresentavam ≥ 3 articulações com edema e dor e aumento dos indicadores de fase aguda. Os doentes também apresentaram lesões psoriáticas na pele ou antecedentes documentados de psoríase e falharam 1 ou mais DMARDs. O tratamento prévio com um antagonista de TNF foi autorizado e 20% dos doentes teve uma exposição prévia a antagonistas de TNF. Os doentes receberam uma dose de carga de 400 mg de Cimzia nas semanas 0, 2 e 4 (para ambos os braços de tratamento) ou placebo seguido de 200 mg de Cimzia a cada 2 semanas ou 400 mg de Cimzia a cada 4 semanas ou placebo cada 2 semanas. Os doentes que receberam concomitantemente AINE e DMARDs convencionais foram 72,6% e 70,2% respetivamente. As duas variáveis primárias foram a percentagem de doentes que alcançou uma resposta ACR 20 na Semana 12 e alteração dos valores iniciais na Escala Total de Sharp modificada (Mtss) na Semana 24. A eficácia e segurança de Cimzia em doentes com PsA nos quais os sintomas predominantes foram a sacroileite ou espondiloartrite axial não foram analisados individualmente.

O período de tratamento controlado com placebo com dupla ocultação durante 24 semanas foi seguido por um período de tratamento com dupla ocultação durante 24 semanas e um período de tratamento sem ocultação durante 168 semanas. A duração máxima do estudo foi de 216 de semanas. Todos os doentes receberam Cimzia, tanto nos períodos de dupla ocultação como de seguimento sem ocultação. Um total de 264 doentes (64,5% de doentes) completou o estudo até à Semana 216.

Resposta ACR

Os doentes tratados com Cimzia obtiveram uma taxa de resposta ACR 20 estatisticamente significativa mais elevada na Semana 12 e Semana 24, quando comparados com os doentes tratados com placebo ($p < 0,001$). A percentagem de doentes com resposta ACR 20 foi clinicamente relevante para os grupos sob tratamento com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas e Cimzia 400 mg a cada 4 semanas quando comparados com o grupo tratado com placebo em cada visita desde a linha inicial de tratamento até à Semana 24 (p nominal $\leq 0,001$ a cada visita). Os doentes tratados com Cimzia também apresentaram melhorias significativas nas taxas de resposta ACR 50 e 70. Nas semanas 12 e 24 foram observadas melhorias nos parâmetros da atividade periférica característicos da artrite psoriática (p.e. número de articulações com edema, número de articulações com dor/sensíveis, dactilite e entesite em doentes tratados com Cimzia (p nominal $\leq 0,01$).

Os principais resultados de eficácia do ensaio clínico da PsA001 são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11 Principais resultados de eficácia no ensaio clínico PsA001 (percentagem de doentes)

Resposta	Placebo N=136	Cimzia ^(a) 200 mg Q2W N=138	Cimzia ^(b) 400 mg Q4W N=135
ACR20			
Semana 12	24%	58% **	52% **
Semana 24	24%	64% **	56% **
ACR50			
Semana 12	11%	36% **	33% **
Semana 24	13%	44% **	40% **
ACR70			
Semana 12	3%	25% **	13% *
Semana 24	4%	28% **	24% **
Resposta	Placebo N=86	Cimzia ^(a) 200 mg Q2W N=90	Cimzia ^(b) 400 mg Q4W N=76
PASI 75^(c)			
Semana 12	14%	47% ***	47% ***
Seman 24	15%	62% ***	61% ***
Seman 48	N/A	67%	62%

^(a) Cimzia administrado a cada 2 semanas precedido por uma dose de carga de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4

^(b) Cimzia administrado a cada 4 semanas precedido por uma dose de carga de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4

^(c) Em indivíduos com pelo menos 3% de BSA com psoríase no início do estudo

* p < 0,01, Cimzia vs placebo

** p < 0,001, Cimzia vs placebo

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

Os resultados são provenientes do conjunto aleatorizado. Diferença no tratamento: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (e correspondente IC a 95% e valor de p) são estimados através de um teste bilateral com distribuição assintótica dos desvios padrão da estatística de Wald. É utilizada a imputação dos não respondentes (NRI) para os doentes que faltavam à terapêutica ou para os quais faltavam dados.

Em 273 doentes inicialmente aleatorizados para Cimzia 200 mg a cada 2 semanas e Cimzia 400 mg a cada 4 semanas, 237 (86,8%) continuavam com este tratamento na Semana 48. Dos 138 doentes aleatorizados para Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, 92, 68 e 48 tiveram uma resposta ACR 20/50/70, na Semana 48, respetivamente. Dos 135 doentes aleatorizados para Cimzia 400 mg a cada 4 semanas, 89, 62 e 41 tiveram uma resposta ACR 20/50/70, respetivamente.

Nos doentes que permaneceram no estudo, as taxas de resposta ACR 20, 50 e 70 foram mantidas durante a Semana 216. Este também foi o caso dos outros parâmetros da atividade periférica (por exemplo, número de articulações com edema, número de articulações com dor/sensíveis, dactilite e entesite).

Resposta Radiográfica

No ensaio clínico PsA001, a inibição da progressão da lesão estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração da pontuação na Escala total de Sharp modificada (mTSS) e dos seus componentes, da taxa de erosão (ES) e taxa de Estreitamento do Espaço Articular (JSN), na Semana 24, comparado com o estado inicial. A pontuação mTSS foi modificada para a artrite psoriática através da adição das articulações interfalângicas distais da mão. O tratamento com Cimzia inibiu a progressão radiográfica quando comparado com o tratamento com placebo na Semana 24, tal como foi avaliado através da alteração do estado inicial na pontuação total mTSS (a LS média [\pm SE] foi 0,28 [\pm 0,07] no grupo de tratamento com placebo quando comparado com 0,06 [\pm 0,06] em todos os grupos tratados com Cimzia; $p=0,007$). A inibição da progressão radiográfica manteve-se com o tratamento com Cimzia até à Semana 48 no subgrupo de doentes com risco mais elevado para a progressão radiográfica (doentes com pontuação mTSS inicial > 6). Nos doentes que permaneceram no estudo, a inibição da progressão radiográfica foi mantida até à Semana 216.

Resposta da função física e resultados relacionados com a saúde

No ensaio clínico PsA001, os doentes tratados com Cimzia revelaram melhorias significativas na função física avaliada pelo *Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)*, na dor avaliada pela PAAP e na fadiga como reportado pela *Fatigue Assessment Scale (FAS)* quando comparados com placebo. Os doentes tratados com Cimzia evidenciaram melhorias significativas na qualidade de vida relacionada com a saúde medidas através da QoL para a artrite psoriática (PsAQoL) e do SF-36 *Physical e Mental Component Summaries* e na produtividade no trabalho e tarefas domésticas, tal como foi reportado pelo *Work Productivity Survey* quando comparado com placebo. Estas melhorias mantiveram-se até à Semana 48. As melhorias de todos os resultados de eficácia acima mencionada foram mantidas durante a Semana 216.

Psoríase em placas

A eficácia e a segurança de Cimzia foram avaliadas em dois estudos, controlados por placebo (CIMPASI-1 e CIMPASI-2) e num estudo controlado por placebo e medicamento ativo (CIMPACT), em doentes com idade \geq 18 anos com psoríase em placas crónica moderada a grave durante pelo menos 6 meses. Os doentes apresentavam um Índice de gravidade e extensão da psoríase (PASI) \geq 12, Superfície cutânea envolvida pelas lesões de psoríase (BSA) \geq 10%, Avaliação global efetuada pelo médico (PGA) \geq 3, e eram candidatos para terapêutica sistémica e/ou fototerapia e/ou fotoquimioterapia. Os doentes que foram não-respondedores “primários” a qualquer terapêutica biológica prévia (definido como nenhuma resposta nas primeiras 12 semanas de tratamento) foram excluídos dos estudos de fase III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 e CIMPACT). A eficácia e segurança de Cimzia foram avaliadas *versus* etanercept no estudo CIMPACT.

Nos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2, os objetivos co-primários de eficácia foram a proporção de doentes que alcançaram PASI 75 e PGA “limpos” ou “quase limpos” (com, pelo menos, uma redução de 2 pontos desde o valor inicial) na Semana 16. No estudo CIMPACT, o objetivo primário de eficácia foi a proporção de doentes que alcançaram PASI 75 na semana 12. PASI75 e PGA na Semana 16 foram objetivos secundários importantes. PASI 90 na semana 16 foi um objetivo secundário importante nos 3 estudos.

Os estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2 avaliaram 234 doentes e 227 doentes, respetivamente. Em ambos os estudos, os doentes foram aleatorizados para receberem placebo ou Cimzia 200 mg a cada 2 semanas (após uma dose de carga de Cimzia 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4) ou Cimzia 400 mg a cada 2 semanas. Na semana 16, os doentes aleatorizados para Cimzia que alcançaram uma resposta PASI 50 continuaram a receber a mesma dose de Cimzia para a qual foram inicialmente aleatorizados até à Semana 48. Os doentes inicialmente aleatorizados para placebo que, na Semana 16, alcançaram uma resposta PASI 50, mas não uma resposta PASI 75 receberam Cimzia 200 mg a cada 2 semanas (com uma dose de carga de Cimzia 400 mg nas Semanas 16, 18 e 20). Os doentes com uma resposta inadequada na Semana 16 (não-respondedores PASI 50) foram elegíveis para receber Cimzia 400 mg a cada 2 semanas em regime aberto por um máximo de 128 semanas.

O estudo CIMPACT avaliou 559 doentes. Os doentes foram aleatorizados para receberem placebo ou Cimzia 200 mg a cada 2 semanas (após uma dose de carga de Cimzia 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4) ou Cimzia 400 mg a cada 2 semanas até à Semana 16 ou etanercept 50 mg duas vezes por semana, até à Semana 12. Os doentes originalmente aleatorizados para Cimzia que alcançaram uma resposta PASI 75 na semana 16 foram aleatorizados novamente com base no seu esquema posológico original. Os doentes com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas foram aleatorizados novamente para Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, Cimzia 400 mg a cada 4 semanas ou placebo. Os doentes com Cimzia 400 mg a cada 2 semanas foram aleatorizados novamente para Cimzia 400 mg a cada 2 semanas, Cimzia 200 mg a cada 2 semanas ou placebo. Os doentes foram avaliados sob dupla ocultação e controlada com placebo até à Semana 48. Todos os indivíduos que não alcançaram uma resposta PASI 75 na Semana 16 entraram num braço de escape e receberam Cimzia 400 mg a cada 2 semanas em regime aberto por um máximo de 128 semanas.

Em todos os três estudos, o período de manutenção de 48 semanas em ocultação foi seguido por um período de tratamento em regime aberto de 96 semanas para os doentes que alcançaram resposta PASI 50 na Semana 48. Todos estes doentes, incluindo aqueles a receber Cimzia 400 mg a cada 2 semanas, iniciaram o período em regime aberto com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas.

Os doentes eram predominantemente homens (64%) e caucasianos (94%), com uma idade média de 45,7 anos (18 a 80 anos); destes, 7,2% tinham uma idade > 65 anos. Dos 850 doentes aleatorizados para receberem placebo ou Cimzia nestes estudos controlados com placebo, 29% dos doentes não tinham recebido terapêutica sistémica prévia para o tratamento da psoríase. 47% tinham recebido fototerapia ou fotoquimioterapia prévia e 30% tinham recebido terapêutica biológica prévia para o tratamento da psoríase. Dos 850 doentes, 14% tinham recebido pelo menos um antagonista do TNF, 13% tinham recebido um anti-IL-17 e 5% tinham recebido um anti-IL 12/23. Dezoito por cento dos doentes relataram historial de artrite psoriática na situação basal. A pontuação PASI média na consulta inicial foi de 20 e variou entre 12 e 69. A pontuação PGA na situação basal variou entre moderada (70%) e grave (30%). A BSA inicial média foi de 25% e variou entre 10% e 96%.

Resposta clínica na Semana 16 e 48

Os principais resultados dos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2 são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 Resposta clínica nos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2 na Semana 16 e na Semana 48

CIMPASI-1

	Placebo N=51	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88	Cimzia 200 mg Q2W N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88
PGA limpa ou quase limpa ^{b)}	4,2%	47,0%*	57,9%*	52,7%	69,5%
PASI 75	6,5%	66,5%*	75,8%*	67,2%	87,1%
PASI 90	0,4%	35,8%*	43,6%*	42,8%	60,2%

CIMPASI-2

	Placebo N=49	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg Q2W N=87	Cimzia 200 mg Q2W N=91	Cimzia 400 mg Q2W N=87
PGA limpa ou quase limpa ^b	2,0%	66,8%*	71,6%*	72,6%	66,6%
PASI 75	11,6%	81,4%*	82,6%*	78,7%	81,3%
PASI 90	4,5%	52,6%*	55,4%*	59,6%	62,0%

^{a)} Cimzia 200 mg administrado a cada 2 semanas, precedido de uma dose de carga de 400 mg nas Semanas 0, 2, 4.

^{b)} PGA escala de 5 categorias. Um tratamento com sucesso de “limpo” (0) ou “quase limpo” (1) consistiu na ausência de sinais de psoríase ou coloração normal a rosa das lesões, sem espessamento da placa e sem descamação ou descamacão mínima.

* Cjmzia vs placebo; $p < 0,0001$.

As taxas de resposta e os valores de p para PASI e PGA foram estimados com base num modelo de regressão logística em que os dados em falta foram imputados usando múltiplas imputações com base no método MCMC. Os indivíduos que entraram no braço de escape ou foram retirados (com base no não alcance da resposta PASI 50) foram tratados como não-respondedores na Semana 48. Os resultados são do Grupo Aleatorizado.

Os principais resultados do ensaio CIMPACT são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 Resposta clínica no estudo CIMPACT na Semana 12 e na Semana 16

	Semana 12				Semana 16		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167	Etanercept 50 mg BiW N=170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167
PASI 75	5%	61,3%* ^{,§}	66,7%* ^{,§§}	53,3%	3,8%	68,2%*	74,7%*
PASI 90	0,2%	31,2%*	34,0%*	27,1%	0,3%	39,8%*	49,1%*
PGA limpa ou quase limpa ^{b)}	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

^{a)} Cimzia 200 mg administrado a cada 2 semanas, precedido de uma dose de carga de 400 mg nas Semanas 0, 2, 4.

^{b)} PGA escala de 5 categorias. Um tratamento com sucesso de “limpo” (0) ou “quase limpo” (1) consistiu na ausência de sinais de psoríase ou coloração normal a rosa das lesões, sem espessamento da placa e sem descamação ou descamação mínima.

* Cimzia vs placebo: p<0,0001. ** Cimzia 200 mg a cada 2 semanas versus etanercept 50 mg duas vezes por semana demonstrou não-inferioridade (a diferença entre etanercept e Cimzia 200 mg a cada 2 semanas foi de 8,0%, IC 95% -2,9, 18,9, com base numa margem pré-especificada de não-inferioridade de 10%).

§§ Cimzia 400 mg a cada 2 semanas versus etanercept 50 mg duas vezes por semana demonstrou superioridade (p<0,05)

** Cimzia vs Placebo p < 0,001. As taxas de resposta e valores p com base num modelo logístico de regressão.

Os dados em falta foram imputados, utilizando imputação múltipla com base no método MCMC.

Os resultados são do Grupo Aleatorizado.

Em todos os 3 estudos, a taxa de resposta de PASI 75 foi significativamente superior para Cimzia em comparação com placebo a partir da Semana 4.

Ambas as doses de Cimzia demonstraram eficácia quando comparadas com placebo independentemente da idade, género, peso corporal, IMC, duração da doença da psoríase, tratamento prévio com terapêuticas sistémicas e tratamento prévio com biológicos.

Manutenção da resposta

Numa análise integrada do CIMPASI-1 e CIMPASI-2, entre os doentes que foram respondedores PASI 75 na Semana 16 e que receberam Cimzia 400 mg a cada 2 semanas (N=134 de 175 indivíduos aleatorizados) ou Cimzia 200 mg a cada duas semanas (N=132 de 186 indivíduos aleatorizados), a manutenção da resposta na Semana 48 foi de 98,0% e 87,5%, respetivamente. Entre os doentes que foram PGA limpa ou quase limpa na Semana 16 e receberam Cimzia 400 mg a cada 2 semanas (N=103 de 175) ou Cimzia 200 mg a cada 2 semanas (N=95 de 186), a manutenção da resposta na Semana 48 foi de 85,9% e 84,3%, respetivamente.

Após um período adicional de 96 semanas de tratamento em regime aberto (Semana 144) foi avaliada a manutenção da resposta. Vinte e um por cento de todos os indivíduos aleatorizados foram perdidos para seguimento antes da Semana 144. Aproximadamente 27% dos indivíduos que concluíram o estudo, que iniciaram o tratamento em regime aberto entre as semanas 48 e 144 com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, tiveram a sua dose aumentada para Cimzia 400 mg a cada 2 semanas para

manutenção da resposta. Numa análise em que todos os doentes com falhas do tratamento foram considerados como não-respondedores, a manutenção de resposta no grupo de tratamento com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas para a respetiva variável, após um período adicional de 96 semanas de terapêutica em regime aberto, foi de 84,5% para PASI 75 para indivíduos do estudo que foram respondedores na Semana 16 e de 78,4% para PGA limpos ou quase limpos. A manutenção da resposta no grupo de tratamento Cimzia 400 mg a cada 2 semanas, que entrou no período em regime aberto de Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, foi de 84,7% para PASI 75 para indivíduos do estudo que foram respondedores na Semana 16 e de 73,1% para PGA limpos ou quase limpos.

Estas taxas de resposta foram baseadas num modelo de regressão logística em que os dados em falta foram imputados durante 48 ou 144 semanas, usando múltiplas imputações (método MCMC) combinado com NRI para falhas do tratamento.

No estudo CIMPACT, entre os respondedores PASI 75 na Semana 16 que receberam 400 mg de Cimzia a cada 2 semanas e foram realeitorizados para Cimzia 400 mg a cada 2 semanas, Cimzia 200 mg a cada 2 semanas ou placebo, houve uma maior percentagem de respondedores PASI 75 na semana 48 nos grupos Cimzia em comparação ao placebo (98,0%, 80,0% e 36,0%, respetivamente). Entre os respondedores PASI75 na Semana 16 que receberam Cimzia 200 mg a cada 2 semanas e foram realeitorizados para Cimzia 400 mg a cada 4 semanas, Cimzia 200 mg a cada 2 semanas ou placebo, houve também uma percentagem maior de respondedores PASI 75 na Semana 48 nos grupos Cimzia em comparação ao placebo (88,6%, 79,5% e 45,5%, respetivamente). A imputação de não-respondedores foi usada para dados em falta.

Qualidade de vida/resultados relatados pelo doente

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas na Semana 16 (CIMPASI-1 e CIMPASI-2) desde a situação basal, em comparação com o placebo no DLQI (Índice Dermatológico de Qualidade de Vida). As diminuições médias (melhorias) no DLQI desde a situação basal variaram entre -8,9 e -11,1 com Cimzia 200 mg a cada duas semanas, entre -9,6 e -10,0 com Cimzia 400 mg a cada duas semanas, versus -2,9 a -3,3 para o placebo na Semana 16.

Adicionalmente, na Semana 16, o tratamento com Cimzia foi associado a uma maior proporção de doentes a alcançarem uma pontuação no DLQI de 0 ou 1 (Cimzia 400 mg a cada 2 semanas, 45,5% e 50,6%, respetivamente, Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, 47,4% e 46,2%, respetivamente, versus placebo, 5,9% e 8,2%, respetivamente).

As melhorias na pontuação DLQI foram sustentadas ou diminuíram ligeiramente até à Semana 144.

Os doentes tratados com Cimzia relataram uma melhoria superior, comparativamente aos tratados com o placebo, na Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)-D.

Imunogenicidade

Os dados abaixo refletem a percentagem de doentes cujos resultados dos testes foram considerados positivos para anticorpos contra certolizumab pegol num ensaio ELISA e mais tarde num método mais sensível, e são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do ensaio. A incidência de positividade de anticorpos observada (incluindo anticorpos neutralizantes) num ensaio é altamente dependente de vários fatores, incluindo a sensibilidade e especificidade do ensaio, metodologia do ensaio, manuseamento de amostras, períodos da recolha de amostras, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra certolizumab pegol nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos outros estudos ou com outros produtos pode ser enganadora.

Artrite reumatoide

A percentagem total de doentes com anticorpos para o Cimzia detetáveis pelo menos numa ocasião foi 9,6% nos ensaios clínicos controlados por placebo em doentes com AR. Aproximadamente um terço dos doentes com anticorpos positivos tinha anticorpos com atividade neutralizadora *in vitro*. Os doentes tratados concomitantemente com imunossupressores (MTX) tinham uma taxa de desenvolvimento de anticorpos mais baixa que os doentes que não estavam a tomar imunossupressores, no início do estudo. A formação de anticorpos foi associada a uma baixa concentração plasmática do fármaco e, em alguns doentes, à redução da eficácia.

Em 2 ensaios abertos de longo termo (até 5 anos de exposição), a percentagem total de doentes com anticorpos detetáveis para o Cimzia em pelo menos uma ocasião foi de 13% (8,4% do total dos doentes tiveram formação transitória de anticorpos e um adicional de 4,7% tiveram formação persistente de anticorpos para o Cimzia). A percentagem total de doentes que foram positivos para anticorpos com uma redução persistente da concentração plasmática do medicamento foi estimada em 9,1%. De uma forma semelhante aos ensaios controlados com placebo, a positividade para anticorpos foi associada a eficácia reduzida em alguns doentes.

Um modelo farmacodinâmico baseado nos dados de um ensaio de Fase III prediz que cerca de 15% dos doentes desenvolvem anticorpos em 6 meses no regime de dose recomendado (200 mg a cada 2 semanas a seguir a uma dose de carga), sem o co-tratamento com o MTX. Este número diminui com o aumento das doses do tratamento concomitante com MTX. Estes dados estão razoavelmente de acordo com os dados observados.

Artrite psoriática

A percentagem total de doentes com anticorpos para o Cimzia detetáveis em pelo menos uma ocasião até à Semana 24 foi de 11,7% na fase III do ensaio clínico controlado com placebo em doentes com artrite psoriática. A formação de anticorpos foi associada a uma diminuição das concentrações plasmáticas do fármaco.

Durante todo o estudo (até 4 anos de exposição), a percentagem total de doentes com anticorpos contra Cimzia detetáveis em pelo menos uma situação foi de 17,3% (8,7% tinham formação transitória e outros 8,7% tinham formação persistente de anticorpos contra Cimzia). A percentagem total de doentes que foram anticorpos positivos com uma redução persistente da concentração plasmática do fármaco foi estimada em 11,5%.

Psoriase em placas

Nos estudos controlados com placebo e medicamento ativo de fase III, as percentagens de doentes que foram positivos para anticorpos contra Cimzia em pelo menos uma ocasião durante o tratamento até à Semana 48 foram de 8,3% (22/265) e 19,2% (54/281) para Cimzia 400 mg a cada 2 semanas e Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, respetivamente. Nos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2, sessenta doentes apresentaram anticorpos positivos, 27 destes doentes foram avaliados para anticorpos neutralizantes e os testes foram positivos. As primeiras ocorrências de positividade para anticorpos no período de tratamento em regime aberto foram observadas em 2,8% (19/668) dos doentes. A positividade para anticorpos foi associada a uma redução da concentração plasmática do medicamento e alguns doentes a uma eficácia reduzida.

Espondiloartrite axial

AS001

A percentagem global de doentes com anticorpos contra Cimzia detetáveis em pelo menos uma ocasião até à Semana 24 foi de 4,4% no ensaio de fase III AS001, controlado por placebo, em doentes com espondiloartrite axial (subpopulações de espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica). A formação de anticorpos foi associada a uma concentração reduzida de medicamento no plasma.

Durante o decurso do estudo (até 192 semanas), a percentagem global de doentes com anticorpos contra Cimzia detetáveis em pelo menos uma ocasião foi de 9,6% (4,8% tinham formação transitória e outros 4,8% tinham formação persistente de anticorpos contra Cimzia). A percentagem global de doentes que foram positivos para anticorpos com uma redução persistente da concentração do medicamento no plasma foi estimada em 6,8%.

AS0006 e C-OPTIMISE

No estudo AS0006 foi utilizado, pela primeira vez, um ensaio mais sensível e tolerante ao medicamento (e posteriormente também no estudo C-OPTIMISE), resultando numa proporção superior de amostras com anticorpos contra Cimzia mensuráveis e portanto numa incidência superior de doentes classificados como positivos para anticorpos. No AS0006, a incidência global de doentes positivos para anticorpos contra Cimzia foi de 97% (248/255 doentes) após 52 semanas de tratamento. Apenas as titulações mais elevadas foram associadas a níveis plasmáticos reduzidos de Cimzia; no entanto, não foi observado qualquer impacto na eficácia. Foram observados resultados semelhantes em relação aos anticorpos contra Cimzia no C-OPTIMISE. Os resultados do C-OPTIMISE indicam também que uma redução para uma dose de Cimzia 200 mg a cada 4 semanas não altera os resultados de imunogenicidade.

Cerca de 22% (54/248) dos doentes no AS0006 positivos em qualquer momento para anticorpos anti-Cimzia tinham anticorpos classificados como neutralizantes. O estado de neutralização dos anticorpos no C-OPTIMISE não foi avaliado.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As concentrações plasmáticas de certolizumab pegol foram de um modo geral proporcionais à dose. A farmacocinética observada em doentes com artrite reumatoide e psoríase foi consistente com a observada em indivíduos saudáveis.

Absorção

Após administração subcutânea, os máximos de concentrações plasmáticas de certolizumab pegol foram alcançados entre as 54 e 171 horas após a injeção. O certolizumab pegol tem uma biodisponibilidade (F) de aproximadamente 80% (varia entre 76% e 88%) após uma administração subcutânea comparando com uma administração intravenosa.

Distribuição

O volume de distribuição aparente (V/F) foi estimado em 8,01 l numa análise farmacocinética numa população de doentes com artrite reumatoide e em 4,71 l numa análise farmacocinética populacional de doentes com psoríase em placas.

Biotransformação e eliminação

A peguilização, ligação covalente dos polímeros de PEG aos péptidos, atrasa a eliminação destes da circulação por uma variedade de mecanismos, incluindo diminuição da depuração renal, diminuição da proteólise e diminuição da imunogenicidade. Em concordância, certolizumab pegol é um fragmento Fab' de um anticorpo conjugado com PEG no sentido de aumentar o tempo de semivida plasmático terminal do Fab' para um valor comparável um medicamento com anticorpo completo. A semivida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) foi de aproximadamente 14 dias para todas as doses testadas.

A depuração após administração subcutânea foi estimada em 21,0 ml/h numa análise farmacocinética de uma população com artrite reumatoide, com uma variabilidade interindividual de 30,8% (CV) e uma variabilidade intraindividual de 22,0%. Quando avaliada, utilizando o método ELISA anterior, a presença de anticorpos para o certolizumab pegol resultou num aumento da depuração de aproximadamente 3 vezes. Comparando com uma pessoa de 70 kg, a depuração é 29% mais baixa e 38% mais elevada em indivíduos com AR com 40 kg e 120 kg, respetivamente. A depuração após administração por via subcutânea em doentes com psoríase foi de 14 ml/h com variabilidade interindividual de 22,2% (CV).

O fragmento Fab' inclui compostos proteicos e espera-se que estes sejam degradados a péptidos e aminoácidos através de proteólise. O componente do PEG desconjugado é rapidamente eliminado do plasma e é excretado por via renal numa extensão desconhecida.

Populações especiais

Compromisso renal

Não foram realizados ensaios clínicos específicos para avaliar o efeito do compromisso renal na farmacocinética do certolizumab pegol ou da sua fração PEG. Contudo, uma análise farmacocinética populacional baseada nos indivíduos com compromisso renal ligeiro demonstrou não haver efeito da depuração da creatinina. Os dados existentes são insuficientes para fornecer uma recomendação da dose, em caso de compromisso renal moderado a grave. É esperado que a farmacocinética da fração PEG do certolizumab pegol seja dependente da função renal mas não foi avaliada em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Não foram realizados ensaios clínicos específicos para avaliar o efeito do compromisso hepático na farmacocinética do certolizumab pegol.

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Não foram realizados ensaios clínicos específicos em doentes idosos. Contudo, não se verificou nenhum efeito da idade numa análise farmacocinética populacional em doentes com artrite reumatoide dos quais 78 indivíduos (13,2% da população) tinham uma idade igual ou superior a 65 anos e o indivíduo mais idoso tinha 83 anos. Nenhum efeito da idade foi observado numa análise farmacocinética populacional em doentes adultos com psoríase em placas.

Gravidez

Num estudo clínico, 21 mulheres receberam Cimzia numa dose de manutenção de 200 mg ou 400 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas, durante a gravidez e, pelo menos, 13 semanas após o parto (ver secção 4.6).

Com base na modelação farmacocinética da população, a média da exposição sistémica a Cimzia para os regimes posológicos estudados foi estimada como 22% (AUC) e 36% (C_{\min}) mais reduzida durante a gravidez (com a maior redução observada no terceiro trimestre) relativamente ao pós-parto ou em pessoas não grávidas.

Embora as concentrações plasmáticas de certolizumab pegol fossem mais baixas durante a gravidez comparativamente ao pós-parto, estavam ainda no intervalo de concentrações observado em doentes adultas não grávidas com psoríase, axSpA e artrite reumatoide.

Género

Não houve efeito do género na farmacocinética do certolizumab pegol. Como a depuração diminui com a diminuição do peso corporal, o género feminino pode geralmente obter uma maior exposição sistémica ao certolizumab pegol.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Com base em dados de ensaios clínicos de fase II e fase III em doentes com artrite reumatoide, foi estabelecida uma relação exposição-resposta da população entre a concentração plasmática média de certolizumab pegol durante um intervalo de dosagem ($C_{\text{média}}$) e eficácia (definição de respondedor ACR20). A $C_{\text{média}}$ que tipicamente produziu metade da probabilidade máxima de resposta ACR 20 (EC50) foi 17 µg/ml (95% IC: 10-23 µg/ml). Da mesma forma, com base nos dados de ensaios clínicos de fase III em doentes com psoríase, estabeleceu-se uma relação exposição-resposta da população entre a concentração plasmática de certolizumab pegol e PASI com EC90 de 11,1 µg/ml.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os principais ensaios não-clínicos de segurança foram realizados em macacos *cynomolgus*. Em ratos e macacos, para doses mais elevadas que as administradas em seres humanos, a histopatologia revelou vacuolização celular, presente principalmente nos macrófagos, em vários órgãos (nódulos linfáticos, locais da injeção, baço, glândulas suprarrenais, útero, colo do útero, plexo coroide do cérebro e nas células epiteliais do plexo coroide). Provavelmente este resultado foi causado pela captação celular da fração PEG. Estudos funcionais *in vitro* de macrófagos humanos vacuolados indicaram que todas as funções testadas foram mantidas. Estudos em ratos indicaram que > 90% do PEG administrado foi eliminado em 3 meses após administração única, com a urina a ser a principal via de excreção.

Não existe reação cruzada entre o certolizumab pegol e o TNF dos roedores. Assim, os estudos de toxicidade reprodutiva foram realizados com um reagente homólogo que reconhece o TNF do rato. O valor destes dados para a avaliação do risco humano pode ser limitado. Não foram observados efeitos adversos no bem-estar materno nem na fertilidade das fêmeas nem nos índices reprodutivos embriofetal, perinatal e pós-natal em ratos, utilizando um Fab' de roedor PEguiado anti-TNF α de rato (cTN3 PF) após supressão contínua do TNF α . Em ratos machos foi observada uma diminuição na mobilidade dos espermatozoides e uma tendência para redução do número de espermatozoides.

Estudos de distribuição demonstraram que a passagem de cTN3 PF através da placenta e do leite para a circulação do feto e do recém-nascido é negligenciável. O certolizumab pegol não se liga ao recetor humano neonatal Fc (FcRn). Os dados provenientes de um modelo humano de transferência placentária em circuito fechado *ex vivo* sugerem uma passagem reduzida ou negligenciável para o compartimento fetal. Além disso, experiências de transcitose mediada por FcRn em células transfetadas com FcRn humano mostraram uma passagem negligenciável (ver secção 4.6).

Não foram demonstrados efeitos mutagénicos ou clastogénicos em estudos pré-clínicos.
Não foram realizados estudos carcinogénicos com certolizumab pegol.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Acetato de sódio
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Ver também a secção 6.4 para informações sobre o prazo de validade relativo à conservação à temperatura ambiente até um máximo de 25 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

As seringas pré-cheias podem ser conservadas à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único máximo de 10 dias com proteção contra a luz. No final deste período, as seringas pré-cheias **têm que ser usadas ou eliminadas**.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia de 1 ml (vidro tipo I) com um êmbolo (borracha de bromobutil) contendo 200 mg de certolizumab pegol. A proteção da agulha é de borracha de estireno-butadieno que contém um derivado do latex de borracha natural (ver secção 4.4).

Embalagem com 2 seringas pré-cheias e 2 gazes com álcool.

Embalagem múltipla com 6 (3 pacotes de 2) seringas pré-cheias e 6 (3 pacotes de 2) gazes com álcool.

Embalagem com 2 seringas pré-cheias com proteção da agulha e 2 gazes com álcool (apenas para utilização por profissionais de saúde).

Embalagem múltipla com 10 (5 pacotes de 2) seringas pré-cheias e 10 (5 pacotes de 2) gazes com álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções detalhadas para a preparação e administração de Cimzia em seringas pré-cheias são apresentadas no folheto informativo.

Este medicamento é apenas para uso único. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 1 de outubro de 2009

Data da última renovação: 16 de maio de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 200 mg de certolizumab pegol em 1 ml.

Certolizumab pegol é um fragmento Fab' de um anticorpo recombinante humanizado contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) expresso na *Escherichia coli* e conjugado com polietilenoglicol (PEG).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção)

Solução límpida a opalescente, incolor a amarela. O pH da solução é aproximadamente 4,7.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

Cimzia, em associação com metotrexato (MTX), é indicado para:

- o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa, moderada a grave, em doentes adultos, quando a resposta a fármacos modificadores da evolução da doença reumatismal (DMARD), incluindo o MTX, foi inadequada. Cimzia pode ser utilizado em monoterapia no caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento continuado com MTX é inadequado
- o tratamento da AR grave, ativa e progressiva em adultos que não tenham sido tratados previamente com MTX ou outros DMARD.

Foi demonstrado que Cimzia reduz a taxa de progressão das lesões nas articulações, medida através de radiografia e leva também a uma melhoria da função física, quando administrado em associação com MTX.

Espondiloartrite axial

Cimzia é indicado no tratamento de doentes adultos com espondiloartrite axial ativa grave compreendendo:

Espondilite anquilosante (AS) (também conhecida como espondiloartrite axial radiográfica)

Adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tenham tido uma resposta inadequada ou são intolerantes aos fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE).

Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de AS (também conhecida como espondiloartrite axial não-radiográfica)

Adultos com espondiloartrite axial ativa grave sem evidência radiográfica de AS mas com sinais objetivos de inflamação através de proteína C-reativa (PCR) aumentada e/ou imagiologia de ressonância magnética (RM), que tenham tido uma resposta inadequada ou sejam intolerantes aos AINE.

Artrite psoriática

Cimzia, em combinação com MTX, é indicado no tratamento da artrite psoriática ativa em adultos quando a resposta a terapêutica prévia com DMARD foi inadequada.

Cimzia pode ser utilizado em monoterapia no caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato é inadequado.

Psoríase em placas

Cimzia é indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que são elegíveis para terapêutica sistémica.

Para informação detalhada, consultar a secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e seguido por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento das patologias para as quais Cimzia tem indicação. Os doentes devem receber o cartão de lembrete especial.

Posologia

Artrite reumatoide, artrite psoriática, espondiloartrite axial, psoríase em placas

Dose de carga

A dose inicial recomendada de Cimzia para doentes adultos é 400 mg (administrado com 2 injeções subcutâneas de 200 mg cada) nas semanas 0, 2 e 4. Na artrite reumatoide e artrite psoriática, o MTX deve ser administrado continuamente durante o tratamento com Cimzia quando seja apropriado.

Dose de manutenção

Artrite reumatoide

Após a dose inicial, a dose de manutenção recomendada de Cimzia para doentes adultos com artrite reumatoide é 200 mg cada 2 semanas. Quando a resposta clínica é confirmada, pode ser considerada uma dose de manutenção alternativa de 400 mg cada 4 semanas. O MTX deve ser administrado continuamente durante o tratamento com Cimzia quando seja apropriado.

Espondiloartrite axial

Após a dose inicial, a dose de manutenção recomendada de Cimzia para doentes adultos com espondiloartrite axial é 200 mg cada 2 semanas ou 400 mg cada 4 semanas. Após pelo menos 1 ano de tratamento com Cimzia, nos doentes em remissão sustentada, pode ser considerada uma dose reduzida de manutenção de 200 mg a cada 4 semanas (ver secção 5.1).

Artrite psoriática

Após a dose inicial, a dose de manutenção recomendada de Cimzia para doentes adultos com artrite psoriática é 200 mg cada 2 semanas. Quando a resposta clínica é confirmada, pode ser considerada uma dose de manutenção alternativa de 400 mg cada 4 semanas. O MTX deve ser administrado continuamente durante o tratamento com Cimzia quando seja apropriado.

Para as indicações supracitadas, os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente obtida em 12 semanas de tratamento. A terapêutica contínua deve ser reconsiderada cuidadosamente em doentes que não demonstram qualquer benefício terapêutico durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

Psoriase em placas

Após a dose inicial, a dose de manutenção de Cimzia para doentes adultos com psoriase em placas é de 200 mg a cada 2 semanas. Pode ser considerada uma dose de 400 mg a cada 2 semanas em doentes com resposta insuficiente (ver secção 5.1).

Os dados disponíveis em adultos com psoriase em placas sugerem que uma resposta clínica é geralmente alcançada dentro de 16 semanas de tratamento. A continuação da terapêutica deve ser cuidadosamente reconsiderada em doentes que não tenham demonstrado evidência de benefício terapêutico nas primeiras 16 semanas de tratamento. Alguns doentes com uma resposta parcial inicial podem melhorar posteriormente com a continuação do tratamento além das 16 semanas.

Dose em falta

Os doentes que falhem uma dose devem ser avisados para efetuarem a injeção da próxima dose assim que se lembrem e posteriormente procederem à injeção das doses seguintes como indicado.

Populações especiais

População pediátrica (< 18 anos de idade)

A eficácia e segurança de Cimzia em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Doentes idosos (≥ 65 anos de idade)

Não é necessário ajuste de dose. As análises farmacocinéticas populacionais não revelaram efeito da idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal e hepático

A administração de Cimzia não foi estudada nestas populações de doentes. Não podem ser feitas recomendações de doses (ver secção 5.2).

Modo de administração

O conteúdo total (1 ml) da caneta pré-cheia deve ser administrado como injeção subcutânea única. Os locais apropriados para a injeção incluem a coxa e o abdómen.

Os doentes podem autoadministrar o medicamento utilizando a caneta pré-cheia caso o médico determine que tal é apropriado, após treino adequado da técnica de injeção e com seguimento médico, se necessário. O médico deve discutir com o doente qual opção de apresentação injetável é a mais apropriada.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A tuberculose ativa ou outras infecções graves tais como sepsia ou infecções oportunistas (ver secção 4.4).

Insuficiência cardíaca moderada a grave (classes III/IV NYHA) (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Infeções

Antes, durante e depois do tratamento com Cimzia, os doentes devem ser monitorizados com atenção para se detetarem sinais ou sintomas de infeções incluindo tuberculose. Tendo em conta que a eliminação de certolizumab pegol pode demorar até 5 meses, a monitorização deve ser feita de modo contínuo durante este período (ver secção 4.3).

O tratamento com Cimzia não deve ser iniciado em doentes com uma infeção ativa clinicamente importante, incluindo infeções crónicas ou localizadas, até que a infeção esteja controlada (ver secção 4.3).

Os doentes que desenvolvam uma nova infeção durante o tratamento com Cimzia devem ser monitorizados com atenção. Caso o doente desenvolva uma nova infeção grave a administração de Cimzia pode ter de ser descontinuada até que a infeção esteja controlada. Os médicos devem ponderar com precaução o uso de Cimzia em doentes com história de infeção recorrente ou oportunista ou com condições subjacentes que podem predispor os doentes para infeções, incluindo o uso concomitante de medicamentos imunossupressores.

Os doentes com artrite reumatoide podem não manifestar os sinais típicos de infeção, incluindo febre, devido à sua doença e uso concomitante de medicamentos. Assim, a deteção precoce de qualquer infeção, em particular de formas de apresentação atípicas de infeções graves, é imperativa para minimizar atrasos no diagnóstico e no início do tratamento.

Em doentes tratados com Cimzia já foram descritos casos de infeções graves, tais como sepsia e tuberculose (incluindo doença miliar, disseminada e extrapulmonar), e infeções oportunistas (por exemplo, histoplasmose, nocardiose e candidíases). Algumas destas situações foram fatais.

Tuberculose

Antes do início do tratamento com Cimzia, todos os doentes devem ser avaliados relativamente ao estado ativo ou inativo (latente) da infeção tuberculosa. Esta avaliação deve incluir uma história clínica detalhada para doentes com história pessoal de tuberculose, com uma possível exposição prévia a doentes com tuberculose ativa e doentes com uma prévia e/ou atual terapêutica com imunossupressores. Todos os doentes devem ser submetidos a testes de rastreio, tais como o teste da tuberculina e radiografia do tórax (podem ser aplicadas recomendações locais). É recomendado que a realização destes testes seja registada no cartão de lembrete do doente. Os prescritores devem recordar-se do risco de um resultado falso negativo no teste da tuberculina, especialmente em indivíduos gravemente doentes ou imunocomprometidos.

Se a tuberculose na forma ativa for diagnosticada antes ou durante o tratamento, a terapêutica com Cimzia não deve ser iniciada ou tem de ser descontinuada (ver secção 4.3).

Se se suspeitar de tuberculose na forma inativa (“latente”), deve consultar-se um médico com experiência no tratamento da tuberculose. Em todas as situações abaixo descritas, a relação risco/benefício da terapêutica com Cimzia deve ser considerada cuidadosamente.

Se for diagnosticada tuberculose latente, deve ser iniciada uma terapêutica antituberculosa adequada antes de se iniciar o tratamento com Cimzia e em concordância com as recomendações locais. O uso de terapêutica antituberculosa deve ser também considerado, antes de se iniciar o tratamento com Cimzia, em doentes com história de tuberculose latente ou ativa, nos quais não exista uma confirmação de um tratamento adequado, e em doentes com fatores de risco significativos para a tuberculose, independentemente de apresentarem um resultado negativo para a tuberculose latente. Deve ser considerada a realização de testes biológicos para rastreio da tuberculose, antes de se iniciar

o tratamento com Cimzia, caso exista a possibilidade de infecção por tuberculose latente, apesar da vacinação BCG.

Apesar do tratamento profilático prévio ou concomitante para a tuberculose, ocorreram casos de tuberculose ativa em doentes tratados com antagonistas do TNF incluindo o Cimzia. Alguns doentes que foram tratados com sucesso para a tuberculose ativa desenvolveram novamente tuberculose enquanto estavam a ser tratados com Cimzia.

Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se ocorrerem sinais ou sintomas (por exemplo, tosse persistente, caquexia/perda de peso, febre baixa, apatia) sugestivos de uma infecção tuberculosa durante ou após a terapêutica com Cimzia.

Reativação do vírus da Hepatite B (VHB)

Ocorreu reativação do VHB em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo certolizumab pegol, e que eram portadores crónicos deste vírus (por ex., positivos para os抗igénios de superfície). Alguns destes casos tiveram um resultado fatal.

Os doentes devem ser testados para o VHB antes de iniciar o tratamento com Cimzia. Recomenda-se que os doentes com resultados positivos para a infecção por VHB consultem um médico com experiência no tratamento da hepatite B.

Os portadores do VHB que necessitem de tratamento com Cimzia devem ser monitorizados de perto relativamente a sinais clínicos e sintomas de infecção pelo VHB ativa, durante a terapêutica e durante vários meses após o final do tratamento. Não estão disponíveis dados adequados relativamente ao tratamento de doentes, portadores do VHB, com terapêutica antivírica associada a antagonistas do TNF para prevenir a reativação do VHB. Nos doentes em que ocorrer reativação do VHB, o tratamento com Cimzia deve ser interrompido e deve iniciar-se terapêutica antivírica efetiva com tratamento de suporte adequado.

Doenças malignas e linfoproliferativas

O papel potencial da terapêutica com antagonistas do TNF no desenvolvimento de doenças malignas não é conhecido. Deve ter-se precaução quando for considerada uma terapêutica com um antagonista do TNF em doentes com história de doença maligna ou quando for considerado tratamento contínuo em doentes que desenvolveram doença maligna.

Com base no conhecimento atual, não pode ser excluído o possível risco de desenvolvimento de linfomas, leucemia ou outras doenças malignas em doentes tratados com antagonistas do TNF.

Em ensaios clínicos com Cimzia e outros antagonistas do TNF, foram descritos mais casos de linfoma e outras doenças malignas em doentes a receberem antagonistas do TNF que nos doentes do grupo controlo a receber placebo (ver secção 4.8). Na experiência pós-comercialização têm sido notificados casos de leucemia em doentes tratados com antagonistas do TNF. Existe um risco acrescido de linfoma e leucemia em doentes com artrite reumatoide com doença inflamatória prolongada e altamente ativa, o que complica a estimativa do risco.

Não foram realizados ensaios que incluíssem doentes com história de doença maligna ou que continuassem o tratamento em doentes que desenvolveram doenças malignas enquanto recebiam Cimzia.

Cancro da pele

Foram relatados casos de melanoma e de carcinoma de células Merkel em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo o certolizumab pegol (ver secção 4.8). Recomenda-se que sejam efetuados exames de pele periódicos, particularmente em doentes com fatores de risco para o cancro da pele.

Doenças malignas pediátricas

Durante a experiência pós-comercialização, têm sido reportadas doenças malignas, por vezes fatais, em crianças, adolescentes e jovens adultos (com idade até aos 22 anos) tratados com antagonistas do TNF (início da terapêutica ≤ 18 anos de idade). Aproximadamente metade dos casos eram linfomas. Os outros casos representavam uma variedade de outras doenças malignas diferentes e incluíam doenças malignas raras geralmente associadas à imunossupressão. O risco de desenvolvimento de doenças malignas em crianças e adolescentes tratados com antagonistas do TNF não pode ser excluído.

Foram notificados casos pós-comercialização de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) em doentes tratados com antagonistas do TNF. Este tipo raro de linfoma de células T tem uma progressão muito agressiva e geralmente é fatal. A maioria dos casos notificados com antagonistas do TNF ocorreu em adolescentes e jovens adultos do sexo masculino com doença de Crohn ou colite ulcerosa. Quase todos estes doentes tinham recebido tratamento com imunossupressores, azatioprina e/ou 6-mercaptopurina concomitantemente com um antagonista do TNF durante ou antes do diagnóstico. O risco para o desenvolvimento de linfoma hepatoesplénico de células T nos doentes tratados com Cimzia não pode ser excluído.

Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)

Num ensaio clínico exploratório que avaliou o uso de outro antagonista do TNF, infliximab, em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, foram descritas mais doenças malignas nos doentes tratados com infliximab em comparação com os doentes do grupo de controlo, principalmente no pulmão ou cabeça e pescoço. Todos os doentes tinham história de tabagismo intenso. Deste modo, deve ter-se precaução quando se usar qualquer antagonista do TNF em doentes com DPOC, assim como em doentes com risco acrescido para doenças malignas devido à história de consumo intenso de tabaco.

Insuficiência cardíaca congestiva

Cimzia é contraindicado em doentes com insuficiência cardíaca moderada a grave (ver secção 4.3). Num ensaio clínico com outro antagonista do TNF, foi observado um agravamento da insuficiência cardíaca congestiva e um incremento da mortalidade devido a insuficiência cardíaca congestiva. Casos de insuficiência cardíaca congestiva foram igualmente descritos em doentes com artrite reumatoide tratados com Cimzia. Cimzia deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). O tratamento com Cimzia deve ser descontinuado em doentes que desenvolvam novos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva ou tenham agravamento dos já existentes.

Reações hematológicas

Casos de pancitopenia, incluindo anemia aplásica, são raros com os antagonistas do TNF. Foram descritas reações adversas do sistema hematológico com Cimzia, incluindo citopenias clinicamente significativas (por exemplo, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) (ver secção 4.8). Todos os doentes devem ser aconselhados a procurar ajuda médica imediata se desenvolverem sinais ou sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou infecção (por exemplo, febre persistente, contusões, hemorragias, palidez) durante o tratamento com Cimzia. A descontinuação da terapêutica com Cimzia deve ser considerada em doentes com anomalias hematológicas significativas confirmadas.

Eventos neurológicos

A utilização de antagonistas do TNF tem sido associada a casos raros de novas ocorrências ou exacerbação de sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica de doenças desmielinizantes, incluindo esclerose múltipla. Nos doentes com existência prévia ou início recente de doenças desmielinizantes, os benefícios e riscos do tratamento com antagonistas do TNF devem ser cuidadosamente ponderados antes de se iniciar a terapêutica com Cimzia. Foram descritos casos raros de lesões neurológicas, incluindo convulsões, nevrite e neuropatia periférica, em doentes tratados com Cimzia.

Hipersensibilidade

Raramente, foram descritas reações de hipersensibilidade graves após a administração de Cimzia. Algumas destas reações ocorreram após a primeira administração de Cimzia. Se ocorrerem reações graves, a administração de Cimzia deve ser descontinuada imediatamente e instituída uma terapêutica adequada.

Existem dados limitados relativamente à utilização de Cimzia em doentes nos quais se registou uma reação grave de hipersensibilidade a outro antagonista do TNF; é necessária precaução nestes doentes.

Sensibilidade ao látex

A proteção da agulha no interior da tampa removível da caneta pré-cheia de Cimzia contém um derivado do látex de borracha natural (ver secção 6.5). O contacto com o látex de borracha natural pode causar reações alérgicas graves em indivíduos sensíveis ao látex. Até à data, não foi detetada nenhuma proteína de látex antigénica na tampa removível da caneta pré-cheia de Cimzia. Apesar disso, não é possível excluir completamente um risco potencial de reações de hipersensibilidade em indivíduos sensíveis ao látex.

Imunossupressão

Tendo em conta que o fator de necrose tumoral (TNF) medeia a inflamação e modula as respostas imunológicas celulares, existe a possibilidade de os antagonistas do TNF, incluindo Cimzia, causarem imunossupressão, afetando as defesas do hospedeiro contra as infecções e doenças malignas.

Autoimunidade

O tratamento com Cimzia pode resultar na formação de anticorpos antinucleares (ANA) e, pouco frequentemente, no desenvolvimento de uma síndrome do tipo Lúpus (ver secção 4.8). O impacto do tratamento prolongado com Cimzia no desenvolvimento de doenças autoimunes é desconhecido. Se um doente apresentar sintomas sugestivos de uma síndrome do tipo Lúpus a seguir ao tratamento com Cimzia, o tratamento deve ser descontinuado. Cimzia não foi estudado especificamente em populações com lúpus (ver secção 4.8).

Vacinações

Os doentes tratados com Cimzia podem receber vacinas, exceto vacinas vivas. Não estão disponíveis dados relativos a resposta a vacinações vivas ou transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em doentes tratados com Cimzia. As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com Cimzia.

Num ensaio clínico controlado com placebo em doentes com artrite reumatoide, foi observada uma resposta de anticorpos semelhante entre os grupos tratados com Cimzia e com placebo quando a vacina antipneumocócica poliosídica e vacina contra a gripe foram administradas concomitantemente com Cimzia. Os doentes que receberam Cimzia e metotrexato concomitantemente tiveram uma resposta humoral inferior quando comparados com doentes que apenas receberam Cimzia. O significado clínico destes resultados é desconhecido.

Utilização concomitante com outros produtos biológicos

Foram descritas infecções graves e neutropenia em ensaios clínicos com a utilização concomitante de anacinra (um antagonista da interleucina-1) ou abatacept (um modulador do CD28) e outro antagonista do TNF, o etanercept, sem benefício adicional comparando com a terapêutica com antagonista do TNF isolado. Tendo em conta a natureza dos acontecimentos adversos observados com a associação de outro antagonista do TNF quer com abatacept quer com anacinra, toxicidades semelhantes poderão também resultar da associação de anacinra ou abatacept com outros antagonistas do TNF. Assim sendo, não é recomendado o uso de certolizumab pegol em associação com anacinra ou abatacept (ver secção 4.5).

Cirurgia

Existe uma experiência limitada sobre a segurança de procedimentos cirúrgicos em doentes tratados com Cimzia. A semivida de 14 dias do certolizumab pegol deve ser tida em consideração em caso de ter sido planeado um procedimento cirúrgico. Um doente que necessite de cirurgia durante o tratamento com Cimzia deve ser monitorizado com atenção para infeções e devem ser tomadas medidas apropriadas.

Medição do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)

Têm sido detetadas interferências com determinados ensaios de coagulação em doentes tratados com Cimzia. Cimzia pode causar resultados erroneamente elevados na medição do TTPa em doentes sem alterações da coagulação. Este efeito foi observado com os testes TTP-Anticoagulante Lúpico (*PPT-LA*) e com os testes automatizados de Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada Alvo Padrão (*STA-TTPa*) ambos da *Diagnostica Stago* e com os testes de sílica *HemosIL APTT-SP* líquido e *HemosIL* liofilizado da *Instrumentation Laboratories*. Outros ensaios TTPa podem ser afetados igualmente. Não existe evidência de que a terapêutica com Cimzia tenha um efeito na coagulação *in vivo*. Deve ser dada uma atenção especial à interpretação de resultados anormais da coagulação depois dos doentes serem tratados com Cimzia. Não foram observadas interferências no tempo de trombina (TT) nem no tempo de protrombina (TP).

Doentes idosos

Em ensaios clínicos, houve aparentemente uma maior incidência de infeções entre indivíduos com idade ≥ 65 anos, comparando com indivíduos mais jovens, embora a experiência seja limitada. O tratamento com Cimzia deve ser feito com precaução quando feito em doentes idosos e deve ser dada uma atenção particular à ocorrência de infeções.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O tratamento concomitante com metotrexato, corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e analgésicos não demonstrou efeitos sobre a farmacocinética do certolizumab pegol com base numa análise farmacocinética populacional.

Não é recomendada a associação de certolizumab pegol e anacinra ou abatacept (ver secção 4.4).

A administração concomitante de Cimzia com metotrexato não teve um efeito significativo na farmacocinética do metotrexato. Numa comparação entre estudos, a farmacocinética do certolizumab pegol revelou-se similar à observada previamente em indivíduos saudáveis.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

O uso de contraceção adequada em mulheres com potencial para engravidar deve ser considerado. Para mulheres que estejam a planear engravidar, deve ser avaliada a necessidade clínica do tratamento em curso com Cimzia. Se for tomada a decisão de eliminar Cimzia do organismo antes da conceção, a contraceção deve ser mantida durante 5 meses após a última dose de Cimzia (ver secção 5.2).

Gravidez

Dados em humanos

Uma quantidade elevada de dados (mais de 1500 mulheres grávidas expostas a Cimzia durante o primeiro trimestre) de gravidezes prospectivas notificadas com resultados de gravidez conhecidos, indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal. A recolha de dados contínua está em curso com notificação de casos de farmacovigilância e registo de gravidez.

Num registo de gravidez (o estudo OTIS), a proporção de defeitos congénitos major em bebés recém-nascidos foi 15/132 (11,4%) em mulheres tratadas com Cimzia pelos menos durante o primeiro trimestre e 8/126 (6,3%) em mulheres com as mesmas indicações de doença, mas não tratadas com Cimzia (risco relativo 1,85; IC de 95%; 0,74 a 4,60). Foi observada uma associação semelhante quando mulheres tratadas com Cimzia foram comparadas com mulheres sem doença consistente com

as indicações aprovadas de Cimzia (proporção 10/126 [7,9%] e risco relativo 1,65; IC de 95%; 0,75 a 3,64). Não foi identificado qualquer padrão de defeitos major ou menores. Não houve diferenças significativas entre o grupo tratado com Cimzia e ambos os grupos de comparação para aborto espontâneo, infecções oportunistas ou graves, hospitalização, reações adversas à vacina, em crianças que foram seguidas até aos 5 anos de idade. Não foram notificados nados-mortos ou abortos no braço Cimzia, enquanto foram notificados 2 nados-mortos e 3 abortos no braço de doença sem exposição. A interpretação dos dados pode ser afetada devido a limitações do método de estudo, incluindo um tamanho de amostra reduzido e um desenho não aleatorizado.

Num estudo clínico de 21 mulheres a receber Cimzia durante a gravidez, as concentrações plasmáticas de certolizumab pegol estavam dentro do intervalo de concentrações observadas em doentes adultas não grávidas (ver secção 5.2).

Num estudo clínico, 16 mulheres foram tratadas com certolizumab pegol (200 mg a cada duas semanas, ou 400 mg a cada 4 semanas) durante a gravidez. As concentrações plasmáticas de certolizumab pegol medidas em 14 bebés no momento do nascimento foram inferiores ao limite de quantificação em 13 amostras; uma foi de 0,042 µg/ml com um razão de plasma bebé/mãe no parto de 0,09%. Na Semana 4 e na Semana 8, todas as concentrações nos bebés eram inferiores ao limite de quantificação. O significado clínico de níveis inferiores de certolizumab pegol em bebés é desconhecido. Recomenda-se esperar um mínimo de 5 meses, após a última administração de Cimzia na mãe, durante a gravidez, antes de administrar vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas (por ex., a vacina BCG), a menos que o benefício da vacinação exceda claramente o risco teórico da administração de vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas nos bebés.

Dados em animais

Estudos em animais utilizando anticorpos de roedor anti-TNF α de rato não revelaram evidência de redução da fertilidade ou de danos para o feto. Contudo, estes são insuficientes para a toxicidade reprodutiva humana (ver secção 5.3). Devido à sua inibição do TNF α , o Cimzia, se administrado durante a gravidez, poderá afetar a resposta imunitária normal em recém-nascidos.

Estudos não clínicos sugerem a passagem de níveis reduzidos ou negligenciáveis de um fragmento Fab' (sem região Fc) homólogo ao certolizumab pegol através da placenta (ver secção 5.3).

Cimzia apenas deverá ser usado durante a gravidez, se necessário do ponto de vista clínico. Não é necessário ajuste posológico.

Amamentação

Cimzia pode ser utilizado durante a amamentação.

Num estudo clínico com 17 mulheres lactantes tratadas com Cimzia, foi observada uma passagem de certolizumab pegol do plasma para o leite materno reduzida. A percentagem da dose de certolizumab pegol materno que passa para um bebé num período de 24 horas, foi estimada entre 0,04% e 0,30%. Adicionalmente, uma vez que o certolizumab pegol é uma proteína que é degradada no trato gastrointestinal após administração oral, espera-se que a biodisponibilidade absoluta seja muito reduzida num bebé em amamentação.

Fertilidade

Foram observados efeitos na mobilidade dos espermatozoides e uma tendência para redução da contagem de espermatozoides, em roedores machos, sem efeito aparente na fertilidade (ver secção 5.3).

Num estudo clínico destinado a avaliar o efeito do certolizumab pegol sobre os parâmetros de qualidade do esperma, 20 indivíduos masculinos saudáveis foram aleatorizados para receber uma única administração de 400 mg de certolizumab pegol ou placebo. Não foram observados efeitos do certolizumab pegol sobre os parâmetros de qualidade do esperma quando comparados com placebo durante as 14 semanas de seguimento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Cimzia pode ter uma influência ligeira sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer tonturas (incluindo vertigens, perturbações visuais e fadiga) a seguir à administração de Cimzia (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Artrite reumatoide

Cimzia foi estudado em 4.049 doentes com artrite reumatoide em ensaios controlados e abertos com duração até 92 meses.

Nos estudos controlados com placebo, os doentes que receberam Cimzia tiveram uma exposição aproximadamente 4 vezes superior à do grupo placebo. Esta diferença de exposição deve-se principalmente ao facto de, nos doentes a receber placebo, existir maior probabilidade de abandono precoce da terapêutica. Para além disso, os estudos RA-I e RA-II previam uma descontinuação obrigatória dos doentes que ainda não tivessem respondido à terapêutica na Semana 16, a maioria dos quais estava a receber placebo.

A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a acontecimentos adversos durante os ensaios controlados foi de 4,4% para os doentes tratados com Cimzia e 2,7% para os doentes tratados com placebo.

As reações adversas mais frequentes pertenciam às classes de sistemas de órgãos “Infeções e Infestações”, notificadas em 14,4% dos doentes tratados com Cimzia e 8,0% dos doentes com placebo, “Perturbações gerais e alterações no local de administração”, notificadas em 8,8% dos doentes tratados com Cimzia e 7,4% dos doentes com placebo, e “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”, notificadas em 7,0% dos doentes tratados com Cimzia e 2,4% dos doentes com placebo.

Espondiloartrite axial

Cimzia foi inicialmente estudado em 325 doentes com espondiloartrite axial ativa (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) no estudo clínico AS001 com duração até 4 anos, o qual inclui uma fase controlada com placebo de 24 semanas, seguida de um período com dupla ocultação de 24 semanas e um período de tratamento de 156 semanas sem ocultação. Cimzia foi subsequentemente estudado em 317 doentes com espondiloartrite axial não-radiográfica num estudo controlado com placebo durante 52 semanas (AS0006). Cimzia foi também estudado em doentes com espondiloartrite axial (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) num estudo clínico com duração até 96 semanas, que incluiu um período de *Run-In* em regime aberto com duração de 48 semanas ($N=736$), seguido de uma fase controlada com placebo durante 48 semanas ($N=313$) para os doentes em remissão sustentada (C-OPTIMISE). Cimzia também foi estudado num estudo em regime aberto com 96 semanas de duração em 89 doentes com axSpA com antecedentes de recidivas documentadas de uveíte anterior. Nos 4 estudos, o perfil de segurança para estes doentes foi consistente com o perfil de segurança na artrite reumatoide e a experiência prévia com Cimzia.

Artrite psoriática

Cimzia foi estudado em 409 doentes com artrite psoriática no estudo clínico PsA001 com duração até 4 anos, o qual inclui uma fase controlada com placebo de 24 semanas, seguida de um período com dupla ocultação de 24 semanas e um período de tratamento de 168 semanas sem ocultação. O perfil de segurança para os doentes com artrite psoriática tratados com Cimzia foi consistente com o perfil de segurança na artrite reumatoide e a experiência prévia com Cimzia.

Psoríase em placas

Cimzia foi estudado em 1.112 doentes com psoríase em estudos controlados e abertos com duração até 3 anos. Na fase III do programa, os períodos iniciais e de manutenção foram seguidos por um

período de tratamento de 96 semanas em regime aberto (ver secção 5.1). O perfil de segurança a longo prazo de Cimzia 400 mg a cada 2 semanas e Cimzia 200 mg a cada 2 semanas foi, de um modo geral, semelhante e consistente com a experiência prévia com Cimzia.

Durante ensaios clínicos controlados até à Semana 16, a proporção de doentes com acontecimentos adversos graves foi de 3,5% para Cimzia e de 3,7% para o placebo.

A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a acontecimentos adversos nos estudos clínicos controlados foi de 1,5% para doentes tratados com Cimzia e 1,4% para doentes tratados com placebo.

As reações adversas mais frequentes notificadas durante a Semana 16 pertenciam às classes de sistemas de órgãos “Infeções e infestações”, notificadas em 6,1% dos doentes tratados com Cimzia e 7% dos doentes tratados com placebo, “Perturbações gerais e alterações no local de administração”, notificadas em 4,1% dos doentes tratados com Cimzia e 2,3% dos doentes tratados com placebo e “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”, notificadas em 3,5% dos doentes tratados com Cimzia e 2,8% dos doentes tratados com placebo.

Tabela com lista de reações adversas

As reações adversas baseadas principalmente na experiência em ensaios clínicos controlados com placebo e casos de pós-comercialização, pelo menos possivelmente relacionadas com Cimzia, estão descritas na Tabela 1 abaixo, de acordo com a frequência e classe de sistemas de órgãos. As categorias de frequência foram definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada categoria de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 Reações adversas em ensaios clínicos e no período de pós-comercialização

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Frequentes	infeções bacterianas (incluindo abcesso), infeções virais (incluindo herpes zoster, papilomavírus e gripe)
	Pouco frequentes	sepsia (incluindo insuficiência multiorgânica, choque séptico), tuberculose (incluindo miliar, disseminada e doença extrapulmonar), infeções fúngicas (incluindo oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	Pouco frequentes	neoplasias malignas do sangue e sistema linfático (incluindo linfoma e leucemia) tumores de órgãos sólidos, cancro de pele não-melanoma, lesões pré-cancerosas (incluindo leucoplasia oral, nevo melanocítico), tumores benignos e quistos (incluindo papiloma da pele)
	Raros	tumores gastrointestinais, melanoma
	Desconhecido	Carcinoma de células Merkel*, sarcoma de Kaposi
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	alterações eosinofílicas, leucopenia (incluindo neutropenia, linfopenia)
	Pouco frequentes	anemia, linfadenopatia, trombocitopenia, trombocitose
	Raros	pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitose, morfologia de leucócitos anómala
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	vasculites, lúpus eritematoso, hipersensibilidade ao fármaco (incluindo choque anafilático), perturbações alérgicas, auto-anticorpos positivos
	Raros	edema angioneurótico, sarcoidose, doença do soro, paniculite (incluindo eritema nodoso), agravamento dos sintomas de dermatomiosite**

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças endócrinas	Raros	doenças da tiroide
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	desequilíbrio eletrolítico, dislipidemia, alterações do apetite, alterações de peso
	Raros	hemossiderose
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	perturbações da ansiedade e do humor (incluindo sintomas associados)
	Raros	tentativa de suicídio, delírio, debilidade mental
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	cefaleias (incluindo enxaqueca), alterações sensoriais
	Pouco frequentes	neuropatias periféricas, tonturas, tremores
	Raros	convulsões, inflamação do nervo craniano, alteração da coordenação ou equilíbrio
	Desconhecido	esclerose múltipla*, síndrome de Guillain-Barré*
Afeções oculares	Pouco frequentes	alterações visuais (incluindo diminuição da visão), inflamação do olho e das pálpebras, perturbação da secreção lacrimal
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	acufenos, vertigens
Cardiopatias	Pouco frequentes	cardiompatias, (incluindo insuficiência cardíaca), perturbações isquémicas da artéria coronária, arritmias (incluindo fibrilação auricular), palpitações
	Raros	pericardite, bloqueio auriculoventricular
Vasculopatias	Frequentes	hipertensão
	Pouco frequentes	hemorragia (em qualquer local), hipercoagulação (incluindo tromboflebite, embolia pulmonar), síncope, edema (incluindo periférico, facial), equimoses (incluindo hematomas, petequias)
	Raros	acidente vascular cerebral, arteriosclerose, fenômeno de Raynaud, livedo reticular, telangiectasias
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	asma e sintomas relacionados, derrame pleural e sintomas, congestão do trato respiratório e inflamação, tosse
	Raros	doença pulmonar intersticial, pneumonite
Doenças gastrointestinais	Frequentes	náuseas
	Pouco frequentes	ascite, ulceração e perfuração gastrointestinal, inflamação gastrointestinal (em qualquer local), estomatite, dispepsia, distensão abdominal, secura orofaríngea
	Raros	odinofagia, hipermotilidade
Afeções hepatobiliares	Frequentes	hepatite (incluindo aumento de enzimas hepáticas)
	Pouco frequentes	hepatopatia (incluindo cirrose), colestase, hiperbilirrubinemia
	Raros	colelitíase
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	erupção cutânea
	Pouco frequentes	alopecia, novos casos ou agravamento de psoríase (incluindo psoríase pustulosa palmo-plantar) e situações afins, dermatites e eczemas, anomalias das glândulas sudoríparas, úlcera cutânea, fotossensibilidade, acne, descoloração da pele, xerose cutânea, afeções da unha e do leito ungueal

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações adversas
	Raros	exfoliação e descamação cutâneas, afeções bolhosas, alteração da textura capilar, síndrome de Stevens-Johnson**, eritema multiforme**, reações liquenóides
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	anomalias musculares, creatina fosfoquinase no sangue aumentada
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	compromisso renal, sangue presente na urina, sintomas na bexiga e uretra
	Raros	nefropatia (incluindo nefrite)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	alterações do ciclo menstrual e das hemorragias uterinas (incluindo amenorreia), afeções mamárias
	Raros	disfunção sexual
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	pirexia, dor (qualquer local), astenia, prurido (qualquer local), reações no local da injeção
	Pouco frequentes	arrepios, doença tipo gripe, alteração na percepção da temperatura, suores noturnos, afrontamento
	Raros	fístula (em qualquer local)
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequentes	fosfatase alcalina no sangue aumentada, duração de coagulação prolongada
	Raros	uricemia aumentada
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Pouco frequentes	lesões traumáticas da pele, dificuldade de cicatrização

*Estes acontecimentos foram relacionados com a classe dos antagonistas do TNF, mas a incidência com certolizumab pegol é desconhecida.

** Estes acontecimentos foram relacionados com a classe dos antagonistas do TNF.

As seguintes reações adversas adicionais foram observadas pouco frequentemente com Cimzia quando utilizado em outras indicações: estenoses e obstruções gastrointestinais, deterioração do estado geral de saúde, aborto espontâneo e azoospermia.

Descrição das reações adversas selecionadas

Infeções

A taxa de incidência de novos casos de infeções em ensaios clínicos controlados por placebo em doentes com artrite reumatoide foi 1,03 por doente-ano para todos os doentes tratados com Cimzia e 0,92 por doente-ano para doentes tratados com placebo. As infeções consistiram principalmente em infeções do trato respiratório superior, infeções do trato urinário, infeções do trato respiratório inferior e infeções virais por herpes (ver secções 4.3 e 4.4).

Nos ensaios clínicos controlados por placebo na artrite reumatoide, existiram mais novos casos de infeções graves nos grupos de tratamento com Cimzia (0,07 por doente-ano; todas as doses), comparado com o placebo (0,02 por doente-ano). As infeções graves mais frequentes incluíram pneumonia e infeções por tuberculose. As infeções graves também incluíram infeções invasivas oportunistas (por exemplo, pneumocistose, esofagite fúngica, nocardiose e herpes zóster disseminado). Não existe evidência de aumento do risco de infeções com exposição continuada ao longo do tempo (ver secção 4.4).

A taxa de incidência de novos casos de infeções em ensaios clínicos controlados com placebo em psoríase foi de 1,37 por doente-ano para todos os doentes tratados com Cimzia e 1,59 por doente-ano para doentes tratados com placebo. As infeções consistiram principalmente em infeções do trato respiratório superior e infeções virais (incluindo infeções por herpes). A incidência de infeções graves foi de 0,02 por doente-ano nos doentes tratados com Cimzia. Nenhuma infeção grave foi notificada

nos doentes tratados com placebo. Não existe evidência de aumento do risco de infecções com exposição continuada ao longo do tempo.

Doenças malignas e linfoproliferativas

Excluindo cancros da pele não-melanoma, foram observados 121 casos de neoplasias malignas, incluindo 5 casos de linfoma, em ensaios clínicos de Cimzia em doentes com artrite reumatoide nos quais um total de 4.049 doentes foi tratado, o que representa 9.277 doentes-ano. Os casos de linfoma ocorreram com uma taxa de incidência de 0,05 por 100 doentes-ano e os de melanoma com uma taxa de incidência de 0,08 por 100 doentes-ano com Cimzia nos ensaios clínicos em doentes com artrite reumatoide (ver secção 4.4). Foi também observado um caso de linfoma na Fase III do ensaio clínico da artrite psoriática.

Excluindo cancros da pele não-melanoma, foram observados 11 casos de neoplasias malignas, incluindo 1 caso de linfoma, nos ensaios clínicos de Cimzia em psoríase, nos quais um total de 1.112 doentes foi tratado, o que representa 2.300 doentes-ano.

Autoimunidade

Em estudos principais na artrite reumatoide, para os indivíduos negativos para ANA no estado inicial, 16,7% dos doentes tratados com Cimzia desenvolveram títulos de positivos para ANA, comparando com 12,0% dos indivíduos no grupo placebo. Para indivíduos negativos para o anticorpo anti-dsDNA no estado inicial, 2,2% dos indivíduos tratados com Cimzia desenvolveram títulos positivos para o anti-dsDNA, comparando com 1,0% dos indivíduos no grupo placebo. Casos de síndrome do tipo Lupus foram descritos com pouca frequência tanto em ensaios clínicos controlados com placebo como em ensaios abertos de acompanhamento para a artrite reumatoide. Raramente ocorreram registos de outras situações de mediação imunológica; a relação causal com Cimzia não é conhecida. É desconhecido o impacto do tratamento a longo prazo com Cimzia no desenvolvimento de doenças autoimunes.

Reações no local da injeção

Em ensaios clínicos controlados com placebo em indivíduos com artrite reumatoide, 5,8% dos doentes tratados com Cimzia desenvolveram reações no local da injeção, tais como eritema, prurido, hematoma, dor, tumefação ou contusão, comparando com 4,8% dos doentes que receberam placebo. A dor no local da injeção foi observada em 1,5% dos doentes tratados com Cimzia, sem que qualquer desses casos originasse o abandono do ensaio clínico.

Aumentos da creatinafosfoquinase

A frequência dos aumentos de creatinafosfoquinase (CPK) foi geralmente mais elevada em doentes com axSpA quando comparados com a população RA. A frequência aumentou em ambos os doentes tratados com placebo (2,8% vs 0,4% em populações axSpA e RA, respetivamente), assim como em doentes tratados com Cimzia (4,7% vs 0,8% em populações axSpA e RA, respetivamente). Os aumentos de CPK no estudo com axSpA foram, na maioria, ligeiros a moderados, de natureza transitória e de significado clínico desconhecido, sem que nenhum caso originasse o abandono do ensaio clínico.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foi observada uma toxicidade limitante da dose durante os ensaios clínicos. Foram administradas doses múltiplas até 800 mg por via subcutânea e 20 mg/kg por via intravenosa. Em casos de sobredosagem recomenda-se que os doentes sejam monitorizados com atenção para qualquer reação ou efeito adverso e que o tratamento sintomático adequado seja imediatamente iniciado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF α), código ATC: L04AB05

Mecanismo de ação

Cimzia tem uma elevada afinidade para o TNF α humano e liga-se com uma constante de dissociação (KD) de 90 pM. O TNF α é uma citoquina pró-inflamatória chave com um papel central em processos inflamatórios. Cimzia neutraliza seletivamente o TNF α (IC90 de 4 ng/ml para a inibição do TNF α humano no ensaio de citotoxicidade *in vitro* em fibrossarcoma murino L929) mas não neutraliza a linfotoxina α (TNF β).

Cimzia demonstrou neutralizar tanto o TNF α humano associado à membrana como o solúvel de modo dependente da dose. A incubação de monócitos com Cimzia resultou numa inibição -dependente da dose de TNF α induzido por lipopolissacáridos (LPS) e na produção de IL1 β em monócitos humanos.

Cimzia não contém a região do fragmento cristalizável (Fc) que se encontra normalmente presente num anticorpo completo e, como tal, não se fixa ao complemento nem causa citotoxicidade dependente de anticorpos por mediação celular *in vitro*. Não induz a apoptose *in vitro* em monócitos ou linfócitos derivados do sangue periférico humano, nem a desgranulação dos neutrófilos.

Eficácia clínica

Artrite reumatoide

A eficácia e segurança de Cimzia foram avaliadas em dois ensaios clínicos aleatorizados, controlados por placebo, em dupla ocultação, em doentes com idade \geq 18 anos com artrite reumatoide diagnosticada de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR), o RA-I (RAPID 1) e o RA-II (RAPID 2). Os doentes apresentavam edema e dor em \geq 9 ou mais articulações cada e artrite reumatoide ativa pelo menos há 6 meses, antes da avaliação inicial. Cimzia foi administrado por via subcutânea em associação com MTX oral durante um mínimo de 6 meses, com doses estáveis de pelo menos 10 mg semanais, durante 2 meses, em ambos os ensaios. Não existe experiência relativamente à associação de Cimzia com outros DMARD para além do MTX.

A eficácia e segurança de Cimzia foram avaliadas em doentes adultos com AR ativa sem exposição prévia a tratamentos com DMARD num ensaio clínico aleatorizado, controlado por placebo, em dupla ocultação (C-EARLY). No ensaio C-EARLY os doentes tinham idade \geq 18 anos, apresentavam edema e dor em \geq 4 articulações cada e deverão ter sido diagnosticados com AR ativa e progressiva moderada a grave, no último ano (tal como definido pelos critérios de classificação da *ACR/European League Against Rheumatism* (EULAR) de 2010). Os doentes tiveram um tempo médio de 2,9 meses desde o diagnóstico inicial e não foram tratados com DMARD (incluindo o MTX). Tanto para o braço do Cimzia como para o braço do placebo, o MTX foi iniciado a partir da Semana 0 (10 mg/semana), titulado até à dose máxima tolerada na Semana 8 (mín. 15 mg/semana, máx. 25 mg/semana permitidas) e mantido durante todo o estudo (a dose média de MTX após a Semana 8 para o placebo e Cimzia foram 22,3 mg/semana e 21,1 mg/semana, respetivamente).

Tabela 2 Descrição do ensaio clínico

Número do estudo	Número de doentes	Regime da dose ativa	Objetivo do estudo
RA-I (52 semanas)	982	400 mg (0, 2, 4 semanas) com MTX 200 mg ou 400 mg a cada 2 semanas com MTX	Avaliação para tratamento dos sinais e sintomas e inibição da lesão estrutural. Variável co-primária: ACR 20 na Semana 24 e alteração do estado inicial para mTSS na Semana 52
RA-II (24 semanas)	619	400 mg (0, 2, 4 semanas) com MTX 200 mg ou 400 mg a cada 2 semanas com MTX	Avaliação para tratamento dos sinais e sintomas e inibição da lesão estrutural. Variável primária: ACR 20 na Semana 24.
C-EARLY (até 52 semanas)	879	400 mg (0, 2, 4 semanas) com MTX 200 mg a cada 2 semanas com MTX	Avaliação para tratamento dos sinais e sintomas e inibição da lesão estrutural em doentes não tratados previamente com DMARD. Variável primária: proporção de indivíduos em remissão sustentada* na Semana 52

mTSS: Escala Total de Sharp modificada

*A remissão sustentada na Semana 52 é definida como DAS28[ESR] <2,6 tanto na Semana 40 como na Semana 52.

Sinais e sintomas

Os resultados dos ensaios clínicos RA-I e RA-II são apresentados Tabela 3. Em ambos os ensaios clínicos foram obtidas respostas ACR 20 e ACR 50 superiores, com significado estatístico, comparando com placebo, a partir da Semana 1 e da Semana 2, respectivamente. As respostas foram mantidas até às Semanas 52 (RA-I) e 24 (RA-II). Dos 783 doentes inicialmente aleatorizados para tratamento ativo no RA-I, 508 completaram 52 semanas de tratamento controlado com placebo e entraram no ensaio aberto de extensão. Destes, 427 completaram 2 anos de seguimento em estudo aberto e tiveram por isso uma exposição total ao Cimzia de 148 semanas. A taxa da resposta ACR 20 observada neste tempo foi de 91%. A redução (RA-I) no DAS28 (ESR) desde o início do estudo foi também significativamente superior ($p < 0,001$) na Semana 52 (RA-I) e Semana 24 (RA-II) comparado com placebo e foi mantida durante 2 anos nos doentes que continuaram no ensaio aberto de extensão do RA-I.

Tabela 3 Resposta ACR nos ensaios clínicos RA-I e RA-II

	Estudo RA-I Associação com metotrexato (24 e 52 semanas)		Estudo RA-II Associação com metotrexato (24 semanas)	
Resposta	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX a cada 2 semanas N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX a cada 2 semanas N=246
ACR 20	14% Semana 24 13% Semana 52	59% ** 53% **	9% N/A	57% ** N/A
ACR 50	8% Semana 24 8% Semana 52	37% ** 38% **	3% N/A	33% ** N/A
ACR 70	3% Semana 24 4% Semana 52	21% ** 21% **	1% N/A	16% * N/A
Resposta clínica principal ^a	1%	13% **		

Cimzia vs. placebo: *p ≤ 0,01, **p < 0,001

^a A resposta clínica principal é definida como atingir a resposta ACR 70 em cada avaliação durante um período contínuo de 6 meses.

Os valores de *p* de acordo com o teste de Wald são cotados para a comparação entre tratamentos usando a regressão logística com fatores para tratamento e região.

A percentagem de resposta baseia-se no número de indivíduos que contribui para os dados (n) para aquela variável naquele momento, que pode diferir de N.

O ensaio C-EARLY cumpriu com suas variáveis primária e secundária. Os principais resultados do estudo são apresentados na tabela 4.

Tabela 4: Ensaio C-EARLY: percentagem de doentes em remissão sustentada e redução sustentada da atividade da doença na Semana 52

Resposta	Placebo+MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Remissão sustentada* (DAS28(ESR) <2,6 na Semana 40 e na Semana 52)	15,0%	28,9% **
Redução sustentada da atividade da doença (DAS28(ESR) ≤3,2 na Semana 40 e na Semana 52)	28,6%	43,8% **

*Variável primária do ensaio C-EARLY (na Semana 52)

Para uma análise completa, a ausência de valores foi imputada aos doentes sem resposta.

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

O valor de *p* foi estimado a partir de um modelo de regressão logística com fatores para o tratamento, região e tempo desde o diagnóstico de AR inicial (≤4 meses vs >4 meses)

Os doentes do grupo Cimzia+MTX apresentaram uma redução superior desde o início na DAS 28 (ESR) quando comparados com o grupo placebo+MTX observado tão cedo como na Semana 2 e continuando até à Semana 52 (p<0,001 em cada visita). As avaliações da remissão (DAS28(ESR) <2,6), estado da Low Disease Activity (DAS28(ESR) ≤3,2), ACR50 e ACR 70 por visita demonstraram que o tratamento Cimzia+MTX levou a respostas mais rápidas e superiores que o tratamento com PBO+MTX. Estes resultados foram mantidos durante 52 semanas de tratamento em doentes sem tratamento prévio com DMARD.

Resposta Radiográfica

No RA-I, a lesão estrutural das articulações foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração do mTSS e dos seus componentes, nível de erosão e nível de estreitamento do espaço articular (EEA), na Semana 52, comparado com o estado inicial. Doentes a receber Cimzia demonstraram uma diminuição significativa na progressão radiográfica em comparação com doentes a receber placebo na Semana 24 e Semana 52 (ver Tabela 5). No grupo sob placebo, 52% dos doentes não registaram progressão radiográfica ($mTSS \leq 0,0$) na Semana 52, comparado com 69% no grupo de tratamento com Cimzia a 200 mg.

Tabela 5 Alterações durante 12 meses no RA-I

	Placebo + MTX N=199 Média (DP)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Média (DP)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Diferença das médias
mTSS			
Semana 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Nível de erosão			
Semana 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
Nível de EEA			
Semana 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

Os valores de p foram $< 0,001$ tanto para a mTSS como para o nível de erosão e $\leq 0,01$ para o nível de EEA. Foi feita uma ANCOVA para a alteração da classificação desde o início do estudo para cada medida, tendo como fatores a região e o tratamento, e a classificação inicial como co-variável.

Dos 783 doentes inicialmente aleatorizados para o tratamento ativo do RA-I, 508 completaram 52 semanas de tratamento controlado com placebo e entraram no estudo aberto de extensão. A manutenção da inibição da progressão da lesão estrutural foi demonstrada num subconjunto de 449 destes doentes que completaram pelo menos 2 anos de tratamento com Cimzia (RA-I e estudo aberto de extensão) e que tinham dados avaliáveis no final dos 2 anos.

No C-EARLY, Cimzia+MTX inibiram a progressão radiográfica quando comparados com placebo+MTX na Semana 52 (ver Tabela 6). No grupo placebo+MTX, 49,7% dos doentes não mostraram progressão radiográfica (alteração na mTSS $\leq 0,5$) na Semana 52 quando comparados com 70,3% do grupo de doentes tratados com Cimzia+MTX ($p < 0,001$).

Table 6 Alteração radiográfica na Semana 52 no ensaio C-EARLY

	Placebo +MTX N= 163 Média (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Média (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX Diferença*
mTSS			
Semana 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Nível de erosão			
Semana 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
Nível de EEA			
Semana 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Conjunto radiográfico com extração linear.

* Estimativa do ponto de Hodges-Lehmann para a alteração e intervalo de confiança a 95% para o estado assintomático (Moses).

**Cimzia+MTX vs placebo+MTX $P < 0,001$. O valor de P foi estimado a partir de um modelo ANCOVA com fatores para o tratamento, região e tempo desde o diagnóstico de AR inicial (≤ 4 meses vs > 4 meses) e o tipo de início como covariável.

Resposta da função física e resultados relacionados com a saúde

No RA-I e RA-II, os doentes tratados com Cimzia descreveram melhorias significativas na função física avaliada pelo *Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI) e no cansaço (fadiga) como descrito pelo *Fatigue Assessment Scale* (FAS) desde a Semana 1 até ao final do estudo, comparando com o placebo. Em ambos os ensaios clínicos, os doentes tratados com Cimzia

descreveram melhorias significativas nos Resumos dos Componentes Físico e Mental SF-36 e nos resultados em todos os domínios. As melhorias na função física e na qualidade de vida relacionada com a saúde foram mantidas durante 2 anos na extensão aberta do RA-I. Os doentes tratados com Cimzia revelaram melhorias estatisticamente significativas no Inquérito de Produtividade no Trabalho quando comparados com o placebo.

No C-EARLY, os doentes tratados com Cimzia+MTX notificaram melhorias significativas na Semana 52 quando comparados com placebo+MTX na dor avaliada através do *Patient Assessment of Arthritis Pain* (PAAP) - 48,5 vs - 44,0 (média dos mínimos quadrados) ($p<0,05$).

Ensaio clínico DoseFlex

A eficácia e segurança dos 2 regimes de dosagem (200 mg a cada 2 semanas e 400 mg a cada 4 semanas) de Cimzia versus placebo foram avaliadas na fase inicial aberta de um ensaio clínico de 18 semanas e num ensaio clínico aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação de 16 semanas, em doentes adultos com artrite reumatoide diagnosticados de acordo com os critérios ACR para uma resposta inadequada para o MXT.

Os doentes receberam doses de carga de 400 mg de Cimzia nas semanas 0, 2 e 4 seguidas de Cimzia 200 mg a cada 2 semanas durante o período inicial aberto. Os doentes que responderam (alcançaram ACR 20) na semana 16 foram aleatorizados na semana 18 para Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, Cimzia 400 mg a cada 4 semanas ou placebo em combinação com MXT para 16 semanas adicionais (duração total do ensaio: 34 semanas). Estes 3 grupos foram muito equilibrados em termos de resposta clínica após o período inicial ativo (ACR 20: 83-84% na semana 18).

A variável primária do estudo foi a taxa de resposta ACR 20 na semana 34. Os resultados na semana 34 são apresentados na Tabela 7. Ambos os regimes de Cimzia evidenciaram respostas clínicas sustentáveis e foram estatisticamente significativas quando comparadas com placebo na semana 34. A variável primária ACR 20 foi alcançada tanto para Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, como para Cimzia 400 mg a cada 4 semanas.

Table 7 Resposta ACR no ensaio clínico DoseFlex na semana 34

Regime de tratamento nas semanas de 0 a 16	Cimzia 400 mg + MTX nas semanas 0, 2 e 4, seguidas de Cimzia 200 mg + MTX a cada 2 semanas		
Regime de tratamento aleatorizado, duplamente cego, nas semanas de 18 a 34	Placebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX cada 2 semanas N=70	Cimzia 400 mg + MTX cada 4 semanas N=69
ACR 20 valor p*	45% N/A	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 valor p*	30% N/A	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 valor p*	16% N/A	30% 0,052	38% 0,005

N/A: Não Aplicável

*A comparação dos valores p de acordo com o teste de Wald para Cimzia 200 mg vs. placebo e Cimzia 400 mg vs. placebo foram estimados a partir de um modelo de regressão logística linear com fatores para o tratamento

Espondiloartrite axial (subpopulações de espondiloartrite axial não-radiográfica e espondilite anquilosante)

AS001

A eficácia e segurança de Cimzia foram avaliadas num ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, controlado com placebo, com dupla ocultação (AS001), em 325 doentes ≥ 18 anos com espondiloartrite axial ativa desencadeada em adultos há pelo menos 3 meses, tal como é definido pelos Critérios de Classificação da Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrite (ASAS) para a espondiloartrite axial. A população total de espondiloartrite axial incluiu subpopulações com e sem (espondiloartrite axial não radiográfica [nr-axSpA]) evidência radiográfica para espondilite anquilosante (AS) (também conhecida como espondiloartrite axial radiográfica). Os doentes tinham doença ativa tal como é definido pelo Índice Bath de Atividade de doença para a Espondilite Anquilosante (BASDAI) ≥ 4 , dor espinal ≥ 4 numa Escala Numérica de Frequência de 0 a 10 (NRS) e aumento da CRP ou uma evidência de sacroileíte na imagiologia de ressonância magnética nuclear (RM). Os doentes deviam ter sido intolerantes ou ter tido uma resposta inadequada a, pelo menos, um AINE. Um total de 16% dos doentes teve uma exposição prévia a antagonistas de TNF. Os doentes foram tratados com uma dose de carga de Cimzia de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 (para ambos os braços de tratamento) ou placebo seguido de Cimzia 200 mg a cada 2 semanas ou Cimzia 400 mg a cada 4 semanas ou placebo. 87,7% dos doentes recebeu concomitantemente AINE. A variável de eficácia primária foi a taxa de resposta ASAS20 na semana 12.

O período de tratamento controlado com placebo com dupla ocultação durante 24 semanas foi seguido por um período de tratamento com dupla ocultação durante 24 semanas e um período de tratamento sem ocultação durante 156 semanas. A duração máxima do estudo foi de 204 semanas. Todos os doentes receberam Cimzia, tanto nos períodos de dupla ocultação como de seguimento sem ocultação. Um total de 199 doentes (61,2% de doentes aleatorizados) completou o estudo até à Semana 204.

Principais resultados de eficácia

No ensaio clínico AS001, na semana 12 a resposta ASAS20 foi alcançada em 58% dos doentes que receberam Cimzia 200 mg a cada 2 semanas e 64% dos doentes que receberam Cimzia 400 mg a cada 4 semanas em comparação com os 38% dos doentes que receberam o placebo ($p < 0,01$). Na população total, a percentagem de respondedores ASAS20 foi clinicamente relevante e significativamente maior nos grupos de tratamentos com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas e Cimzia 400 mg a cada 4 semanas em comparação com o grupo placebo em cada visita desde a Semana 1 até à Semana 24 ($p \leq 0,001$ a cada visita). Nas Semanas 12 e 24, a percentagem de indivíduos uma resposta ASAS40 foi maior nos grupos tratados com Cimzia em comparação com os grupos placebo.

Foram alcançados resultados semelhantes nas subpopulações de espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica. Nas mulheres, as respostas ASAS20 não evidenciaram uma diferença estatisticamente significativa versus placebo até depois da Semana 12.

As melhorias na ASAS 5/6, Remissão Parcial e BASDAI-50 foram estatisticamente significativas na Semana 12 e Semana 24 e foram mantidas até à Semana 48 na população total, assim como nas subpopulações. Os principais resultados de eficácia do ensaio clínico AS001 são apresentados na Tabela 8.

Entre os doentes que permaneceram no estudo, as melhorias de todos os resultados de eficácia acima mencionados foram mantidas durante a Semana 204 na população total, assim como nas subpopulações.

Tabela 8 Principais resultados de eficácia no ensaio clínico AS001 (percentagem de doentes)

Parâmetros	Espondilite anquilosante		Espondiloartrite axial não radiográfica		Espondiloartrite axial População Total	
	Placebo N=57	Todos os regimes de dosagem de Cimzia ^(a) N=121	Placebo N=50	Todos os regimes de dosagem de Cimzia ^(a) N=97	Placebo N=107	Todos os regimes de dosagem de Cimzia ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
Semana 12	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
Semana 24	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(c,d)						
Semana 12	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
Semana 24	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
Semana 12	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
Semana 24	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Remissão parcial^(c,d)						
Semana 12	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
Semana 24	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(c,d)						
Semana 12	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
Semana 24	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

^(a) Todos os regimes de dosagem de Cimzia = dados de Cimzia 200 mg administrado a cada 2 semanas precedido por uma dose de carga de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4 mais Cimzia 400 mg administrado a cada 4 semanas precedido de uma dose de carga de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4

^(b) Resultados do conjunto aleatorizado

^(c) Os valores “p” de Wald são calculados através da comparação do tratamento utilizando a regressão logística com fatores para o tratamento e a região.

^(d) Conjunto de Análise Completo

NA = não disponível

*p ≤ 0,05, Cimzia vs placebo

**p < 0,001, Cimzia vs placebo

Mobilidade espinhal

A mobilidade espinhal foi avaliada no período de dupla ocultação controlada com placebo através da BASMI em diferentes tempos, incluindo no início, Semana 12 e Semana 24. Foram demonstradas, em cada visita posterior ao início, diferenças clinicamente e estatisticamente significativas em doentes tratados com Cimzia em comparação com doentes tratados com placebo. A diferença do placebo tendeu a ser maior na subpopulação nr-axSpA do que na subpopulação AS, o que pode ser devido a existir um menor dano estrutural crónico nos doentes nr-axSpA.

Nos doentes que permaneceram no estudo, a melhoria dos valores lineares de BASMI alcançados na Semana 24 foi mantida durante a Semana 204.

Resposta da função física e resultados relacionados com a saúde

No ensaio clínico AS001, os doentes tratados com Cimzia descreveram melhorias significativas na função física avaliada através da BASFI e na dor avaliada pelas Escalas de Estimativa Numérica (NRS) de Dorsalgia Total e Noturna em comparação com o placebo. Os doentes tratados com Cimzia revelaram melhorias significativas na fadiga notificada através do item BASDAI-fadiga e na qualidade de vida relacionada com a saúde medida pelo QoL da espondilite anquilosante (ASQoL), nos Resumos dos Componentes Físico e Mental SF-36 e nos resultados em todos os domínios quando comparados com o placebo. Os doentes tratados com Cimzia revelaram melhorias significativas na espondiloartrite axial relacionada com a produtividade relacionada com o trabalho e realização de tarefas domésticas, tal como foi reportado no Inquérito de Produtividade no Trabalho em comparação com o placebo. Para os doentes que permaneceram no estudo, as melhorias de todos os resultados de eficácia acima mencionada foram mantidas durante a Semana 204.

Inibição da Inflamação na Imagiologia de ressonância magnética (RM)

Num sub-estudo de imagem que incluiu 153 doentes, foram avaliados os sinais de inflamação através de RM na semana 12 e expressos como alteração da pontuação inicial para articulações sacroilíacas em SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) e da pontuação em ASspiMRI-a nas modificações de Berlin para a coluna vertebral. Na Semana 12, foi observada uma inibição significativa dos sinais de inflamação em ambas as articulações sacroilíacas e da coluna vertebral nos doentes tratados com Cimzia (todos os grupos de dosagem), na totalidade da população com espondiloartrite, assim como na subpopulação de espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica.

Entre os doentes que permaneceram no estudo, os quais apresentaram tanto valores iniciais e valores da Semana 204, a inibição dos sinais de inflamação tanto nas articulações sacroilíacas (n=72) e coluna vertebral (n=82) foi mantida de forma significativa durante a Semana 204 na totalidade da população com espondiloartrite axial, assim como as subpopulações de AS e nr-axSpA.

C-OPTIMISE

A eficácia e segurança da redução de dose e descontinuação do tratamento em doentes em remissão sustentada foram avaliadas em doentes adultos (18-45 anos de idade) com axSpA inicial ativa (duração de sintomas inferior a 5 anos), uma pontuação ASDAS $\geq 2,1$ (e critérios de inclusão da doença semelhantes aos do estudo AS001) e que tiveram uma resposta inadequada a pelo menos 2 AINE ou uma intolerância ou contra-indicação para AINE. Os doentes incluíam ambas as subpopulações de axSpA, AS e nr-axSpA, e foram incluídos num período de *Run-In* em regime aberto com duração de 48 semanas (Parte A) durante o qual todos eles receberam 3 doses de carga de Cimzia 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4 seguido de Cimzia 200 mg a cada 2 semanas desde a Semana 6 até à Semana 46.

Os doentes que alcançaram remissão sustentada (definida como tendo a doença inativa [ASDAS<1,3] durante um período de pelo menos 12 semanas) e permaneceram em remissão na Semana 48, foram aleatorizados para a Parte B e receberam Cimzia 200 mg a cada 2 semanas (N=104), Cimzia 200 mg a cada 4 semanas (redução de dose, N=105), ou placebo (descontinuação do tratamento, N=104) durante 48 semanas.

A variável primária de eficácia foi a percentagem de doentes que não apresentaram recidiva durante a Parte B.

Os doentes que apresentaram recidiva na Parte B, isto é, tiveram um ASDAS $\geq 2,1$ em 2 consultas consecutivas ou ASDAS $\geq 3,5$ em qualquer consulta durante a Parte B, receberam um tratamento de resgate de Cimzia 200 mg a cada 2 semanas durante pelo menos 12 semanas (com uma dose de carga de Cimzia 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4 em doentes tratados com placebo).

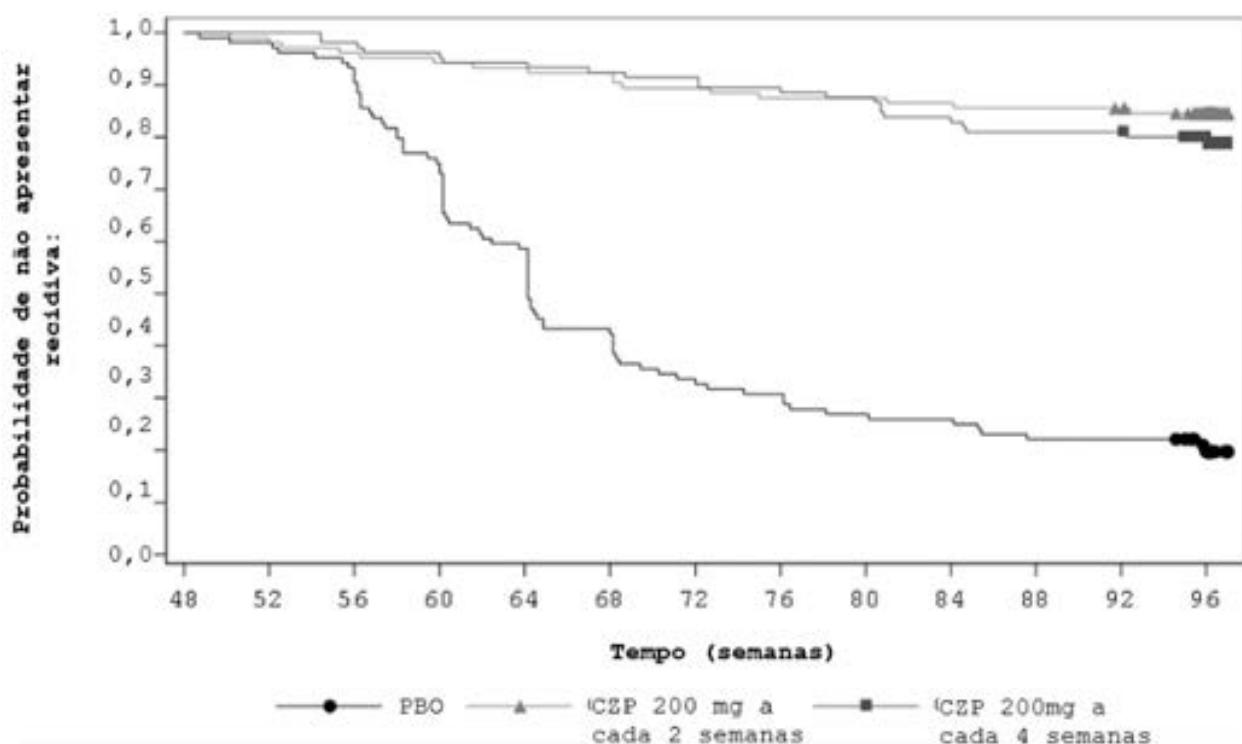
Resposta clínica

A percentagem de doentes que alcançaram remissão sustentada na Semana 48 na Parte A foi de 43,9% para a população axSpA global e foi semelhante nas subpopulações nr-axSpA (45,3%) e AS (42,8%).

Entre os doentes que foram aleatorizados na Parte B (N=313), uma maior proporção estatisticamente significativa (NRI, $p < 0,001$) de doentes não apresentou recidiva quando continuou o tratamento com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas (83,7%) ou Cimzia 200 mg a cada 4 semanas (79,0%) comparativamente à descontinuação do tratamento (20,2%).

A diferença no tempo até recidiva entre o grupo de descontinuação do tratamento e ambos os grupos de tratamento Cimzia, foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$ para cada comparação) e clinicamente significante. No grupo placebo, as recidivas começaram aproximadamente 8 semanas após a descontinuação de Cimzia, com a maioria das recidivas a ocorrerem dentro das 24 semanas de descontinuação do tratamento (Figura 1).

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier de tempo até recidiva



Foi utilizada a imputação de não-respondedor (NRI, *non responder imputation*); Os resultados são para o Conjunto Aleatorizado
Nota: O tempo até recidiva foi definido como o tempo desde a data da aleatorização até à data da recidiva. Para os participantes do estudo que não tiveram recidiva, o tempo até recidiva foi censurado à data da Consulta da Semana 96.
O gráfico de Kaplan-Meier foi truncado até 97 semanas quando <5% dos participantes ainda permaneciam no estudo.

Os resultados para a Parte B são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9 Manutenção da resposta clínica na Parte B na Semana 96

Parâmetros de avaliação	Placebo (Descontinuação do tratamento) N=104	CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas N=104	CIMZIA 200 mg a cada 4 semanas N=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Situação basal na Parte B (Semana 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Semana 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Situação basal na Parte B (Semana 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Semana 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
Alteração BASDAI desde a situação basal na Parte B (Semana 48), LS média (SE)²			
Semana 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
Alteração ASDAS desde a situação basal na Parte B (Semana 48), LS média (SE)²			
Semana 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹Foi utilizada a imputação de não-respondedor (NRI, *non responder imputation*); Os resultados são para o Conjunto Aleatorizado

²Foi utilizado o modelo misto com medidas repetidas (MMRM, *mixed model with repeated measures*); Os resultados são para o Conjunto Aleatorizado

ASDAS-MI = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement; ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS40 = critério de resposta ASAS40%; SE = Erro padrão;

Nota: Melhoria ASDAS major é definida como uma redução desde a situação basal de ≥2,0.

Nota: A situação basal da Parte A foi utilizada como referência para definir as variáveis de melhoria clínica ASDAS e variáveis ASAS

* Nominal p<0,001, CIMZIA vs. placebo

Inibição da inflamação na imagiologia por ressonância magnética (RM)

Na Parte B, os sinais de inflamação foram avaliados por RM na Semana 48 e Semana 96 e expressos como alterações da situação basal nas pontuações SIJ SPARCC e ASspiMRI-a nas modificações de Berlim. Os doentes que estavam em remissão sustentada na Semana 48 apresentaram nenhuma ou reduzida inflamação, e não se observou aumento significativo da inflamação na Semana 96 independentemente do seu grupo de tratamento.

Re-tratamento em doentes que apresentaram recidiva

Na Parte B, 70% (73/104) dos doentes tratados com placebo, 14% (15/105) dos doentes tratados com Cimzia 200 mg a cada 4 semanas e 6,7% (7/104) dos doentes tratados com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas apresentaram recidiva e foram subsequentemente tratados com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas.

Dos 15 doentes que recidivaram no grupo alocado a Cimzia 200 mg a cada 4 semanas, todos concluíram as 12 semanas de terapêutica de resgate com Cimzia e tiveram dados ASDAS disponíveis, dentro dos quais 12 (80%) tiveram um ASDAS baixo ou doença inativa (isto é, todos ASDAS < 2,1) 12 semanas após o recomeço do tratamento em regime aberto.

Dos 73 doentes que recidivaram no grupo alocado para descontinuação do tratamento, 71 doentes concluíram as 12 semanas de terapêutica de resgate com Cimzia e tiveram dados ASDAS disponíveis,

dentro dos quais 64 (90%) tiveram um ASDAS baixo ou doença inativa (isto é, todos ASDAS < 2,1) 12 semanas após o recomeço do tratamento em regime aberto.

Com base nos resultados do C-OPTIMISE, pode ser considerada uma redução de dose nos doentes em remissão sustentada após um ano de tratamento com Cimzia (ver secção 4.2). A descontinuação do tratamento de Cimzia está associada a um risco elevado de recidivas.

Espondiloartrite axial não-radiográfica (non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA)

A eficácia e segurança de Cimzia foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo durante 52 semanas (AS0006) em 317 doentes com idade ≥18 anos com espondiloartrite axial com início na idade adulta e dor lombar há, pelo menos, 12 meses. Os doentes tinham de cumprir os critérios ASAS para nr- axSpA (não incluindo historial familiar e boa resposta aos AINE), e tinham de ter sinais objetivos de inflamação indicados por níveis de proteína C reativa (PCR) acima do limite superior normal e/ou sacroileite nas imagens por ressonância magnética (RM), indicativas de doença inflamatória [PCR positiva (> LSN) e/ou RM positiva], mas sem evidência radiográfica definitiva de danos estruturais nas articulações sacroilíacas. Os doentes tinham doença ativa, conforme definido pelo BASDAI ≥4, e dor lombar ≥4 numa escala numérica de classificação (ENC) de 0 a 10. Os doentes tinham de ser intolerantes ou com uma resposta inadequada a, pelo menos, dois AINE. Os doentes foram tratados com placebo ou com uma dose inicial de 400 mg de Cimzia nas Semanas 0, 2 e 4, seguida de 200 mg de Cimzia a cada 2 semanas. Foi permitida a utilização e ajuste da dose de medicação convencional (MC) (por ex., AINE, medicamentos antirreumáticos modificadores da doença [disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD], corticosteroides, analgésicos) em qualquer momento. A variável primária de eficácia foi Grande Melhoria na Pontuação de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement, ASDAS-MI) na Semana 52. A resposta ASDAS-MI foi definida como uma redução na ASDAS (melhoria) ≥ 2,0 relativamente à situação basal, ou como tendo sido alcançada a pontuação mais baixa possível. ASAS 40 foi um parâmetro de avaliação secundário.

Na situação basal, 37% e 41% dos doentes tinham uma atividade da doença elevada (ASDAS ≥2,1, ≤ 3,5) e 62% e 58% dos doentes tinham atividade da doença muito elevada (ASDAS >3,5) no grupo de CIMZIA e no grupo do placebo, respetivamente.

Resposta Clínica

O estudo AS0006, realizado em indivíduos sem sinais radiográficos de inflamação nas articulações sacroilíacas (SI), confirmou o efeito já previamente demonstrado neste subgrupo no estudo AS001. Na Semana 52, uma maior proporção de doentes, estatisticamente significativa, tratada com Cimzia alcançou uma resposta ASDAS-MI, comparativamente com doentes tratados com placebo. Os doentes tratados com Cimzia tiveram também melhorias, comparativamente com o placebo em componentes múltiplos da atividade da doença espondiloartrite axial, incluindo PCR. As respostas ASAS 40 nas Semanas 12 e 52 foram significativamente maiores do que com o placebo. Os principais resultados são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: Respostas ASDAS-MI e ASAS 40 no AS0006 (percentagem de doentes)

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

^aCimzia administrado a cada 2 semanas, precedido de uma dose inicial de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4
* p<0,001

Todas as percentagens refletem a proporção de doentes que responderam dentro do conjunto de análise completa.

Na Semana 52, a percentagem de doentes que alcançaram ASDAS de doença inativa (ASDAS < 1,3) foi de 36,4% para o grupo de Cimzia, comparativamente com 11,8% para o grupo do placebo.

Na Semana 52, os doentes tratados com Cimzia apresentaram uma melhoria clínica significativa no MASES, comparativamente ao placebo (alteração média dos MQ desde a situação basal de -2,4; -0,2 respetivamente).

Artrite psoriática

A eficácia e segurança de Cimzia foram avaliadas num ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo (PsA001), em 409 doentes ≥ 18 anos com artrite psoriática desencadeada em adultos há pelo menos 6 meses, tal como é definido pelos Critérios de CASPAR para classificação da artrite psoriática. Os doentes apresentavam ≥ 3 articulações com edema e dor e aumento dos indicadores de fase aguda. Os doentes também apresentaram lesões psoriáticas na pele ou antecedentes documentados de psoríase e falharam 1 ou mais DMARDs. O tratamento prévio com um antagonista de TNF foi autorizado e 20% dos doentes teve uma exposição prévia a antagonistas de TNF. Os doentes receberam uma dose de carga de 400 mg de Cimzia nas semanas 0, 2 e 4 (para ambos os braços de tratamento) ou placebo seguido de 200 mg de Cimzia a cada 2 semanas ou 400 mg de Cimzia a cada 4 semanas ou placebo cada 2 semanas. Os doentes que receberam concomitantemente AINE e DMARDs convencionais foram 72,6% e 70,2% respetivamente. As duas variáveis primárias foram a percentagem de doentes que alcançou uma resposta ACR 20 na Semana 12 e alteração dos valores iniciais na Escala Total de Sharp modificada (Mtss) na Semana 24. A eficácia e segurança de Cimzia em doentes com PsA nos quais os sintomas predominantes foram a sacroileite ou espondiloartrite axial não foram analisados individualmente.

O período de tratamento controlado com placebo com dupla ocultação durante 24 semanas foi seguido por um período de tratamento com dupla ocultação durante 24 semanas e um período de tratamento sem ocultação durante 168 semanas. A duração máxima do estudo foi de 216 de semanas. Todos os doentes receberam Cimzia, tanto nos períodos de dupla ocultação como de seguimento sem ocultação. Um total de 264 doentes (64,5% de doentes) completou o estudo até à Semana 216.

Resposta ACR

Os doentes tratados com Cimzia obtiveram uma taxa de resposta ACR 20 estatisticamente significativa mais elevada na Semana 12 e Semana 24, quando comparados com os doentes tratados com placebo ($p < 0,001$). A percentagem de doentes com resposta ACR 20 foi clinicamente relevante para os grupos sob tratamento com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas e Cimzia 400 mg a cada 4 semanas quando comparados com o grupo tratado com placebo em cada visita desde a linha inicial de tratamento até à Semana 24 (p nominal $\leq 0,001$ a cada visita). Os doentes tratados com Cimzia também apresentaram melhorias significativas nas taxas de resposta ACR 50 e 70. Nas semanas 12 e 24 foram observadas melhorias nos parâmetros da atividade periférica característicos da artrite psoriática (p.e. número de articulações com edema, número de articulações com dor/sensíveis, dactilite e entesite em doentes tratados com Cimzia (p nominal $\leq 0,01$).

Os principais resultados de eficácia do ensaio clínico da PsA001 são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11: Principais resultados de eficácia no ensaio clínico PsA001 (percentagem de doentes)

Resposta	Placebo N=136	Cimzia^(a)200 mg Q2W N=138	Cimzia^(b) 400 mg Q4W N=135
ACR20			
Semana 12	24%	58% **	52% **
Semana 24	24%	64% **	56% **
ACR50			
Semana 12	11%	36% **	33% **
Semana 24	13%	44% **	40% **
ACR70			
Semana 12	3%	25% **	13% *
Semana 24	4%	28% **	24% **
Resposta	Placebo N=86	Cimzia^(a)200 mg Q2W N=90	Cimzia^(b) 400 mg Q4W N=76
PASI 75^(c)			
Semana 12	14%	47% ***	47% ***
Seman 24	15%	62% ***	61% ***
Seman 48	N/A	67%	62%

^(a) Cimzia administrado a cada 2 semanas precedido por uma dose de carga de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4

^(b) Cimzia administrado a cada 4 semanas precedido por uma dose de carga de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4

^(c) Em indivíduos com pelo menos 3% de BSA com psoríase no início do estudo

*p < 0,01, Cimzia vs placebo

**p < 0,001, Cimzia vs placebo

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

Os resultados são provenientes do conjunto aleatorizado. Diferença no tratamento: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (e correspondente IC a 95% e valor de p) são estimados através de um teste bilateral com distribuição assintótica dos desvios padrão da estatística de Wald. É utilizada a imputação dos não respondentes (NRI) para os doentes que faltavam à terapêutica ou para os quais faltavam dados.

Em 273 doentes inicialmente aleatorizados para Cimzia 200 mg a cada 2 semanas e Cimzia 400 mg a cada 4 semanas, 237 (86,8%) continuavam com este tratamento na Semana 48. Dos 138 doentes aleatorizados para Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, 92, 68 e 48 tiveram uma resposta ACR 20/50/70, na Semana 48, respetivamente. Dos 135 doentes aleatorizados para Cimzia 400 mg a cada 4 semanas, 89, 62 e 41 tiveram uma resposta ACR 20/50/70, respetivamente.

Nos doentes que permaneceram no estudo, as taxas de resposta ACR 20, 50 e 70 foram mantidas durante a Semana 216. Este também foi o caso dos outros parâmetros da atividade periférica (por exemplo, número de articulações com edema, número de articulações com dor/sensíveis, dactilite e entesite).

Resposta Radiográfica

No ensaio clínico PsA001, a inibição da progressão da lesão estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração da pontuação na Escala total de Sharp modificada (mTSS) e dos seus componentes, da taxa de erosão (ES) e taxa de Estreitamento do Espaço Articular (JSN), na Semana 24, comparado com o estado inicial. A pontuação mTSS foi modificada para a artrite psoriática através da adição das articulações interfalângicas distais da mão. O tratamento com Cimzia inibiu a progressão radiográfica quando comparado com o tratamento com placebo na Semana 24, tal como foi avaliado através da alteração do estado inicial na pontuação total mTSS (a LS média [\pm SE] foi 0,28 [\pm 0,07] no grupo de tratamento com placebo quando comparado com 0,06 [\pm 0,06] em todos os grupos tratados com Cimzia; $p=0,007$). A inibição da progressão radiográfica manteve-se com o tratamento com Cimzia até à Semana 48 no subgrupo de doentes com risco mais elevado para a progressão radiográfica (doentes com pontuação mTSS inicial > 6). Nos doentes que permaneceram no estudo, a inibição da progressão radiográfica foi mantida até à Semana 216.

Resposta da função física e resultados relacionados com a saúde

No ensaio clínico PsA001, os doentes tratados com Cimzia revelaram melhorias significativas na função física avaliada pelo *Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)*, na dor avaliada pela PAAP e na fadiga como reportado pela *Fatigue Assessment Scale (FAS)* quando comparados com placebo. Os doentes tratados com Cimzia evidenciaram melhorias significativas na qualidade de vida relacionada com a saúde medidas através da QoL para a artrite psoriática (PsAQoL) e do SF-36 *Physical e Mental Component Summaries* e na produtividade no trabalho e tarefas domésticas, tal como foi reportado pelo *Work Productivity Survey* quando comparado com placebo. Estas melhorias mantiveram-se até à Semana 48. As melhorias de todos os resultados de eficácia acima mencionada foram mantidas durante a Semana 216.

Psoríase em placas

A eficácia e a segurança de Cimzia foram avaliadas em dois estudos, controlados por placebo (CIMPASI-1 e CIMPASI-2) e num estudo controlado por placebo e medicamento ativo (CIMPACT), em doentes com idade \geq 18 anos com psoríase em placas crónica moderada a grave durante pelo menos 6 meses. Os doentes apresentavam um Índice de gravidade e extensão da psoríase (PASI) \geq 12, Superfície cutânea envolvida pelas lesões de psoríase (BSA) \geq 10%, Avaliação global efetuada pelo médico (PGA) \geq 3, e eram candidatos para terapêutica sistémica e/ou fototerapia e/ou fotoquimioterapia. Os doentes que foram não-respondedores "primários" a qualquer terapêutica biológica prévia (definido como nenhuma resposta nas primeiras 12 semanas de tratamento) foram excluídos dos estudos de fase III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 e CIMPACT). A eficácia e segurança de Cimzia foram avaliadas *versus* etanercept no estudo CIMPACT.

Nos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2, os objetivos co-primários de eficácia foram a proporção de doentes que alcançaram PASI 75 e PGA "limpos" ou "quase limpos" (com pelo menos uma redução de 2 pontos desde o valor inicial) na Semana 16. No estudo CIMPACT, o objetivo primário de eficácia foi a proporção de doentes que alcançaram PASI 75 na semana 12. PASI75 e PGA na Semana 16 foram objetivos secundários importantes. PASI 90 na semana 16 foi um objetivo secundário importante nos 3 estudos.

Os estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2 avaliaram 234 doentes e 227 doentes, respetivamente. Em ambos os estudos, os doentes foram aleatorizados para receberem placebo ou Cimzia 200 mg a cada 2 semanas (após uma dose de carga de Cimzia 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4) ou Cimzia 400 mg a cada 2 semanas. Na semana 16, os doentes aleatorizados para Cimzia que alcançaram uma resposta PASI 50 continuaram a receber a mesma dose de Cimzia para a qual foram inicialmente aleatorizados até à Semana 48. Os doentes inicialmente aleatorizados para placebo que, na Semana 16, alcançaram uma resposta PASI 50, mas não uma resposta PASI 75 receberam Cimzia 200 mg a cada 2 semanas (com uma dose de carga de Cimzia 400 mg nas Semanas 16, 18 e 20). Os doentes com uma resposta inadequada na Semana 16 (não-respondedores PASI 50) foram elegíveis para receber Cimzia 400 mg a cada 2 semanas em regime aberto por um máximo de 128 semanas.

O estudo CIMPACT avaliou 559 doentes. Os doentes foram aleatorizados para receberem placebo ou Cimzia 200 mg a cada 2 semanas (após uma dose de carga de Cimzia 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4) ou

Cimzia 400 mg a cada 2 semanas até à Semana 16 ou etanercept 50 mg duas vezes por semana, até à Semana 12. Os doentes originalmente aleatorizados para Cimzia que alcançaram uma resposta PASI 75 na semana 16 foram aleatorizados novamente com base no seu esquema posológico original. Os doentes com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas foram aleatorizados novamente para Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, Cimzia 400 mg a cada 4 semanas ou placebo. Os doentes com Cimzia 400 mg a cada 2 semanas foram aleatorizados novamente para Cimzia 400 mg a cada 2 semanas, Cimzia 200 mg a cada 2 semanas ou placebo. Os doentes foram avaliados sob dupla ocultação e controlada com placebo até à Semana 48. Todos os indivíduos que não alcançaram uma resposta PASI 75 na Semana 16 entraram num braço de escape e receberam Cimzia 400 mg a cada 2 semanas em regime aberto por um máximo de 128 semanas.

Em todos os três estudos, o período de manutenção de 48 semanas em ocultação foi seguido por um período de tratamento em regime aberto de 96 semanas para os doentes que alcançaram resposta PASI 50 na Semana 48. Todos estes doentes, incluindo aqueles a receber Cimzia 400 mg a cada 2 semanas, iniciaram o período em regime aberto com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas.

Os doentes eram predominantemente homens (64%) e caucasianos (94%), com uma idade média de 45,7 anos (18 a 80 anos de idade); destes, 7,2% tinham uma idade > 65 anos.

Dos 850 doentes aleatorizados para receberem placebo ou Cimzia nestes estudos controlados com placebo, 29% dos doentes não tinham recebido terapêutica sistémica prévia para o tratamento da psoríase. 47% tinham recebido fototerapia ou fotoquimioterapia prévia e 30% tinham recebido terapêutica biológica prévia para o tratamento da psoríase. Dos 850 doentes, 14% tinham recebido pelo menos um antagonista do TNF, 13% tinham recebido um anti-IL-17 e 5% tinham recebido um anti-IL 12/23. Dezoito por cento dos doentes relataram historial de artrite psoriática na situação basal. A pontuação PASI média na consulta inicial foi de 20 e variou entre 12 e 69. A pontuação PGA da situação basal variou entre moderada (70%) e grave (30%). A BSA inicial média foi de 25% e variou entre 10% e 96%.

Resposta clínica na Semana 16 e 48

Os principais resultados dos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2 são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 Resposta clínica nos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2 na Semana 16 e na Semana 48

CIMPASI-1

	Placebo N=51	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88	Cimzia 200 mg Q2W N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88
PGA limpa ou quase limpa ^{b)}	4,2%	47,0%*	57,9%*	52,7%	69,5%
PASI 75	6,5%	66,5%*	75,8%*	67,2%	87,1%
PASI 90	0,4%	35,8%*	43,6%*	42,8%	60,2%

CIMPASI-2

	Placebo N=49	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg Q2W N=87	Cimzia 200 mg Q2W N=91	Cimzia 400 mg Q2W N=87
PGA limpa ou quase limpa ^b	2,0%	66,8%*	71,6%*	72,6%	66,6%
PASI 75	11,6%	81,4%*	82,6%*	78,7%	81,3%
PASI 90	4,5%	52,6%*	55,4%*	59,6%	62,0%

^{a)} Cimzia 200 mg administrado a cada 2 semanas, precedido de uma dose de carga de 400 mg nas Semanas 0, 2, 4.

^{b)} PGA escala de 5 categorias. Um tratamento com sucesso de "limpo" (0) ou "quase limpo" (1) consistiu na ausência de sinais de psoríase ou coloração normal a rosa das lesões, sem espessamento da placa e sem descamação ou descamação mínima.

* Cimzia vs placebo: p<0,0001.

As taxas de resposta e os valores de p para PASI e PGA foram estimados com base num modelo de regressão logística em que os dados em falta foram imputados usando múltiplas imputações com base no método MCMC. Os indivíduos que entraram no braço de escape ou foram retirados (com base no não alcance da resposta PASI 50) foram tratados como não-respondedores na Semana 48. Os resultados são do Grupo Aleatorizado.

Os principais resultados do ensaio CIMPACT são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 Resposta clínica no estudo CIMPACT na Semana 12 e na Semana 16

	Semana 12				Semana 16		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167	Etanercept 50 mg BiW N=170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167
PASI 75	5%	61,3%* [§]	66,7%* [§]	53,3%	3,8%	68,2%*	74,7%*
PASI 90	0,2%	31,2%*	34,0%*	27,1%	0,3%	39,8%*	49,1%*
PGA limpa ou quase limpa ^{b)}	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

^{a)} Cimzia 200 mg administrado a cada 2 semanas, precedido de uma dose de carga de 400 mg nas Semanas 0, 2, 4.

^{b)} PGA escala de 5 categorias. Um tratamento com sucesso de "limpo" (0) ou "quase limpo" (1) consistiu na ausência de sinais de psoríase ou coloração normal a rosa das lesões, sem espessamento da placa e sem descamação ou descamação mínima.

* Cimzia vs placebo: p<0,0001. ** Cimzia 200 mg a cada 2 semanas versus etanercept 50 mg duas vezes por semana demonstrou não-inferioridade (a diferença entre etanercept e Cimzia 200 mg a cada 2 semanas foi de 8,0%, IC 95% -2,9, 18,9) com base numa margem pré-especificada de não-inferioridade de 10%).

^{§§} Cimzia 400 mg a cada 2 semanas versus etanercept 50 mg duas vezes por semana demonstrou superioridade (p<0,05)

** Cimzia vs Placebo p< 0,001. As taxas de resposta e valores p com base num modelo logístico de regressão.

Os dados em falta foram imputados utilizando imputação múltipla, com base no método MCMC.

Os resultados são do Grupo Aleatorizado.

Em todos os 3 estudos, a taxa de resposta de PASI 75 foi significativamente superior para Cimzia em comparação com placebo a partir da Semana 4.

Ambas as doses de Cimzia demonstraram eficácia quando comparadas com placebo independentemente da idade, género, peso corporal, IMC, duração da doença da psoríase, tratamento prévio com terapêuticas sistémicas e tratamento prévio com biológicos.

Manutenção da resposta

Numa análise integrada do CIMPASI-1 e CIMPASI-2, entre os doentes que foram respondedores PASI 75 na Semana 16 e que receberam Cimzia 400 mg a cada 2 semanas (N=134 de 175 indivíduos aleatorizados) ou Cimzia 200 mg a cada duas semanas (N=132 de 186 indivíduos aleatorizados), a manutenção da resposta na Semana 48 foi de 98,0% e 87,5%, respetivamente. Entre os doentes que foram PGA limpa ou quase limpa na Semana 16 e receberam Cimzia 400 mg a cada 2 semanas (N=103 de 175) ou Cimzia 200 mg a cada 2 semanas (N=95 de 186), a manutenção da resposta na Semana 48 foi de 85,9% e 84,3%, respetivamente.

Após um período adicional de 96 semanas de tratamento em regime aberto (Semana 144) foi avaliada a manutenção da resposta. Vinte e um por cento de todos os indivíduos aleatorizados foram perdidos para seguimento antes da Semana 144. Aproximadamente 27% dos indivíduos que concluíram o

estudo, que iniciaram o tratamento em regime aberto entre as semanas 48 e 144 com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, tiveram a sua dose aumentada para Cimzia 400 mg a cada 2 semanas para manutenção da resposta. Numa análise em que todos os doentes com falhas do tratamento foram considerados como não-respondedores, a manutenção de resposta no grupo de tratamento com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas para a respetiva variável, após um período adicional de 96 semanas de terapêutica em regime aberto, foi de 84,5% para PASI 75 para indivíduos do estudo que foram respondedores na Semana 16 e de 78,4% para PGA limpos ou quase limpos. A manutenção da resposta no grupo de tratamento Cimzia 400 mg a cada 2 semanas, que entrou no período em regime aberto de Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, foi de 84,7% para PASI 75 para indivíduos do estudo que foram respondedores na Semana 16 e de 73,1% para PGA limpos ou quase limpos.

Estas taxas de resposta foram baseadas num modelo de regressão logística em que os dados em falta foram imputados durante 48 ou 144 semanas, usando múltiplas imputações (método MCMC) combinado com NRI para falhas do tratamento.

No estudo CIMPACT, entre os respondedores PASI 75 na Semana 16 que receberam 400 mg de Cimzia a cada 2 semanas e foram realeitorizados para Cimzia 400 mg a cada 2 semanas, Cimzia 200 mg a cada 2 semanas ou placebo, houve uma maior percentagem de respondedores PASI 75 na semana 48 nos grupos Cimzia em comparação ao placebo (98,0%, 80,0% e 36,0%, respetivamente). Entre os respondedores PASI75 na Semana 16 que receberam Cimzia 200 mg a cada 2 semanas e foram realeitorizados para Cimzia 400 mg a cada 4 semanas, Cimzia 200 mg a cada 2 semanas ou placebo, houve também uma percentagem maior de respondedores PASI 75 na Semana 48 nos grupos Cimzia em comparação ao placebo (88,6%, 79,5% e 45,5%, respetivamente). A imputação de não-respondedores foi usada para dados em falta.

Qualidade de vida/resultados reportados pelo doente

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas na Semana 16 (CIMPASI-1 e CIMPASI-2) desde a situação basal, em comparação com o placebo no DLQI (Índice Dermatológico de Qualidade de Vida). As diminuições médias (melhorias) no DLQI desde a situação basal variaram entre -8,9 e -11,1 com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, entre -9,6 e -10,0 com Cimzia 400 mg a cada 2 semanas, versus -2,9 a -3,3 para o placebo na Semana 16.

Adicionalmente, na Semana 16, o tratamento com Cimzia foi associado a uma maior proporção de doentes a alcançarem uma pontuação no DLQI de 0 ou 1 (Cimzia 400 mg a cada 2 semanas, 45,5% e 50,6%, respetivamente, Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, 47,4% e 46,2%, respetivamente, *versus* placebo, 5,9% e 8,2%, respetivamente).

As melhorias na pontuação DLQI foram sustentadas ou diminuíram ligeiramente até à Semana 144.

Os doentes tratados com Cimzia relataram uma melhoria superior, comparativamente aos tratados com o placebo, na Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)-D.

Imunogenicidade

Os dados abaixo refletem a percentagem de doentes cujos resultados dos testes foram considerados positivos para anticorpos contra certolizumab pegol num ensaio ELISA e mais tarde num método mais sensível e são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do ensaio. A incidência de positividade de anticorpos observada (incluindo anticorpos neutralizantes) num ensaio é altamente dependente de vários fatores, incluindo a sensibilidade e especificidade do ensaio, metodologia do ensaio, manuseamento de amostras, períodos da recolha de amostras, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra certolizumab pegol nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos outros estudos ou com outros produtos pode ser enganadora.

Artrite reumatoide

A percentagem total de doentes com anticorpos para o Cimzia detetáveis pelo menos numa ocasião foi 9,6% nos ensaios clínicos controlados por placebo em doentes com AR. Aproximadamente um terço dos doentes com anticorpos positivos tinha anticorpos com atividade neutralizadora *in vitro*. Os doentes tratados concomitantemente com imunossupressores (MTX) tinham uma taxa de desenvolvimento de anticorpos mais baixa que os doentes que não estavam a tomar imunossupressores, no início do estudo. A formação de anticorpos foi associada a uma baixa concentração plasmática do fármaco e, em alguns doentes, à redução da eficácia.

Em 2 ensaios abertos de longo termo (até 5 anos de exposição), a percentagem total de doentes com anticorpos detetáveis para o Cimzia em pelo menos uma ocasião foi de 13% (8,4% do total dos doentes tiveram formação transitória de anticorpos e um adicional de 4,7% tiveram formação persistente de anticorpos para o Cimzia). A percentagem total de doentes que foram positivos para anticorpos com uma redução persistente da concentração plasmática do medicamento foi estimada em 9,1%. De uma forma semelhante aos ensaios controlados com placebo, a positividade para anticorpos foi associada a eficácia reduzida em alguns doentes.

Um modelo farmacodinâmico baseado nos dados de um ensaio de Fase III prediz que cerca de 15% dos doentes desenvolvem anticorpos em 6 meses no regime de dose recomendado (200 mg a cada 2 semanas a seguir a uma dose de carga), sem o co-tratamento com o MTX. Este número diminui com o aumento das doses do tratamento concomitante com MTX. Estes dados estão razoavelmente de acordo com os dados observados.

Artrite psoriática

A percentagem total de doentes com anticorpos para o Cimzia detetáveis em pelo menos uma ocasião até à Semana 24 foi de 11,7% na fase III do ensaio clínico controlado com placebo em doentes com artrite psoriática. A formação de anticorpos foi associada a uma diminuição das concentrações plasmáticas do fármaco.

Durante todo o estudo (até 4 anos de exposição), a percentagem total de doentes com anticorpos contra Cimzia detetáveis em pelo menos uma situação foi de 17,3% (8,7% tinham formação transitória e outros 8,7% tinham formação persistente de anticorpos contra Cimzia). A percentagem total de doentes que foram anticorpos positivos com uma redução persistente da concentração plasmática do fármaco foi estimada em 11,5%.

Psoriase em placas

Nos estudos controlados com placebo e medicamento ativo de fase III, a percentagem de doentes que foram positivos para anticorpos contra Cimzia em pelo menos uma ocasião durante o tratamento até à Semana 48 foi de 8,3% (22/265) e 19,2% (54/281) para Cimzia 400 mg a cada 2 semanas e Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, respetivamente. Nos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2, sessenta doentes foram positivos para anticorpos, 27 destes doentes foram avaliados para anticorpos neutralizantes e os testes foram positivos. As primeiras ocorrências de positividade para anticorpos no período de tratamento em regime aberto foram observadas em 2,8% (19/668) dos doentes. A positividade para anticorpos foi associada a uma redução da concentração plasmática do medicamento e alguns doentes a uma eficácia reduzida.

Espondiloartrite axial

AS001

A percentagem global de doentes com anticorpos contra Cimzia detetáveis em pelo menos uma ocasião até à Semana 24 foi de 4,4% no ensaio de fase III AS001, controlado por placebo, em doentes com espondiloartrite axial (subpopulações de espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica). A formação de anticorpos foi associada a uma concentração reduzida de medicamento no plasma.

Durante o decurso do estudo (até 192 semanas), a percentagem global de doentes com anticorpos contra Cimzia detetáveis em pelo menos uma ocasião foi de 9,6% (4,8% tinham formação transitória e outros 4,8% tinham formação persistente de anticorpos contra Cimzia). A percentagem global de doentes que foram positivos para anticorpos com uma redução persistente da concentração do medicamento no plasma foi estimada em 6,8%.

AS0006 e C-OPTIMISE

No estudo AS0006 foi utilizado, pela primeira vez, um ensaio mais sensível e tolerante ao medicamento (e posteriormente também no estudo C-OPTIMISE), resultando numa proporção superior de amostras com anticorpos contra Cimzia mensuráveis e portanto numa incidência superior de doentes classificados como positivos para anticorpos. No AS0006, a incidência global de doentes positivos para anticorpos contra Cimzia foi de 97% (248/255 doentes) após 52 semanas de tratamento. Apenas as titulações mais elevadas foram associadas a níveis plasmáticos reduzidos de Cimzia; no entanto, não foi observado qualquer impacto na eficácia. Foram observados resultados semelhantes em relação aos anticorpos contra Cimzia no C-OPTIMISE. Os resultados do C-OPTIMISE indicam também que uma redução para uma dose de Cimzia 200 mg a cada 4 semanas não altera os resultados de imunogenicidade.

Cerca de 22% (54/248) dos doentes no AS0006 positivos em qualquer momento para anticorpos anti-Cimzia tinham anticorpos classificados como neutralizantes. O estado de neutralização dos anticorpos no C-OPTIMISE não foi avaliado.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As concentrações plasmáticas de certolizumab pegol foram de um modo geral proporcionais à dose. A farmacocinética observada em doentes com artrite reumatoide e psoríase foi consistente com a observada em indivíduos saudáveis.

Absorção

Após administração subcutânea, os máximos de concentrações plasmáticas de certolizumab pegol foram alcançados entre as 54 e 171 horas após a injeção. O certolizumab pegol tem uma biodisponibilidade (F) de aproximadamente 80% (varia entre 76% e 88%) após uma administração subcutânea comparando com uma administração intravenosa.

Distribuição

O volume de distribuição aparente (V/F) foi estimado em 8,01 l numa análise farmacocinética numa população de doentes com artrite reumatoide e em 4,71 l numa análise farmacocinética numa população de doentes com psoríase em placas.

Biotransformação e eliminação

A peguilização, ligação covalente dos polímeros de PEG aos péptidos, atrasa a eliminação destes da circulação por uma variedade de mecanismos, incluindo diminuição da depuração renal, diminuição da proteólise e diminuição da imunogenicidade. Em concordância, certolizumab pegol é um fragmento Fab' de um anticorpo conjugado com PEG no sentido de aumentar o tempo de semivida plasmático terminal do Fab' para um valor comparável um medicamento com anticorpo completo. A semivida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) foi de aproximadamente 14 dias para todas as doses testadas.

A depuração após administração subcutânea foi estimada em 21,0 ml/h numa análise farmacocinética de uma população com artrite reumatoide, com uma variabilidade interindividual de 30,8% (CV) e uma variabilidade intraindividual de 22,0%. Quando avaliada, utilizando o método ELISA anterior, a presença de anticorpos para o certolizumab pegol resultou num aumento da depuração de aproximadamente 3 vezes. Comparando com uma pessoa de 70 kg, a depuração é 29% mais baixa e 38% mais elevada em indivíduos com AR com 40 kg e 120 kg, respetivamente. A depuração após administração por via subcutânea em doentes com psoríase foi de 14 ml/h com variabilidade interindividual de 22,2% (CV).

O fragmento Fab' inclui compostos proteicos e espera-se que estes sejam degradados a péptidos e aminoácidos através de proteólise. O componente do PEG desconjugado é rapidamente eliminado do plasma e é excretado por via renal numa extensão desconhecida.

Populações especiais

Compromisso renal

Não foram realizados ensaios clínicos específicos para avaliar o efeito do compromisso renal na farmacocinética do certolizumab pegol ou da sua fração PEG. Contudo, uma análise farmacocinética populacional baseada nos indivíduos com compromisso renal ligeiro demonstrou não haver efeito da depuração da creatinina. Os dados existentes são insuficientes para fornecer uma recomendação da dose, em caso de compromisso renal moderado a grave. É esperado que a farmacocinética da fração PEG do certolizumab pegol seja dependente da função renal mas não foi avaliada em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Não foram realizados ensaios clínicos específicos para avaliar o efeito do compromisso hepático na farmacocinética do certolizumab pegol.

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Não foram realizados ensaios clínicos específicos em doentes idosos. Contudo, não se verificou nenhum efeito da idade numa análise farmacocinética populacional em doentes com artrite reumatoide dos quais 78 indivíduos (13,2% da população) tinham uma idade igual ou superior a 65 anos e o indivíduo mais idoso tinha 83 anos. Nenhum efeito da idade foi observado numa análise farmacocinética populacional em doentes adultos com psoríase em placas.

Gravidez

Num estudo clínico, 21 mulheres receberam Cimzia numa dose de manutenção de 200 mg ou 400 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas, durante a gravidez e, pelo menos, 13 semanas após o parto (ver secção 4.6).

Com base na modelação farmacocinética da população, a média da exposição sistémica a Cimzia para os regimes posológicos estudados foi estimada como 22% (AUC) e 36% (C_{\min}) mais reduzida durante a gravidez (com a maior redução observada no terceiro trimestre) relativamente ao pós-parto ou em pessoas não grávidas.

Embora as concentrações plasmáticas de certolizumab pegol fossem mais baixas durante a gravidez comparativamente ao pós-parto, estavam ainda no intervalo de concentrações observado em doentes adultas não grávidas com psoríase, axSpA e artrite reumatoide.

Género

Não houve efeito do género na farmacocinética do certolizumab pegol. Como a depuração diminui com a diminuição do peso corporal, o género feminino pode geralmente obter uma maior exposição sistémica ao certolizumab pegol.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Com base em dados de ensaios clínicos de fase II e fase III em doentes com artrite reumatoide, foi estabelecida uma relação exposição-resposta da população entre a concentração plasmática média de certolizumab pegol durante um intervalo de dosagem ($C_{\text{média}}$) e eficácia (definição de respondedor ACR20). A $C_{\text{média}}$ que tipicamente produziu metade da probabilidade máxima de resposta ACR 20 (EC50) foi 17 µg/ml (95% IC: 10-23 µg/ml). Da mesma forma, com base nos dados dos ensaios clínicos de fase III em doentes com psoríase, estabeleceu-se uma relação exposição-resposta da população entre a concentração plasmática de certolizumab pegol e PASI com EC90 de 11,1 µg/ml.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os principais ensaios não-clínicos de segurança foram realizados em macacos *cynomolgus*. Em ratos e macacos, para doses mais elevadas que as administradas em seres humanos, a histopatologia revelou vacuolização celular, presente principalmente nos macrófagos, em vários órgãos (nódulos linfáticos, locais da injeção, baço, glândulas suprarrenais, útero, colo do útero, plexo coroide do cérebro e nas células epiteliais do plexo coroide). Provavelmente este resultado foi causado pela captação celular da fração PEG. Estudos funcionais *in vitro* de macrófagos humanos vacuolados indicaram que todas as funções testadas foram mantidas. Estudos em ratos indicaram que > 90% do PEG administrado foi eliminado em 3 meses após administração única, com a urina a ser a principal via de excreção.

Não existe reação cruzada entre o certolizumab pegol e o TNF dos roedores. Assim, os estudos de toxicidade reprodutiva foram realizados com um reagente homólogo que reconhece o TNF do rato. O valor destes dados para a avaliação do risco humano pode ser limitado. Não foram observados efeitos adversos no bem-estar materno nem na fertilidade das fêmeas nem nos índices reprodutivos embriofetal, perinatal e pós-natal em ratos, utilizando um Fab' de roedor PEguiado anti-TNF α de rato (cTN3 PF) após supressão contínua do TNF α . Em ratos machos foi observada uma diminuição na mobilidade dos espermatozoides e uma tendência para redução do número de espermatozoides.

Estudos de distribuição demonstraram que a passagem de cTN3 PF através da placenta e do leite para a circulação do feto e do recém-nascido é negligenciável. O certolizumab pegol não se liga ao recetor humano neonatal Fc (FcRn). Os dados provenientes de um modelo humano de transferência placentária em circuito fechado *ex vivo* sugerem uma passagem reduzida ou negligenciável para o compartimento fetal. Além disso, experiências de transcitose mediada por FcRn em células transfetadas com FcRn humano mostraram uma passagem negligenciável (ver secção 4.6).

Não foram demonstrados efeitos mutagénicos ou clastogénicos em estudos pré-clínicos.
Não foram realizados estudos carcinogénicos com certolizumab pegol.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Acetato de sódio
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Ver também a secção 6.4 para informações sobre o prazo de validade relativo à conservação à temperatura ambiente até um máximo de 25 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

As canetas pré-cheias podem ser conservadas à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único máximo de 10 dias com proteção contra a luz. No final deste período, as canetas pré-cheias **têm que ser usadas ou eliminadas**.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Caneta pré-cheia de 1 ml (AutoClicks) contendo uma seringa pré-cheia (vidro tipo I) com um êmbolo (borracha de bromobutil) contendo 200 mg de certolizumab pegol. A proteção da agulha é de borracha de estireno-butadieno que contém um derivado do látex de borracha natural (ver secção 4.4).

Embalagem com 2 canetas pré-cheias e 2 gazes com álcool.

Embalagem múltipla com 6 (3 pacotes de 2) canetas pré-cheias e 6 (3 pacotes de 2) gazes com álcool.

Embalagem múltipla com 10 (5 pacotes de 2) canetas pré-cheias e 10 (5 pacotes de 2) gazes com álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções detalhadas para a preparação e administração de Cimzia em canetas pré-cheias são apresentadas no folheto informativo.

Este medicamento é apenas para uso único. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/544/005
EU/1/09/544/006
EU/1/09/544/007

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 1 de outubro de 2009

Data da última renovação: 16 de maio de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg solução injetável em cartucho dispensador de dose

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cartucho dispensador de dose contém 200 mg de certolizumab pegol em 1 ml.

Certolizumab pegol é um fragmento Fab' de um anticorpo recombinante humanizado contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) expresso na *Escherichia coli* e conjugado com polietilenoglicol (PEG).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção)

Solução límpida a opalescente, incolor a amarela. O pH da solução é aproximadamente 4,7.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

Cimzia, em associação com metotrexato (MTX), é indicado para:

- o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa, moderada a grave, em doentes adultos, quando a resposta a fármacos modificadores da evolução da doença reumatismal (DMARD), incluindo o MTX, foi inadequada. Cimzia pode ser utilizado em monoterapia no caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento continuado com MTX é inadequado
- o tratamento da AR grave, ativa e progressiva em adultos que não tenham sido tratados previamente com MTX ou outros DMARD.

Foi demonstrado que Cimzia reduz a taxa de progressão das lesões nas articulações, medida através de radiografia e leva também a uma melhoria da função física, quando administrado em associação com MTX.

Espondiloartrite axial

Cimzia é indicado no tratamento de doentes adultos com espondiloartrite axial ativa grave compreendendo:

Espondilite anquilosante (AS) (também conhecida como espondiloartrite axial radiográfica)

Adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tenham tido uma resposta inadequada ou são intolerantes aos fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE).

Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de AS (também conhecida como espondiloartrite axial não-radiográfica)

Adultos com espondiloartrite axial ativa grave sem evidência radiográfica de AS mas com sinais objetivos de inflamação através de proteína C-reativa (PCR) aumentada e/ou imagiologia de ressonância magnética (RM), que tenham tido uma resposta inadequada ou sejam intolerantes aos AINE.

Artrite psoriática

Cimzia, em combinação com MTX, é indicado no tratamento da artrite psoriática ativa em adultos quando a resposta a terapêutica prévia com DMARD foi inadequada.

Cimzia pode ser utilizado em monoterapia no caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato é inadequado.

Psoríase em placas

Cimzia é indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que são elegíveis para terapêutica sistémica.

Para informação detalhada, consultar a secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e seguido por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento das patologias para as quais Cimzia tem indicação. Os doentes devem receber o cartão de lembrete especial.

Posologia

Artrite reumatoide, artrite psoriática, espondiloartrite axial, psoríase em placas

Dose de carga

A dose inicial recomendada de Cimzia para doentes adultos é 400 mg (administrado com 2 injeções subcutâneas de 200 mg cada) nas semanas 0, 2 e 4. Na artrite reumatoide e artrite psoriática, o MTX deve ser administrado continuamente durante o tratamento com Cimzia quando seja apropriado.

Dose de manutenção

Artrite reumatoide

Após a dose inicial, a dose de manutenção recomendada de Cimzia para doentes adultos com artrite reumatoide é 200 mg cada 2 semanas. Quando a resposta clínica é confirmada, pode ser considerada uma dose de manutenção alternativa de 400 mg cada 4 semanas. O MTX deve ser administrado continuamente durante o tratamento com Cimzia quando seja apropriado.

Espondiloartrite axial

Após a dose inicial, a dose de manutenção recomendada de Cimzia para doentes adultos com espondiloartrite axial é 200 mg cada 2 semanas ou 400 mg cada 4 semanas. Após pelo menos 1 ano de tratamento com Cimzia, nos doentes em remissão sustentada, pode ser considerada uma dose reduzida de manutenção de 200 mg a cada 4 semanas (ver secção 5.1).

Artrite psoriática

Após a dose inicial, a dose de manutenção recomendada de Cimzia para doentes adultos com artrite psoriática é 200 mg cada 2 semanas. Quando a resposta clínica é confirmada, pode ser considerada uma dose de manutenção alternativa de 400 mg cada 4 semanas. O MTX deve ser administrado continuamente durante o tratamento com Cimzia quando seja apropriado.

Para as indicações supracitadas, os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente obtida em 12 semanas de tratamento. A terapêutica contínua deve ser reconsiderada cuidadosamente em doentes que não demonstram qualquer benefício terapêutico durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

Psoríase em placas

Após a dose inicial, a dose de manutenção de Cimzia para doentes adultos com psoríase em placas é de 200 mg a cada 2 semanas. Pode ser considerada uma dose de 400 mg a cada 2 semanas em doentes com resposta insuficiente (ver secção 5.1).

Os dados disponíveis em adultos com psoríase em placas sugerem que uma resposta clínica é geralmente alcançada dentro de 16 semanas de tratamento. A continuação da terapêutica deve ser cuidadosamente reconsiderada em doentes que não tenham demonstrado evidência de benefício terapêutico nas primeiras 16 semanas de tratamento. Alguns doentes com uma resposta parcial inicial podem melhorar posteriormente com a continuação do tratamento além das 16 semanas.

Dose em falta

Os doentes que falhem uma dose devem ser avisados para efetuarem a injeção da próxima dose assim que se lembrem e posteriormente procederem à injeção das doses seguintes como indicado.

Populações especiais

População pediátrica (< 18 anos de idade)

A eficácia e segurança de Cimzia em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Doentes idosos (≥ 65 anos de idade)

Não é necessário ajuste de dose. As análises farmacocinéticas populacionais não revelaram efeito da idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal e hepático

A administração de Cimzia não foi estudada nestas populações de doentes. Não podem ser feitas recomendações de doses (ver secção 5.2).

Modo de administração

O conteúdo total (1 ml) do cartucho dispensador de dose deve ser administrado utilizando o dispositivo de injeção eletromecânico ava apenas para uma injeção subcutânea. Os locais adequados para a injeção incluem a coxa ou o abdómen.

Cimzia solução injetável num cartucho distribuidor de dose destina-se a utilização única em conjunto com o dispositivo de injeção eletromecânica denominado ava. Após o treino apropriado na técnica de injeção, os doentes podem auto-injetar usando o dispositivo de injeção eletromecânica ava com o cartucho dispensador de dose única se o seu médico determinar que é apropriado e com acompanhamento médico conforme necessário. O médico deve discutir com o doente qual das opções de apresentação injetável é a mais apropriada.

A versão inicial do dispositivo de injeção ava não permite a administração de uma dose de manutenção de 400 mg a cada 2 semanas (psoríase em placas) ou uma dose reduzida de manutenção de 200 mg a cada 4 semanas (espondiloartrite axial); para doentes a receber estas doses de manutenção, aconselha-se que o médico utilize a versão ava Connect do dispositivo de injeção ava, ou outras formulações.

Para a administração, devem seguir-se as instruções de utilização no final do folheto informativo e no manual do utilizador fornecido com o dispositivo de injeção eletromecânica ava.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A tuberculose ativa ou outras infeções graves tais como sepsia ou infeções oportunistas (ver secção 4.4).

Insuficiência cardíaca moderada a grave (classes III/IV NYHA) (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Infeções

Antes, durante e depois do tratamento com Cimzia, os doentes devem ser monitorizados com atenção para se detetarem sinais ou sintomas de infeções incluindo tuberculose. Tendo em conta que a eliminação de certolizumab pegol pode demorar até 5 meses, a monitorização deve ser feita de modo contínuo durante este período (ver secção 4.3).

O tratamento com Cimzia não deve ser iniciado em doentes com uma infeção ativa clinicamente importante, incluindo infeções crónicas ou localizadas, até que a infeção esteja controlada (ver secção 4.3).

Os doentes que desenvolvam uma nova infeção durante o tratamento com Cimzia devem ser monitorizados com atenção. Caso o doente desenvolva uma nova infeção grave a administração de Cimzia pode ter de ser descontinuada até que a infeção esteja controlada. Os médicos devem ponderar com precaução o uso de Cimzia em doentes com história de infeção recorrente ou oportunista ou com condições subjacentes que podem predispor os doentes para infeções, incluindo o uso concomitante de medicamentos imunossupressores.

Os doentes com artrite reumatoide podem não manifestar os sinais típicos de infeção, incluindo febre, devido à sua doença e uso concomitante de medicamentos. Assim, a deteção precoce de qualquer infeção, em particular de formas de apresentação atípicas de infeções graves, é imperativa para minimizar atrasos no diagnóstico e no início do tratamento.

Em doentes tratados com Cimzia já foram descritos casos de infeções graves, tais como sepsia e tuberculose (incluindo doença miliar, disseminada e extrapulmonar), e infeções oportunistas (por exemplo, histoplasmose, nocardiose e candidíases). Algumas destas situações foram fatais.

Tuberculose

Antes do início do tratamento com Cimzia, todos os doentes devem ser avaliados relativamente ao estado ativo ou inativo (latente) da infecção tuberculosa. Esta avaliação deve incluir uma história clínica detalhada para doentes com história pessoal de tuberculose, com uma possível exposição prévia a doentes com tuberculose ativa e doentes com uma prévia e/ou atual terapêutica com imunossupressores. Todos os doentes devem ser submetidos a testes de rastreio, tais como o teste da tuberculina e radiografia do tórax (podem ser aplicadas recomendações locais). É recomendado que a realização destes testes seja registada no cartão de lembrete do doente. Os prescritores devem recordar-se do risco de um resultado falso negativo no teste da tuberculina, especialmente em indivíduos gravemente doentes ou imunocomprometidos.

Se a tuberculose na forma ativa for diagnosticada antes ou durante o tratamento, a terapêutica com Cimzia não deve ser iniciada ou tem de ser descontinuada (ver secção 4.3).

Se se suspeitar de tuberculose na forma inativa (“latente”), deve consultar-se um médico com experiência no tratamento da tuberculose. Em todas as situações abaixo descritas, a relação risco/benefício da terapêutica com Cimzia deve ser considerada cuidadosamente.

Se for diagnosticada tuberculose latente, deve ser iniciada uma terapêutica antituberculosa adequada antes de se iniciar o tratamento com Cimzia e em concordância com as recomendações locais. O uso de terapêutica antituberculosa deve ser também considerado, antes de se iniciar o tratamento com Cimzia, em doentes com história de tuberculose latente ou ativa, nos quais não exista uma confirmação de um tratamento adequado, e em doentes com fatores de risco significativos para a tuberculose, independentemente de apresentarem um resultado negativo para a tuberculose latente.

Deve ser considerada a realização de testes biológicos para rastreio da tuberculose, antes de se iniciar o tratamento com Cimzia, caso exista a possibilidade de infecção por tuberculose latente, apesar da vacinação BCG.

Apesar do tratamento profilático prévio ou concomitante para a tuberculose, ocorreram casos de tuberculose ativa em doentes tratados com antagonistas do TNF incluindo o Cimzia. Alguns doentes que foram tratados com sucesso para a tuberculose ativa desenvolveram novamente tuberculose enquanto estavam a ser tratados com Cimzia.

Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se ocorrerem sinais ou sintomas (por exemplo, tosse persistente, caquexia/perda de peso, febre baixa, apatia) sugestivos de uma infecção tuberculosa durante ou após a terapêutica com Cimzia.

Reativação do vírus da Hepatite B (VHB)

Ocorreu reativação do VHB em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo certolizumab pegol, e que eram portadores crónicos deste vírus (por ex., positivos para os抗igénios de superfície). Alguns destes casos tiveram um resultado fatal.

Os doentes devem ser testados para o VHB antes de iniciar o tratamento com Cimzia. Recomenda-se que os doentes com resultados positivos para a infecção por VHB consultem um médico com experiência no tratamento da hepatite B.

Os portadores do VHB que necessitem de tratamento com Cimzia devem ser monitorizados de perto relativamente a sinais clínicos e sintomas de infecção pelo VHB ativa, durante a terapêutica e durante vários meses após o final do tratamento. Não estão disponíveis dados adequados relativamente ao tratamento de doentes, portadores do VHB, com terapêutica antivírica associada a antagonistas do TNF para prevenir a reativação do VHB. Nos doentes em que ocorrer reativação do VHB, o tratamento com Cimzia deve ser interrompido e deve iniciar-se terapêutica antivírica efetiva com tratamento de suporte adequado.

Doenças malignas e linfoproliferativas

O papel potencial da terapêutica com antagonistas do TNF no desenvolvimento de doenças malignas não é conhecido. Deve ter-se precaução quando for considerada uma terapêutica com um antagonista do TNF em doentes com história de doença maligna ou quando for considerado tratamento contínuo em doentes que desenvolveram doença maligna.

Com base no conhecimento atual, não pode ser excluído o possível risco de desenvolvimento de linfomas, leucemia ou outras doenças malignas em doentes tratados com antagonistas do TNF.

Em ensaios clínicos com Cimzia e outros antagonistas do TNF, foram descritos mais casos de linfoma e outras doenças malignas em doentes a receberem antagonistas do TNF que nos doentes do grupo controlo a receber placebo (ver secção 4.8). Na experiência pós-comercialização têm sido notificados casos de leucemia em doentes tratados com antagonistas do TNF. Existe um risco acrescido de linfoma e leucemia em doentes com artrite reumatoide com doença inflamatória prolongada e altamente ativa, o que complica a estimativa do risco.

Não foram realizados ensaios que incluíssem doentes com história de doença maligna ou que continuassem o tratamento em doentes que desenvolveram doenças malignas enquanto recebiam Cimzia.

Cancro da pele

Foram relatados casos de melanoma e de carcinoma de células Merkel em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo o certolizumab pegol (ver secção 4.8). Recomenda-se que sejam efetuados exames de pele periódicos, particularmente em doentes com fatores de risco para o cancro da pele.

Doenças malignas pediátricas

Durante a experiência pós-comercialização, têm sido reportadas doenças malignas, por vezes fatais, em crianças, adolescentes e jovens adultos (com idade até aos 22 anos) tratados com antagonistas do TNF (início da terapêutica ≤ 18 anos de idade). Aproximadamente metade dos casos eram linfomas. Os outros casos representavam uma variedade de outras doenças malignas diferentes e incluíam doenças malignas raras geralmente associadas à imunossupressão. O risco de desenvolvimento de doenças malignas em crianças e adolescentes tratados com antagonistas do TNF não pode ser excluído.

Foram notificados casos pós-comercialização de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) em doentes tratados com antagonistas do TNF. Este tipo raro de linfoma de células T tem uma progressão muito agressiva e geralmente é fatal. A maioria dos casos notificados com antagonistas do TNF ocorreu em adolescentes e jovens adultos do sexo masculino com doença de Crohn ou colite ulcerosa. Quase todos estes doentes tinham recebido tratamento com imunossupressores, azatioprina e/ou 6-mercaptopurina concomitantemente com um antagonista do TNF durante ou antes do diagnóstico. O risco para o desenvolvimento de linfoma hepatoesplénico de células T nos doentes tratados com Cimzia não pode ser excluído.

Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)

Num ensaio clínico exploratório que avaliou o uso de outro antagonista do TNF, infliximab, em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, foram descritas mais doenças malignas nos doentes tratados com infliximab em comparação com os doentes do grupo de controlo, principalmente no pulmão ou cabeça e pescoço. Todos os doentes tinham história de tabagismo intenso. Deste modo, deve ter-se precaução quando se usar qualquer antagonista do TNF em doentes com DPOC, assim como em doentes com risco acrescido para doenças malignas devido à história de consumo intenso de tabaco.

Insuficiência cardíaca congestiva

Cimzia é contraindicado em doentes com insuficiência cardíaca moderada a grave (ver secção 4.3). Num ensaio clínico com outro antagonista do TNF, foi observado um agravamento da insuficiência cardíaca congestiva e um incremento da mortalidade devido a insuficiência cardíaca congestiva. Casos de insuficiência cardíaca congestiva foram igualmente descritos em doentes com artrite reumatoide tratados com Cimzia. Cimzia deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). O tratamento com Cimzia deve ser descontinuado em doentes que desenvolvam novos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva ou tenham agravamento dos já existentes.

Reações hematológicas

Casos de pancitopenia, incluindo anemia aplásica, são raros com os antagonistas do TNF. Foram descritas reações adversas do sistema hematológico com Cimzia, incluindo citopenias clinicamente significativas (por exemplo, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) (ver secção 4.8). Todos os doentes devem ser aconselhados a procurar ajuda médica imediata se desenvolverem sinais ou sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou infecção (por exemplo, febre persistente, contusões, hemorragias, palidez) durante o tratamento com Cimzia. A descontinuação da terapêutica com Cimzia deve ser considerada em doentes com anomalias hematológicas significativas confirmadas.

Eventos neurológicos

A utilização de antagonistas do TNF tem sido associada a casos raros de novas ocorrências ou exacerbação de sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica de doenças desmielinizantes, incluindo esclerose múltipla. Nos doentes com existência prévia ou início recente de doenças desmielinizantes, os benefícios e riscos do tratamento com antagonistas do TNF devem ser cuidadosamente ponderados antes de se iniciar a terapêutica com Cimzia. Foram descritos casos raros de lesões neurológicas, incluindo convulsões, nevrite e neuropatia periférica, em doentes tratados com Cimzia.

Hipersensibilidade

Raramente, foram descritas reações de hipersensibilidade graves após a administração de Cimzia. Algumas destas reações ocorreram após a primeira administração de Cimzia. Se ocorrerem reações

graves, a administração de Cimzia deve ser descontinuada imediatamente e instituída uma terapêutica adequada.

Existem dados limitados relativamente à utilização de Cimzia em doentes nos quais se registou uma reação grave de hipersensibilidade a outro antagonista do TNF; é necessária precaução nestes doentes.

Sensibilidade ao látex

A proteção da agulha no interior da tampa removível do cartucho dispensador de dose de Cimzia contém um derivado do látex de borracha natural (ver secção 6.5). O contacto com o látex de borracha natural pode causar reações alérgicas graves em indivíduos sensíveis ao látex. Até à data, não foi detetada nenhuma proteína de látex antigénica na tampa removível do cartucho dispensador de dose de Cimzia. Apesar disso, não é possível excluir completamente um risco potencial de reações de hipersensibilidade em indivíduos sensíveis ao látex.

Imunossupressão

Tendo em conta que o fator de necrose tumoral (TNF) medeia a inflamação e modula as respostas imunológicas celulares, existe a possibilidade de os antagonistas do TNF, incluindo Cimzia, causarem imunossupressão, afetando as defesas do hospedeiro contra as infecções e doenças malignas.

Autoimunidade

O tratamento com Cimzia pode resultar na formação de anticorpos antinucleares (ANA) e, pouco frequentemente, no desenvolvimento de uma síndrome do tipo Lupus (ver secção 4.8). O impacto do tratamento prolongado com Cimzia no desenvolvimento de doenças autoimunes é desconhecido. Se um doente apresentar sintomas sugestivos de uma síndrome do tipo Lupus a seguir ao tratamento com Cimzia, o tratamento deve ser descontinuado. Cimzia não foi estudado especificamente em populações com lúpus (ver secção 4.8).

Vacinações

Os doentes tratados com Cimzia podem receber vacinas, exceto vacinas vivas. Não estão disponíveis dados relativos a resposta a vacinações vivas ou transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em doentes tratados com Cimzia. As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com Cimzia.

Num ensaio clínico controlado com placebo em doentes com artrite reumatoide, foi observada uma resposta de anticorpos semelhante entre os grupos tratados com Cimzia e com placebo quando a vacina antipneumocócica poliosídica e vacina contra a gripe foram administradas concomitantemente com Cimzia. Os doentes que receberam Cimzia e metotrexato concomitantemente tiveram uma resposta humoral inferior quando comparados com doentes que apenas receberam Cimzia. O significado clínico destes resultados é desconhecido.

Utilização concomitante com outros produtos biológicos

Foram descritas infecções graves e neutropenia em ensaios clínicos com a utilização concomitante de anacinra (um antagonista da interleucina-1) ou abatacept (um modulador do CD28) e outro antagonista do TNF, o etanercept, sem benefício adicional comparando com a terapêutica com antagonista do TNF isolado. Tendo em conta a natureza dos acontecimentos adversos observados com a associação de outro antagonista do TNF quer com abatacept quer com anacinra, toxicidades semelhantes poderão também resultar da associação de anacinra ou abatacept com outros antagonistas do TNF. Assim sendo, não é recomendado o uso de certolizumab pegol em associação com anacinra ou abatacept (ver secção 4.5).

Cirurgia

Existe uma experiência limitada sobre a segurança de procedimentos cirúrgicos em doentes tratados com Cimzia. A semivida de 14 dias do certolizumab pegol deve ser tida em consideração em caso de ter sido planeado um procedimento cirúrgico. Um doente que necessite de cirurgia durante o tratamento com Cimzia deve ser monitorizado com atenção para infecções e devem ser tomadas medidas apropriadas.

Medição do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)

Têm sido detetadas interferências com determinados ensaios de coagulação em doentes tratados com Cimzia. Cimzia pode causar resultados erroneamente elevados na medição do TTPa em doentes sem alterações da coagulação. Este efeito foi observado com os testes TTP-Anticoagulante Lúpico (*PPT-LA*) e com os testes automatizados de Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada Alvo Padrão (*STA-TTPa*) ambos da *Diagnostica Stago* e com os testes de sílica *HemosIL APTT-SP líquido* e *HemosIL liofilizado* da *Instrumentation Laboratories*. Outros ensaios TTPa podem ser afetados igualmente. Não existe evidência de que a terapêutica com Cimzia tenha um efeito na coagulação *in vivo*. Deve ser dada uma atenção especial à interpretação de resultados anormais da coagulação depois dos doentes serem tratados com Cimzia. Não foram observadas interferências no tempo de trombina (TT) nem no tempo de protrombina (TP).

Doentes idosos

Em ensaios clínicos, houve aparentemente uma maior incidência de infecções entre indivíduos com idade ≥ 65 anos, comparando com indivíduos mais jovens, embora a experiência seja limitada. O tratamento com Cimzia deve ser feito com precaução quando feito em doentes idosos e deve ser dada uma atenção particular à ocorrência de infecções.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O tratamento concomitante com metotrexato, corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e analgésicos não demonstrou efeitos sobre a farmacocinética do certolizumab pegol com base numa análise farmacocinética populacional.

Não é recomendada a associação de certolizumab pegol e anacinra ou abatacept (ver secção 4.4).

A administração concomitante de Cimzia com metotrexato não teve um efeito significativo na farmacocinética do metotrexato. Numa comparação entre estudos, a farmacocinética do certolizumab pegol revelou-se similar à observada previamente em indivíduos saudáveis.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

O uso de contraceção adequada em mulheres com potencial para engravidar deve ser considerado. Para mulheres que estejam a planejar engravidar, deve ser avaliada a necessidade clínica do tratamento em curso com Cimzia. Se for tomada a decisão de eliminar Cimzia do organismo antes da conceção, a contraceção deve ser mantida durante 5 meses após a última dose de Cimzia (ver secção 5.2).

Gravidez

Dados em humanos

Uma quantidade elevada de dados (mais de 1500 mulheres grávidas expostas a Cimzia durante o primeiro trimestre) de gravidezes prospectivas notificadas com resultados de gravidez conhecidos, indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal. A recolha de dados contínua está em curso com notificação de casos de farmacovigilância e registo de gravidez.

Num registo de gravidez (o estudo OTIS), a proporção de defeitos congénitos maior em bebés recém-nascidos foi 15/132 (11,4%) em mulheres tratadas com Cimzia pelos menos durante o primeiro trimestre e 8/126 (6,3%) em mulheres com as mesmas indicações de doença, mas não tratadas com Cimzia (risco relativo 1,85; IC de 95%; 0,74 a 4,60). Foi observada uma associação semelhante quando mulheres tratadas com Cimzia foram comparadas com mulheres sem doença consistente com as indicações aprovadas de Cimzia (proporção 10/126 [7,9%] e risco relativo 1,65; IC de 95%; 0,75 a 3,64). Não foi identificado qualquer padrão de defeitos maior ou menores.

Não houve diferenças significativas entre o grupo tratado com Cimzia e ambos os grupos de comparação para aborto espontâneo, infecções oportunistas ou graves, hospitalização, reações adversas à vacina, em crianças que foram seguidas até aos 5 anos de idade. Não foram notificados nados-mortos ou abortos no braço Cimzia, enquanto foram notificados 2 nados-mortos e 3 abortos no braço de

doença sem exposição. A interpretação dos dados pode ser afetada devido a limitações do método de estudo, incluindo um tamanho de amostra reduzido e um desenho não aleatorizado.

Num estudo clínico de 21 mulheres a receber Cimzia durante a gravidez, as concentrações plasmáticas de certolizumab pegol estavam dentro do intervalo de concentrações observadas em doentes adultas não grávidas (ver secção 5.2).

Num estudo clínico, 16 mulheres foram tratadas com certolizumab pegol (200 mg a cada duas semanas, ou 400 mg a cada 4 semanas) durante a gravidez. As concentrações plasmáticas de certolizumab pegol medidas em 14 bebés no momento do nascimento foram inferiores ao limite de quantificação em 13 amostras; uma foi de 0,042 µg/ml com um razão de plasma bebé/mãe no parto de 0,09%. Na Semana 4 e na Semana 8, todas as concentrações nos bebés eram inferiores ao limite de quantificação. O significado clínico de níveis inferiores de certolizumab pegol em bebés é desconhecido. Recomenda-se esperar um mínimo de 5 meses, após a última administração de Cimzia na mãe, durante a gravidez, antes de administrar vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas (por ex., a vacina BCG), a menos que o benefício da vacinação exceda claramente o risco teórico da administração de vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas nos bebés.

Dados em animais

Estudos em animais utilizando anticorpos de roedor anti-TNF α de rato não revelaram evidência de redução da fertilidade ou de danos para o feto. Contudo, estes são insuficientes para a toxicidade reprodutiva humana (ver secção 5.3). Devido à sua inibição do TNF α , o Cimzia, se administrado durante a gravidez, poderá afetar a resposta imunitária normal em recém-nascidos.

Estudos não clínicos sugerem a passagem de níveis reduzidos ou negligenciáveis de um fragmento Fab' (sem região Fc) homólogo ao certolizumab pegol através da placenta (ver secção 5.3).

Cimzia apenas deverá ser usado durante a gravidez, se necessário do ponto de vista clínico. Não é necessário ajuste posológico.

Amamentação

Cimzia pode ser utilizado durante a amamentação.

Num estudo clínico com 17 mulheres lactantes tratadas com Cimzia, foi observada uma passagem de certolizumab pegol do plasma para o leite materno reduzida. A percentagem da dose de certolizumab pegol materno que passa para um bebé num período de 24 horas, foi estimada entre 0,04% e 0,30%. Adicionalmente, uma vez que o certolizumab pegol é uma proteína que é degradada no trato gastrointestinal após administração oral, espera-se que a biodisponibilidade absoluta seja muito reduzida num bebé em amamentação.

Fertilidade

Foram observados efeitos na mobilidade dos espermatozoides e uma tendência para redução da contagem de espermatozoides, em roedores machos, sem efeito aparente na fertilidade (ver secção 5.3).

Num estudo clínico destinado a avaliar o efeito do certolizumab pegol sobre os parâmetros de qualidade do esperma, 20 indivíduos masculinos saudáveis foram aleatorizados para receber uma única administração de 400 mg de certolizumab pegol ou placebo. Não foram observados efeitos do certolizumab pegol sobre os parâmetros de qualidade do esperma quando comparados com placebo durante as 14 semanas de seguimento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Cimzia pode ter uma influência ligeira sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer tonturas (incluindo vertigens, perturbações visuais e fadiga) a seguir à administração de Cimzia (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Artrite reumatoide

Cimzia foi estudado em 4.049 doentes com artrite reumatoide em ensaios controlados e abertos com duração até 92 meses.

Nos estudos controlados com placebo, os doentes que receberam Cimzia tiveram uma exposição aproximadamente 4 vezes superior à do grupo placebo. Esta diferença de exposição deve-se principalmente ao facto de, nos doentes a receber placebo, existir maior probabilidade de abandono precoce da terapêutica. Para além disso, os estudos RA-I e RA-II previam uma descontinuação obrigatória dos doentes que ainda não tivessem respondido à terapêutica na Semana 16, a maioria dos quais estava a receber placebo.

A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a acontecimentos adversos durante os ensaios controlados foi de 4,4% para os doentes tratados com Cimzia e 2,7% para os doentes tratados com placebo.

As reações adversas mais frequentes pertenciam às classes de sistemas de órgãos “Infeções e Infestações”, notificadas em 14,4% dos doentes tratados com Cimzia e 8,0% dos doentes com placebo, “Perturbações gerais e alterações no local de administração”, notificadas em 8,8% dos doentes tratados com Cimzia e 7,4% dos doentes com placebo, e “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”, notificadas em 7,0% dos doentes tratados com Cimzia e 2,4% dos doentes com placebo.

Espondiloartrite axial

Cimzia foi inicialmente estudado em 325 doentes com espondiloartrite axial ativa (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) no estudo clínico AS001 com duração até 4 anos, o qual inclui uma fase controlada com placebo de 24 semanas, seguida de um período com dupla ocultação de 24 semanas e um período de tratamento de 156 semanas sem ocultação. Cimzia foi subsequentemente estudado em 317 doentes com espondiloartrite axial não-radiográfica num estudo controlado com placebo durante 52 semanas (AS0006). Cimzia foi também estudado em doentes com espondiloartrite axial (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) num estudo clínico com duração até 96 semanas, que incluiu um período de *Run-In* em regime aberto com duração de 48 semanas ($N=736$), seguido de uma fase controlada com placebo durante 48 semanas ($N=313$) para os doentes em remissão sustentada (C-OPTIMISE). Cimzia também foi estudado num estudo em regime aberto com 96 semanas de duração em 89 doentes com axSpA com antecedentes de recidivas documentadas de uveíte anterior. Nos 4 estudos, o perfil de segurança para estes doentes foi consistente com o perfil de segurança na artrite reumatoide e a experiência prévia com Cimzia.

Artrite psoriática

Cimzia foi estudado em 409 doentes com artrite psoriática no estudo clínico PsA001 com duração até 4 anos, o qual inclui uma fase controlada com placebo de 24 semanas, seguida de um período com dupla ocultação de 24 semanas e um período de tratamento de 168 semanas sem ocultação. O perfil de segurança para os doentes com artrite psoriática tratados com Cimzia foi consistente com o perfil de segurança na artrite reumatoide e a experiência prévia com Cimzia.

Psoríase em placas

Cimzia foi estudado em 1.112 doentes com psoríase em estudos controlados e abertos com duração até 3 anos. Na fase III do programa, os períodos iniciais e de manutenção foram seguidos por um período de tratamento de 96 semanas em regime aberto (ver secção 5.1). O perfil de segurança a longo prazo de Cimzia 400 mg a cada 2 semanas e Cimzia 200 mg a cada 2 semanas foi, de um modo geral, semelhante e consistente com a experiência prévia com Cimzia.

Durante ensaios clínicos controlados até à Semana 16, a proporção de doentes com acontecimentos adversos graves foi de 3,5% para Cimzia e de 3,7% para o placebo.

A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a acontecimentos adversos nos estudos clínicos controlados foi de 1,5% para doentes tratados com Cimzia e 1,4% para doentes tratados com placebo.

As reações adversas mais frequentes notificadas durante a Semana 16 pertenciam às classes de sistemas de órgãos “Infeções e infestações”, notificadas em 6,1% dos doentes tratados com Cimzia e 7% dos doentes tratados com placebo, “Perturbações gerais e alterações no local de administração”, notificadas em 4,1% dos doentes tratados com Cimzia e 2,3% dos doentes tratados com placebo e “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”, notificadas em 3,5% dos doentes tratados com Cimzia e 2,8% dos doentes tratados com placebo.

Tabela com lista de reações adversas

As reações adversas baseadas principalmente na experiência em ensaios clínicos controlados com placebo e casos de pós-comercialização, pelo menos possivelmente relacionadas com Cimzia, estão descritas na Tabela 1 abaixo, de acordo com a frequência e classe de sistemas de órgãos. As categorias de frequência foram definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada categoria de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 Reações adversas em ensaios clínicos e no período de pós-comercialização

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Frequentes	infeções bacterianas (incluindo abcesso), infeções virais (incluindo herpes zoster, papilomavírus e gripe)
	Pouco frequentes	sepsia (incluindo insuficiência multiorgânica, choque séptico), tuberculose (incluindo miliar, disseminada e doença extrapulmonar), infeções fúngicas (incluindo oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	Pouco frequentes	neoplasias malignas do sangue e sistema linfático (incluindo linfoma e leucemia) tumores de órgãos sólidos, cancro de pele não-melanoma, lesões pré-cancerosas (incluindo leucoplasia oral, nevo melanocítico), tumores benignos e quistos (incluindo papiloma da pele)
	Raros	tumores gastrointestinais, melanoma
	Desconhecido	Carcinoma de células Merkel*, sarcoma de Kaposi
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	alterações eosinofílicas, leucopenia (incluindo neutropenia, linfopenia)
	Pouco frequentes	anemia, linfadenopatia, trombocitopenia, trombocitose
	Raros	pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitose, morfologia de leucócitos anómala
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	vasculites, lúpus eritematoso, hipersensibilidade ao fármaco (incluindo choque anafilático), perturbações alérgicas, auto-anticorpos positivos
	Raros	edema angioneurótico, sarcoidose, doença do soro, paniculite (incluindo eritema nodoso), agravamento dos sintomas de dermatomiosite**
Doenças endócrinas	Raros	doenças da tiroide
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	desequilíbrio eletrolítico, dislipidemia, alterações do apetite, alterações de peso
	Raros	hemossiderose

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	perturbações da ansiedade e do humor (incluindo sintomas associados)
	Raros	tentativa de suicídio, delírio, debilidade mental
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	cefaleias (incluindo enxaqueca), alterações sensoriais
	Pouco frequentes	neuropatias periféricas, tonturas, tremores
	Raros	convulsões, inflamação do nervo craniano, alteração da coordenação ou equilíbrio
	Desconhecido	esclerose múltipla*, síndrome de Guillain-Barré*
Afeções oculares	Pouco frequentes	alterações visuais (incluindo diminuição da visão), inflamação do olho e das pálpebras, perturbação da secreção lacrimal
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	acufenos, vertigens
Cardiopatias	Pouco frequentes	cardiomiotias, (incluindo insuficiência cardíaca), perturbações isquémicas da artéria coronária, arritmias (incluindo fibrilhação auricular), palpitações
	Raros	pericardite, bloqueio auriculoventricular
Vasculopatias	Frequentes	hipertensão
	Pouco frequentes	hemorragia (em qualquer local), hipercoagulação (incluindo tromboflebite, embolia pulmonar), síncope, edema (incluindo periférico, facial), equimoses (incluindo hematomas, petequias)
	Raros	acidente vascular cerebral, arteriosclerose, fenómeno de Raynaud, livedo reticular, telangiectasias
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	asma e sintomas relacionados, derrame pleural e sintomas, congestão do trato respiratório e inflamação, tosse
	Raros	doença pulmonar intersticial, pneumonite
Doenças gastrointestinais	Frequentes	náuseas
	Pouco frequentes	ascite, ulceração e perfuração gastrointestinal, inflamação gastrointestinal (em qualquer local), estomatite, dispepsia, distensão abdominal, secura orofaríngea
	Raros	odinofagia, hipermotilidade
Afeções hepatobiliares	Frequentes	hepatite (incluindo aumento de enzimas hepáticas)
	Pouco frequentes	hepatopatia (incluindo cirrose), colestase, hiperbilirrubinemia
	Raros	colelitíase
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	erupção cutânea
	Pouco frequentes	alopecia, novos casos ou agravamento de psoríase (incluindo psoríase pustulosa palmo-plantar) e situações afins, dermatites e eczemas, anomalias das glândulas sudoríparas, úlcera cutânea, fotossensibilidade, acne, descoloração da pele, xerose cutânea, afeções da unha e do leito ungueal
	Raros	exfoliação e descamação cutâneas, afeções bolhosas, alteração da textura capilar, síndrome de Stevens-Johnson**, eritema multiforme**, reações liquenóides

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	anomalias musculares, creatina fosfoquinase no sangue aumentada
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	compromisso renal, sangue presente na urina, sintomas na bexiga e uretra
	Raros	nefropatia (incluindo nefrite)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	alterações do ciclo menstrual e das hemorragias uterinas (incluindo amenorreia), afeções mamárias
	Raros	disfunção sexual
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	pirexia, dor (qualquer local), astenia, prurido (qualquer local), reações no local da injeção
	Pouco frequentes	arrepios, doença tipo gripe, alteração na percepção da temperatura, suores noturnos, afrontamento
	Raros	fístula (em qualquer local)
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequentes	fosfatase alcalina no sangue aumentada, duração de coagulação prolongada
	Raros	uricemia aumentada
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Pouco frequentes	lesões traumáticas da pele, dificuldade de cicatrização

*Estes acontecimentos foram relacionados com a classe dos antagonistas do TNF, mas a incidência com certolizumab pegol é desconhecida.

** Estes acontecimentos foram relacionados com a classe dos antagonistas do TNF.

As seguintes reações adversas adicionais foram observadas pouco frequentemente com Cimzia quando utilizado em outras indicações: estenoses e obstruções gastrointestinais, deterioração do estado geral de saúde, aborto espontâneo e azoospermia.

Descrição das reações adversas selecionadas

Infeções

A taxa de incidência de novos casos de infeções em ensaios clínicos controlados por placebo em doentes com artrite reumatoide foi 1,03 por doente-ano para todos os doentes tratados com Cimzia e 0,92 por doente-ano para doentes tratados com placebo. As infeções consistiram principalmente em infeções do trato respiratório superior, infeções do trato urinário, infeções do trato respiratório inferior e infeções virais por herpes (ver secções 4.3 e 4.4).

Nos ensaios clínicos controlados por placebo na artrite reumatoide, existiram mais novos casos de infeções graves nos grupos de tratamento com Cimzia (0,07 por doente-ano; todas as doses), comparado com o placebo (0,02 por doente-ano). As infeções graves mais frequentes incluíram pneumonia e infeções por tuberculose. As infeções graves também incluíram infeções invasivas oportunistas (por exemplo, pneumocistose, esofagite fúngica, nocardiose e herpes zóster disseminado). Não existe evidência de aumento do risco de infeções com exposição continuada ao longo do tempo (ver secção 4.4).

A taxa de incidência de novos casos de infeções em ensaios clínicos controlados com placebo em psoríase foi de 1,37 por doente-ano para todos os doentes tratados com Cimzia e 1,59 por doente-ano para doentes tratados com placebo. As infeções consistiram principalmente em infeções do trato respiratório superior e infeções virais (incluindo infeções por herpes). A incidência de infeções graves foi de 0,02 por doente-ano nos doentes tratados com Cimzia. Nenhuma infeção grave foi notificada nos doentes tratados com placebo. Não existe evidência de aumento do risco de infeções com exposição continuada ao longo do tempo.

Doenças malignas e linfoproliferativas

Excluindo cancros da pele não-melanoma, foram observados 121 casos de neoplasias malignas, incluindo 5 casos de linfoma, em ensaios clínicos de Cimzia em doentes com artrite reumatoide nos quais um total de 4.049 doentes foi tratado, o que representa 9.277 doentes-ano. Os casos de linfoma ocorreram com uma taxa de incidência de 0,05 por 100 doentes-ano e os de melanoma com uma taxa de incidência de 0,08 por 100 doentes-ano com Cimzia nos ensaios clínicos em doentes com artrite reumatoide (ver secção 4.4). Foi também observado um caso de linfoma na Fase III do ensaio clínico da artrite psoriática.

Excluindo cancros da pele não-melanoma, foram observados 11 casos de neoplasias malignas, incluindo 1 caso de linfoma, nos ensaios clínicos de Cimzia em psoríase, nos quais um total de 1.112 doentes foi tratado, o que representa 2.300 doentes-ano.

Autoimunidade

Em estudos principais na artrite reumatoide, para os indivíduos negativos para ANA no estado inicial, 16,7% dos doentes tratados com Cimzia desenvolveram títulos de positivos para ANA, comparando com 12,0% dos indivíduos no grupo placebo. Para indivíduos negativos para o anticorpo anti-dsDNA no estado inicial, 2,2% dos indivíduos tratados com Cimzia desenvolveram títulos positivos para o anti-dsDNA, comparando com 1,0% dos indivíduos no grupo placebo. Casos de síndrome do tipo Lupus foram descritos com pouca frequência tanto em ensaios clínicos controlados com placebo como em ensaios abertos de acompanhamento para a artrite reumatoide. Raramente ocorreram registos de outras situações de mediação imunológica; a relação causal com Cimzia não é conhecida. É desconhecido o impacto do tratamento a longo prazo com Cimzia no desenvolvimento de doenças autoimunes.

Reações no local da injeção

Em ensaios clínicos controlados com placebo em indivíduos com artrite reumatoide, 5,8% dos doentes tratados com Cimzia desenvolveram reações no local da injeção, tais como eritema, prurido, hematoma, dor, tumefação ou contusão, comparando com 4,8% dos doentes que receberam placebo. A dor no local da injeção foi observada em 1,5% dos doentes tratados com Cimzia, sem que qualquer desses casos originasse o abandono do ensaio clínico.

Aumentos da creatinafosfoquinase

A frequência dos aumentos de creatinafosfoquinase (CPK) foi geralmente mais elevada em doentes com axSpA quando comparados com a população RA. A frequência aumentou em ambos os doentes tratados com placebo (2,8% vs 0,4% em populações axSpA e RA, respetivamente), assim como em doentes tratados com Cimzia (4,7% vs 0,8% em populações axSpA e RA, respetivamente). Os aumentos de CPK no estudo com axSpA foram, na maioria, ligeiros a moderados, de natureza transitória e de significado clínico desconhecido, sem que nenhum caso originasse o abandono do ensaio clínico.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foi observada uma toxicidade limitante da dose durante os ensaios clínicos. Foram administradas doses múltiplas até 800 mg por via subcutânea e 20 mg/kg por via intravenosa. Em casos de sobredosagem recomenda-se que os doentes sejam monitorizados com atenção para qualquer reação ou efeito adverso e que o tratamento sintomático adequado seja imediatamente iniciado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF α), código ATC: L04AB05

Mecanismo de ação

Cimzia tem uma elevada afinidade para o TNF α humano e liga-se com uma constante de dissociação (KD) de 90 pM. O TNF α é uma citoquina pró-inflamatória chave com um papel central em processos inflamatórios. Cimzia neutraliza seletivamente o TNF α (IC90 de 4 ng/ml para a inibição do TNF α humano no ensaio de citotoxicidade *in vitro* em fibrossarcoma murino L929) mas não neutraliza a linfotoxina α (TNF β).

Cimzia demonstrou neutralizar tanto o TNF α humano associado à membrana como o solúvel de modo dependente da dose. A incubação de monócitos com Cimzia resultou numa inibição -dependente da dose de TNF α induzido por lipopolissacáridos (LPS) e na produção de IL1 β em monócitos humanos.

Cimzia não contém a região do fragmento cristalizável (Fc) que se encontra normalmente presente num anticorpo completo e, como tal, não se fixa ao complemento nem causa citotoxicidade dependente de anticorpos por mediação celular *in vitro*. Não induz a apoptose *in vitro* em monócitos ou linfócitos derivados do sangue periférico humano, nem a desgranulação dos neutrófilos.

Eficácia clínica

Artrite reumatoide

A eficácia e segurança de Cimzia foram avaliadas em dois ensaios clínicos aleatorizados, controlados por placebo, em dupla ocultação, em doentes com idade \geq 18 anos com artrite reumatoide diagnosticada de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR), o RA-I (RAPID 1) e o RA-II (RAPID 2). Os doentes apresentavam edema e dor em \geq 9 ou mais articulações cada e artrite reumatoide ativa pelo menos há 6 meses, antes da avaliação inicial. Cimzia foi administrado por via subcutânea em associação com MTX oral durante um mínimo de 6 meses, com doses estáveis de pelo menos 10 mg semanais, durante 2 meses, em ambos os ensaios. Não existe experiência relativamente à associação de Cimzia com outros DMARD para além do MTX.

A eficácia e segurança de Cimzia foram avaliadas em doentes adultos com AR ativa sem exposição prévia a tratamentos com DMARD num ensaio clínico aleatorizado, controlado por placebo, em dupla ocultação (C-EARLY). No ensaio C-EARLY os doentes tinham idade \geq 18 anos, apresentavam edema e dor em \geq 4 articulações cada e deverão ter sido diagnosticados com AR ativa e progressiva moderada a grave, no último ano (tal como definido pelos critérios de classificação da *ACR/European League Against Rheumatism* (EULAR) de 2010). Os doentes tiveram um tempo médio de 2,9 meses desde o diagnóstico inicial e não foram tratados com DMARD (incluindo o MTX). Tanto para o braço do Cimzia como para o braço do placebo, o MTX foi iniciado a partir da Semana 0 (10 mg/semana), titulado até à dose máxima tolerada na Semana 8 (mín. 15 mg/semana, máx. 25 mg/semana permitidas) e mantido durante todo o estudo (a dose média de MTX após a Semana 8 para o placebo e Cimzia foram 22,3 mg/semana e 21,1 mg/semana, respetivamente).

Tabela 2 Descrição do ensaio clínico

Número do estudo	Número de doentes	Regime da dose ativa	Objetivo do estudo
RA-I (52 semanas)	982	400 mg (0, 2, 4 semanas) com MTX 200 mg ou 400 mg a cada 2 semanas com MTX	Avaliação para tratamento dos sinais e sintomas e inibição da lesão estrutural. Variável co-primária: ACR 20 na Semana 24 e alteração do estado inicial para mTSS na Semana 52
RA-II (24 semanas)	619	400 mg (0, 2, 4 semanas) com MTX 200 mg ou 400 mg a cada 2 semanas com MTX	Avaliação para tratamento dos sinais e sintomas e inibição da lesão estrutural. Variável primária: ACR 20 na Semana 24.
C-EARLY (até 52 semanas)	879	400 mg (0, 2, 4 semanas) com MTX 200 mg a cada 2 semanas com MTX	Avaliação para tratamento dos sinais e sintomas e inibição da lesão estrutural em doentes não tratados previamente com DMARD. Variável primária: proporção de indivíduos em remissão sustentada* na Semana 52

mTSS: Escala Total de Sharp modificada

*A remissão sustentada na Semana 52 é definida como DAS28[ESR] <2,6 tanto na Semana 40 como na Semana 52.

Sinais e sintomas

Os resultados dos ensaios clínicos RA-I e RA-II são apresentados Tabela 3. Em ambos os ensaios clínicos foram obtidas respostas ACR 20 e ACR 50 superiores, com significado estatístico, comparando com placebo, a partir da Semana 1 e da Semana 2, respectivamente. As respostas foram mantidas até às Semanas 52 (RA-I) e 24 (RA-II). Dos 783 doentes inicialmente aleatorizados para tratamento ativo no RA-I, 508 completaram 52 semanas de tratamento controlado com placebo e entraram no ensaio aberto de extensão. Destes, 427 completaram 2 anos de seguimento em estudo aberto e tiveram por isso uma exposição total ao Cimzia de 148 semanas. A taxa da resposta ACR 20 observada neste tempo foi de 91%. A redução (RA-I) no DAS28 (ESR) desde o início do estudo foi também significativamente superior ($p < 0,001$) na Semana 52 (RA-I) e Semana 24 (RA-II) comparado com placebo e foi mantida durante 2 anos nos doentes que continuaram no ensaio aberto de extensão do RA-I.

Tabela 3 Resposta ACR nos ensaios clínicos RA-I e RA-II

	Estudo RA-I Associação com metotrexato (24 e 52 semanas)		Estudo RA-II Associação com metotrexato (24 semanas)	
Resposta	Placebo + MTX N=199	Cimzia 200 mg + MTX a cada 2 semanas N=393	Placebo + MTX N=127	Cimzia 200 mg + MTX a cada 2 semanas N=246
ACR 20	14% Semana 24 13% Semana 52	59% ** 53% **	9% N/A	57% ** N/A
ACR 50	8% Semana 24 8% Semana 52	37% ** 38% **	3% N/A	33% ** N/A
ACR 70	3% Semana 24 4% Semana 52	21% ** 21% **	1% N/A	16% * N/A
Resposta clínica principal ^a	1%	13% **		

Cimzia vs. placebo: *p ≤ 0,01, **p < 0,001

^a A resposta clínica principal é definida como atingir a resposta ACR 70 em cada avaliação durante um período contínuo de 6 meses.

Os valores de *p* de acordo com o teste de Wald são cotados para a comparação entre tratamentos usando a regressão logística com fatores para tratamento e região.

A percentagem de resposta baseia-se no número de indivíduos que contribui para os dados (n) para aquela variável naquele momento, que pode diferir de N.

O ensaio C-EARLY cumpriu com suas variáveis primária e secundária. Os principais resultados do estudo são apresentados na tabela 4.

Tabela 4: Ensaio C-EARLY: percentagem de doentes em remissão sustentada e redução sustentada da atividade da doença na Semana 52

Resposta	Placebo+MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Remissão sustentada* (DAS28(ESR) <2,6 na Semana 40 e na Semana 52)	15,0%	28,9% **
Redução sustentada da atividade da doença (DAS28(ESR) ≤3,2 na Semana 40 e na Semana 52)	28,6%	43,8% **

*Variável primária do ensaio C-EARLY (na Semana 52)

Para uma análise completa, a ausência de valores foi imputada aos doentes sem resposta.

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

O valor de *p* foi estimado a partir de um modelo de regressão logística com fatores para o tratamento, região e tempo desde o diagnóstico de AR inicial (≤4 meses vs >4 meses)

Os doentes do grupo Cimzia+MTX apresentaram uma redução superior desde o início na DAS 28 (ESR) quando comparados com o grupo placebo+MTX observado tão cedo como na Semana 2 e continuando até à Semana 52 (*p*<0,001 em cada visita). As avaliações da remissão (DAS28(ESR) <2,6), estado da Low Disease Activity (DAS28(ESR) ≤3,2), ACR50 e ACR 70 por visita demonstraram que o tratamento Cimzia+MTX levou a respostas mais rápidas e superiores que o tratamento com PBO+MTX. Estes resultados foram mantidos durante 52 semanas de tratamento em doentes sem tratamento prévio com DMARD.

Resposta Radiográfica

No RA-I, a lesão estrutural das articulações foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração do mTSS e dos seus componentes, nível de erosão e nível de estreitamento do espaço articular (EEA), na Semana 52, comparado com o estado inicial. Doentes a receber Cimzia demonstraram uma diminuição significativa na progressão radiográfica em comparação com doentes a receber placebo na Semana 24 e Semana 52 (ver Tabela 5). No grupo sob placebo, 52% dos doentes não registaram progressão radiográfica ($mTSS \leq 0,0$) na Semana 52, comparado com 69% no grupo de tratamento com Cimzia a 200 mg.

Tabela 5 Alterações durante 12 meses no RA-I

	Placebo + MTX N=199 Média (DP)	Cimzia 200 mg + MTX N=393 Média (DP)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Diferença das médias
mTSS			
Semana 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Nível de erosão			
Semana 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
Nível de EEA			
Semana 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

Os valores de p foram $< 0,001$ tanto para a mTSS como para o nível de erosão e $\leq 0,01$ para o nível de EEA. Foi feita uma ANCOVA para a alteração da classificação desde o início do estudo para cada medida, tendo como fatores a região e o tratamento, e a classificação inicial como co-variável.

Dos 783 doentes inicialmente aleatorizados para o tratamento ativo do RA-I, 508 completaram 52 semanas de tratamento controlado com placebo e entraram no estudo aberto de extensão. A manutenção da inibição da progressão da lesão estrutural foi demonstrada num subconjunto de 449 destes doentes que completaram pelo menos 2 anos de tratamento com Cimzia (RA-I e estudo aberto de extensão) e que tinham dados avaliáveis no final dos 2 anos.

No C-EARLY, Cimzia+MTX inibiram a progressão radiográfica quando comparados com placebo+MTX na Semana 52 (ver Tabela 6). No grupo placebo+MTX, 49,7% dos doentes não mostraram progressão radiográfica (alteração na mTSS $\leq 0,5$) na Semana 52 quando comparados com 70,3% do grupo de doentes tratados com Cimzia+MTX ($p < 0,001$).

Table 6 Alteração radiográfica na Semana 52 no ensaio C-EARLY

	Placebo +MTX N= 163 Média (SD)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Média (SD)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX Diferença*
mTSS			
Semana 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Nível de erosão			
Semana 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
Nível de EEA			
Semana 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Conjunto radiográfico com extração linear.

* Estimativa do ponto de Hodges-Lehmann para a alteração e intervalo de confiança a 95% para o estado assintomático (Moses).

**Cimzia+MTX vs placebo+MTX $P < 0,001$. O valor de P foi estimado a partir de um modelo ANCOVA com fatores para o tratamento, região e tempo desde o diagnóstico de AR inicial (≤ 4 meses vs > 4 meses) e o tipo de início como covariável.

Resposta da função física e resultados relacionados com a saúde

No RA-I e RA-II, os doentes tratados com Cimzia descreveram melhorias significativas na função física avaliada pelo *Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI) e no cansaço (fadiga) como descrito pelo *Fatigue Assessment Scale* (FAS) desde a Semana 1 até ao final do estudo, comparando com o placebo. Em ambos os ensaios clínicos, os doentes tratados com Cimzia

descreveram melhorias significativas nos Resumos dos Componentes Físico e Mental SF-36 e nos resultados em todos os domínios. As melhorias na função física e na qualidade de vida relacionada com a saúde foram mantidas durante 2 anos na extensão aberta do RA-I. Os doentes tratados com Cimzia revelaram melhorias estatisticamente significativas no Inquérito de Produtividade no Trabalho quando comparados com o placebo.

No C-EARLY, os doentes tratados com Cimzia+MTX notificaram melhorias significativas na Semana 52 quando comparados com placebo+MTX na dor avaliada através do *Patient Assessment of Arthritis Pain* (PAAP) - 48,5 vs - 44,0 (média dos mínimos quadrados) ($p<0,05$).

Ensaio clínico DoseFlex

A eficácia e segurança dos 2 regimes de dosagem (200 mg a cada 2 semanas e 400 mg a cada 4 semanas) de Cimzia versus placebo foram avaliadas na fase inicial aberta de um ensaio clínico de 18 semanas e num ensaio clínico aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação de 16 semanas, em doentes adultos com artrite reumatoide diagnosticados de acordo com os critérios ACR para uma resposta inadequada para o MXT.

Os doentes receberam doses de carga de 400 mg de Cimzia nas semanas 0, 2 e 4 seguidas de Cimzia 200 mg a cada 2 semanas durante o período inicial aberto. Os doentes que responderam (alcançaram ACR 20) na semana 16 foram aleatorizados na semana 18 para Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, Cimzia 400 mg a cada 4 semanas ou placebo em combinação com MXT para 16 semanas adicionais (duração total do ensaio: 34 semanas). Estes 3 grupos foram muito equilibrados em termos de resposta clínica após o período inicial ativo (ACR 20: 83-84% na semana 18).

A variável primária do estudo foi a taxa de resposta ACR 20 na semana 34. Os resultados na semana 34 são apresentados na Tabela 7. Ambos os regimes de Cimzia evidenciaram respostas clínicas sustentáveis e foram estatisticamente significativas quando comparadas com placebo na semana 34. A variável primária ACR 20 foi alcançada tanto para Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, como para Cimzia 400 mg a cada 4 semanas.

Table 7 Resposta ACR no ensaio clínico DoseFlex na semana 34

Regime de tratamento nas semanas de 0 a 16	Cimzia 400 mg + MTX nas semanas 0, 2 e 4, seguidas de Cimzia 200 mg + MTX a cada 2 semanas		
Regime de tratamento aleatorizado, duplamente cego, nas semanas de 18 a 34	Placebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX cada 2 semanas N=70	Cimzia 400 mg + MTX cada 4 semanas N=69
ACR 20 valor p*	45% N/A	67% 0,009	65% 0,017
ACR 50 valor p*	30% N/A	50% 0,020	52% 0,010
ACR 70 valor p*	16% N/A	30% 0,052	38% 0,005

N/A: Não Aplicável

*A comparação dos valores p de acordo com o teste de Wald para Cimzia 200 mg vs. placebo e Cimzia 400 mg vs. placebo foram estimados a partir de um modelo de regressão logística linear com fatores para o tratamento

Espondiloartrite axial (subpopulações de espondiloartrite axial não-radiográfica e espondilite anquilosante)

AS001

A eficácia e segurança de Cimzia foram avaliadas num ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, controlado com placebo, com dupla ocultação (AS001), em 325 doentes ≥ 18 anos com espondiloartrite axial ativa desencadeada em adultos há pelo menos 3 meses, tal como é definido pelos Critérios de Classificação da Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrite (ASAS) para a espondiloartrite axial. A população total de espondiloartrite axial incluiu subpopulações com e sem (espondiloartrite axial não radiográfica [nr-axSpA]) evidência radiográfica para espondilite anquilosante (AS) (também conhecida como espondiloartrite axial radiográfica). Os doentes tinham doença ativa tal como é definido pelo Índice Bath de Atividade de doença para a Espondilite Anquilosante (BASDAI) ≥ 4 , dor espinal ≥ 4 numa Escala Numérica de Frequência de 0 a 10 (NRS) e aumento da CRP ou uma evidência de sacroileíte na imagiologia de ressonância magnética nuclear (RM). Os doentes deviam ter sido intolerantes ou ter tido uma resposta inadequada a, pelo menos, um AINE. Um total de 16% dos doentes teve uma exposição prévia a antagonistas de TNF. Os doentes foram tratados com uma dose de carga de Cimzia de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 (para ambos os braços de tratamento) ou placebo seguido de Cimzia 200 mg a cada 2 semanas ou Cimzia 400 mg a cada 4 semanas ou placebo. 87,7% dos doentes recebeu concomitantemente AINE. A variável de eficácia primária foi a taxa de resposta ASAS20 na semana 12.

O período de tratamento controlado com placebo com dupla ocultação durante 24 semanas foi seguido por um período de tratamento com dupla ocultação durante 24 semanas e um período de tratamento sem ocultação durante 156 semanas. A duração máxima do estudo foi de 204 semanas. Todos os doentes receberam Cimzia, tanto nos períodos de dupla ocultação como de seguimento sem ocultação. Um total de 199 doentes (61,2% de doentes aleatorizados) completou o estudo até à Semana 204.

Principais resultados de eficácia

No ensaio clínico AS001, na semana 12 a resposta ASAS20 foi alcançada em 58% dos doentes que receberam Cimzia 200 mg a cada 2 semanas e 64% dos doentes que receberam Cimzia 400 mg a cada 4 semanas em comparação com os 38% dos doentes que receberam o placebo ($p < 0,01$). Na população total, a percentagem de respondedores ASAS20 foi clinicamente relevante e significativamente maior nos grupos de tratamentos com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas e Cimzia 400 mg a cada 4 semanas em comparação com o grupo placebo em cada visita desde a Semana 1 até à Semana 24 ($p \leq 0,001$ a cada visita). Nas Semanas 12 e 24, a percentagem de indivíduos uma resposta ASAS40 foi maior nos grupos tratados com Cimzia em comparação com os grupos placebo.

Foram alcançados resultados semelhantes nas subpopulações de espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica. Nas mulheres, as respostas ASAS20 não evidenciaram uma diferença estatisticamente significativa versus placebo até depois da Semana 12.

As melhorias na ASAS 5/6, Remissão Parcial e BASDAI-50 foram estatisticamente significativas na Semana 12 e Semana 24 e foram mantidas até à Semana 48 na população total, assim como nas subpopulações. Os principais resultados de eficácia do ensaio clínico AS001 são apresentados na Tabela 8.

Entre os doentes que permaneceram no estudo, as melhorias de todos os resultados de eficácia acima mencionados foram mantidas durante a Semana 204 na população total, assim como nas subpopulações.

Tabela 8 Principais resultados de eficácia no ensaio clínico AS001 (percentagem de doentes)

Parâmetros	Espondilite anquilosante		Espondiloartrite axial não radiográfica		Espondiloartrite axial População Total	
	Placebo N=57	Todos os regimes de dosagem de Cimzia ^(a) N=121	Placebo N=50	Todos os regimes de dosagem de Cimzia ^(a) N=97	Placebo N=107	Todos os regimes de dosagem de Cimzia ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
Semana 12	37%	60%*	40%	61%*	38%	61%**
Semana 24	33%	69%**	24%	68%**	29%	68%**
ASAS40^(c,d)						
Semana 12	19%	45%**	16%	47%**	18%	46%**
Semana 24	16%	53%**	14%	51%**	15%	52%**
ASAS 5/6^(c,d)						
Semana 12	9%	42%**	8%	44%**	8%	43%**
Semana 24	5%	40%**	4%	45%**	5%	42%**
Remissão parcial^(c,d)						
Semana 12	2%	20%**	6%	29%**	4%	24%**
Semana 24	7%	28%**	10%	33%**	9%	30%**
BASDAI 50^(c,d)						
Semana 12	11%	41%**	16%	49%**	13%	45%**
Semana 24	16%	49%**	20%	57%**	18%	52%**

(a) Todos os regimes de dosagem de Cimzia = dados de Cimzia 200 mg administrado a cada 2 semanas precedido por uma dose de carga de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4 mais Cimzia 400 mg administrado a cada 4 semanas precedido de uma dose de carga de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4

(b) Resultados do conjunto aleatorizado

(c) Os valores “p” de Wald são calculados através da comparação do tratamento utilizando a regressão logística com fatores para o tratamento e a região.

(d) Conjunto de Análise Completo

NA = não disponível

* p ≤ 0,05, Cimzia vs placebo

** p < 0,001, Cimzia vs placebo

Mobilidade espinhal

A mobilidade espinhal foi avaliada no período de dupla ocultação controlada com placebo através da BASMI em diferentes tempos, incluindo no início, Semana 12 e Semana 24. Foram demonstradas, em cada visita posterior ao início, diferenças clinicamente e estatisticamente significativas em doentes tratados com Cimzia em comparação com doentes tratados com placebo. A diferença do placebo tendeu a ser maior na subpopulação nr-axSpA do que na subpopulação AS, o que pode ser devido a existir um menor dano estrutural crónico nos doentes nr-axSpA.

Nos doentes que permaneceram no estudo, a melhoria dos valores lineares de BASMI alcançados na Semana 24 foi mantida durante a Semana 204.

Resposta da função física e resultados relacionados com a saúde

No ensaio clínico AS001, os doentes tratados com Cimzia descreveram melhorias significativas na função física avaliada através da BASFI e na dor avaliada pelas Escalas de Estimativa Numérica (NRS) de Dorsalgia Total e Noturna em comparação com o placebo. Os doentes tratados com Cimzia revelaram melhorias significativas na fadiga notificada através do item BASDAI-fadiga e na qualidade de vida relacionada com a saúde medida pelo QoL da espondilite anquilosante (ASQoL), nos Resumos dos Componentes Físico e Mental SF-36 e nos resultados em todos os domínios quando comparados com o placebo. Os doentes tratados com Cimzia revelaram melhorias significativas na espondiloartrite axial relacionada com a produtividade relacionada com o trabalho e realização de tarefas domésticas, tal como foi reportado no Inquérito de Produtividade no Trabalho em comparação com o placebo. Para

os doentes que permaneceram no estudo, as melhorias de todos os resultados de eficácia acima mencionada foram mantidas durante a Semana 204.

Inibição da Inflamação na Imagiologia de ressonância magnética (RM)

Num sub-estudo de imagem que incluiu 153 doentes, foram avaliados os sinais de inflamação através de RM na semana 12 e expressos como alteração da pontuação inicial para articulações sacroilíacas em SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) e da pontuação em ASspiMRI-a nas modificações de Berlin para a coluna vertebral. Na Semana 12, foi observada uma inibição significativa dos sinais de inflamação em ambas as articulações sacroilíacas e da coluna vertebral nos doentes tratados com Cimzia (todos os grupos de dosagem), na totalidade da população com espondiloartrite, assim como na subpopulação de espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica.

Entre os doentes que permaneceram no estudo, os quais apresentaram tanto valores iniciais e valores da Semana 204, a inibição dos sinais de inflamação tanto nas articulações sacroilíacas (n=72) e coluna vertebral (n=82) foi mantida de forma significativa durante a Semana 204 na totalidade da população com espondiloartrite axial, assim como as subpopulações de AS e nr-axSpA.

C-OPTIMISE

A eficácia e segurança da redução de dose e descontinuação do tratamento em doentes em remissão sustentada foram avaliadas em doentes adultos (18-45 anos de idade) com axSpA inicial ativa (duração de sintomas inferior a 5 anos), uma pontuação ASDAS $\geq 2,1$ (e critérios de inclusão da doença semelhantes aos do estudo AS001) e que tiveram uma resposta inadequada a pelo menos 2 AINE ou uma intolerância ou contraindicação para AINE. Os doentes incluíam ambas as subpopulações de axSpA, AS e nr-axSpA, e foram incluídos num período de *Run-In* em regime aberto com duração de 48 semanas (Parte A) durante o qual todos eles receberam 3 doses de carga de Cimzia 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4 seguido de Cimzia 200 mg a cada 2 semanas desde a Semana 6 até à Semana 46.

Os doentes que alcançaram remissão sustentada (definida como tendo a doença inativa [ASDAS<1,3] durante um período de pelo menos 12 semanas) e permaneceram em remissão na Semana 48, foram aleatorizados para a Parte B e receberam Cimzia 200 mg a cada 2 semanas (N=104), Cimzia 200 mg a cada 4 semanas (redução de dose, N=105), ou placebo (descontinuação do tratamento, N=104) durante 48 semanas.

A variável primária de eficácia foi a percentagem de doentes que não apresentaram recidiva durante a Parte B.

Os doentes que apresentaram recidiva na Parte B, isto é, tiveram um ASDAS $\geq 2,1$ em 2 consultas consecutivas ou ASDAS $\geq 3,5$ em qualquer consulta durante a Parte B, receberam um tratamento de resgate de Cimzia 200 mg a cada 2 semanas durante pelo menos 12 semanas (com uma dose de carga de Cimzia 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4 em doentes tratados com placebo).

Resposta clínica

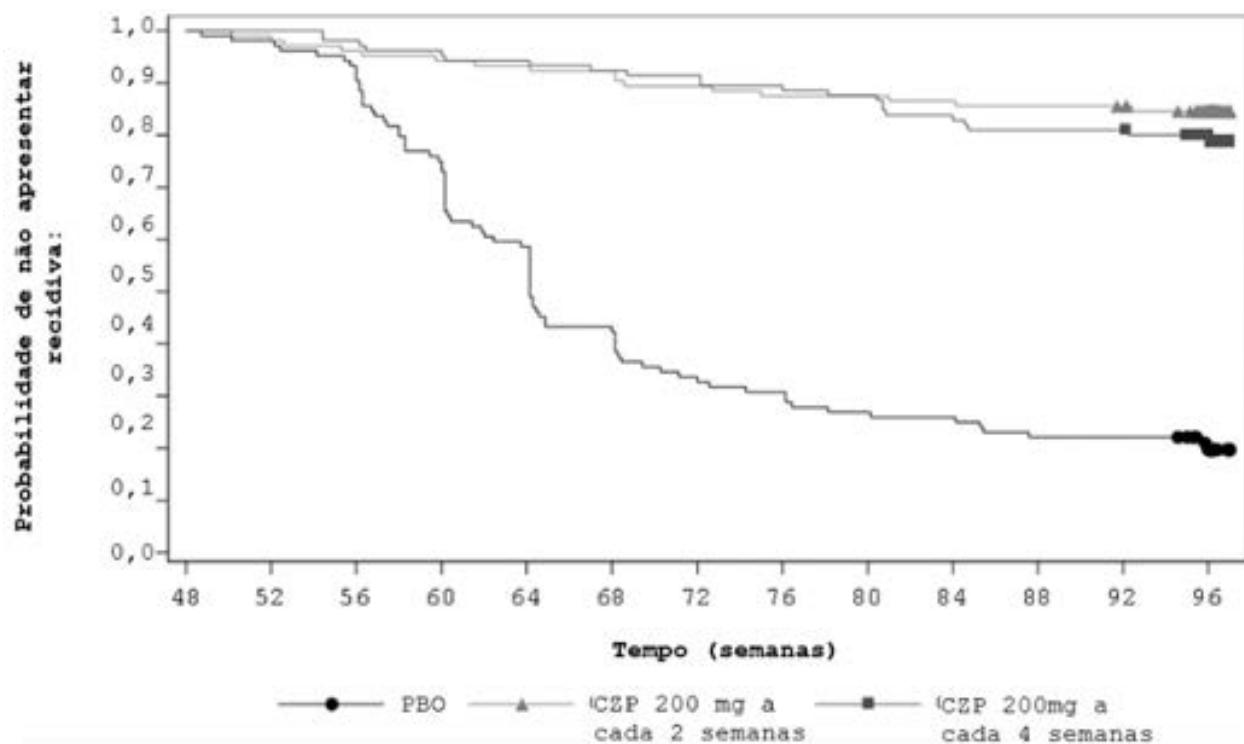
A percentagem de doentes que alcançaram remissão sustentada na Semana 48 na Parte A foi de 43,9% para a população axSpA global e foi semelhante nas subpopulações nr-axSpA (45,3%) e AS (42,8%).

Entre os doentes que foram aleatorizados na Parte B (N=313), uma maior proporção estatisticamente significativa (NRI, p <0,001) de doentes não apresentou recidiva quando continuou o tratamento com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas (83,7%) ou Cimzia 200 mg a cada 4 semanas (79,0%) comparativamente à descontinuação do tratamento (20,2%).

A diferença no tempo até recidiva entre o grupo de descontinuação do tratamento e ambos os grupos de tratamento Cimzia, foi estatisticamente significativa (p<0,001 para cada comparação) e clinicamente significante. No grupo placebo, as recidivas começaram aproximadamente 8 semanas

após a descontinuação de Cimzia, com a maioria das recidivas a ocorrerem dentro das 24 semanas de descontinuação do tratamento (Figura 1).

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier de tempo até recidiva



Foi utilizada a imputação de não-respondedor (NRI, *non responder imputation*); Os resultados são para o Conjunto Aleatorizado
Nota: O tempo até recidiva foi definido como o tempo desde a data da aleatorização até à data da recidiva. Para os participantes do estudo que
não tiveram recidiva, o tempo até recidiva foi censurado à data da Consulta da Semana 96.
O gráfico de Kaplan-Meier foi truncado até 97 semanas quando <5% dos participantes ainda permaneciam no estudo.

Os resultados para a Parte B são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9 Manutenção da resposta clínica na Parte B na Semana 96

Parâmetros de avaliação	Placebo (Descontinuação do tratamento) N=104	CIMZIA 200 mg a cada 2 semanas N=104	CIMZIA 200 mg a cada 4 semanas N=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Situação basal na Parte B (Semana 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Semana 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Situação basal na Parte B (Semana 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Semana 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
Alteração BASDAI desde a situação basal na Parte B (Semana 48), LS média (SE)²			
Semana 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
Alteração ASDAS desde a situação basal na Parte B (Semana 48), LS média (SE)²			
Semana 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹Foi utilizada a imputação de não-respondedor (NRI, *non responder imputation*); Os resultados são para o Conjunto Aleatorizado

²Foi utilizado o modelo misto com medidas repetidas (MMRM, *mixed model with repeated measures*); Os resultados são para o Conjunto Aleatorizado

ASDAS-MI = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Major Improvement; ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS40 = critério de resposta ASAS40%; SE = Erro padrão;

Nota: Melhoria ASDAS major é definida como uma redução desde a situação basal de ≥2,0.

Nota: A situação basal da Parte A foi utilizada como referência para definir as variáveis de melhoria clínica ASDAS e variáveis ASAS

* Nominal p<0,001, CIMZIA vs. placebo

Inibição da inflamação na imagiologia por ressonância magnética (RM)

Na Parte B, os sinais de inflamação foram avaliados por RM na Semana 48 e Semana 96 e expressos como alterações da situação basal nas pontuações SIJ SPARCC e ASspiMRI-a nas modificações de Berlim. Os doentes que estavam em remissão sustentada na Semana 48 apresentaram nenhuma ou reduzida inflamação, e não se observou aumento significativo da inflamação na Semana 96 independentemente do seu grupo de tratamento.

Re-tratamento em doentes que apresentaram recidiva

Na Parte B, 70% (73/104) dos doentes tratados com placebo, 14% (15/105) dos doentes tratados com Cimzia 200 mg a cada 4 semanas e 6,7% (7/104) dos doentes tratados com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas apresentaram recidiva e foram subsequentemente tratados com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas.

Dos 15 doentes que recidivaram no grupo alocado a Cimzia 200 mg a cada 4 semanas, todos concluíram as 12 semanas de terapêutica de resgate com Cimzia e tiveram dados ASDAS disponíveis, dentro dos quais 12 (80%) tiveram um ASDAS baixo ou doença inativa (isto é, todos ASDAS < 2,1) 12 semanas após o recomeço do tratamento em regime aberto.

Dos 73 doentes que recidivaram no grupo alocado para descontinuação do tratamento, 71 doentes concluíram as 12 semanas de terapêutica de resgate com Cimzia e tiveram dados ASDAS disponíveis,

dentro dos quais 64 (90%) tiveram um ASDAS baixo ou doença inativa (isto é, todos ASDAS < 2,1) 12 semanas após o recomeço do tratamento em regime aberto.

Com base nos resultados do C-OPTIMISE, pode ser considerada uma redução de dose nos doentes em remissão sustentada após um ano de tratamento com Cimzia (ver secção 4.2). A descontinuação do tratamento de Cimzia está associada a um risco elevado de recidivas.

Espondiloartrite axial não-radiográfica (non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA)

A eficácia e segurança de Cimzia foram avaliadas num estudo multicéntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo durante 52 semanas (AS0006) em 317 doentes com idade ≥18 anos com espondiloartrite axial com início na idade adulta e dor lombar há, pelo menos, 12 meses. Os doentes tinham de cumprir os critérios ASAS para nr- axSpA (não incluindo historial familiar e boa resposta aos AINE), e tinham de ter sinais objetivos de inflamação indicados por níveis de proteína C reativa (PCR) acima do limite superior normal e/ou sacroileite nas imagens por ressonância magnética (RM), indicativas de doença inflamatória [PCR positiva (> LSN) e/ou RM positiva], mas sem evidência radiográfica definitiva de danos estruturais nas articulações sacroilíacas. Os doentes tinham doença ativa, conforme definido pelo BASDAI ≥4, e dor lombar ≥4 numa escala numérica de classificação (ENC) de 0 a 10. Os doentes tinham de ser intolerantes ou com uma resposta inadequada a, pelo menos, dois AINE. Os doentes foram tratados com placebo ou com uma dose inicial de 400 mg de Cimzia nas Semanas 0, 2 e 4, seguida de 200 mg de Cimzia a cada 2 semanas. Foi permitida a utilização e ajuste da dose de medicação convencional (MC) (por ex., AINE, medicamentos antirreumáticos modificadores da doença [disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD], corticosteroides, analgésicos) em qualquer momento. A variável primária de eficácia foi Grande Melhoria na Pontuação de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement, ASDAS-MI) na Semana 52. A resposta ASDAS-MI foi definida como uma redução na ASDAS (melhoria) ≥ 2,0 relativamente à situação basal, ou como tendo sido alcançada a pontuação mais baixa possível. ASAS 40 foi um parâmetro de avaliação secundário.

Na situação basal, 37% e 41% dos doentes tinham uma atividade da doença elevada (ASDAS ≥2,1, ≤ 3,5) e 62% e 58% dos doentes tinham atividade da doença muito elevada (ASDAS >3,5) no grupo de CIMZIA e no grupo do placebo, respetivamente.

Resposta Clínica

O estudo AS0006, realizado em indivíduos sem sinais radiográficos de inflamação nas articulações sacroilíacas (SI), confirmou o efeito já previamente demonstrado neste subgrupo no estudo AS001. Na Semana 52, uma maior proporção de doentes, estatisticamente significativa, tratada com Cimzia alcançou uma resposta ASDAS-MI, comparativamente com doentes tratados com placebo. Os doentes tratados com Cimzia tiveram também melhorias, comparativamente com o placebo em componentes múltiplos da atividade da doença espondiloartrite axial, incluindo PCR. As respostas ASAS 40 nas Semanas 12 e 52 foram significativamente maiores do que com o placebo. Os principais resultados são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: Respostas ASDAS-MI e ASAS 40 no AS0006 (percentagem de doentes)

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

^aCimzia administrado a cada 2 semanas, precedido de uma dose inicial de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4

* p<0,001

Todas as percentagens refletem a proporção de doentes que responderam dentro do conjunto de análise completa.

Na Semana 52, a percentagem de doentes que alcançaram ASDAS de doença inativa (ASDAS < 1,3) foi de 36,4% para o grupo de Cimzia, comparativamente com 11,8% para o grupo do placebo.

Na Semana 52, os doentes tratados com Cimzia apresentaram uma melhoria clínica significativa no MASES, comparativamente ao placebo (alteração média dos MQ desde a situação basal de -2,4; -0,2 respetivamente).

Artrite psoriática

A eficácia e segurança de Cimzia foram avaliadas num ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo (PsA001), em 409 doentes ≥ 18 anos com artrite psoriática desencadeada em adultos há pelo menos 6 meses, tal como é definido pelos Critérios de CASPAR para classificação da artrite psoriática. Os doentes apresentavam ≥ 3 articulações com edema e dor e aumento dos indicadores de fase aguda. Os doentes também apresentaram lesões psoriáticas na pele ou antecedentes documentados de psoriase e falharam 1 ou mais DMARDs. O tratamento prévio com um antagonista de TNF foi autorizado e 20% dos doentes teve uma exposição prévia a antagonistas de TNF. Os doentes receberam uma dose de carga de 400 mg de Cimzia nas semanas 0, 2 e 4 (para ambos os braços de tratamento) ou placebo seguido de 200 mg de Cimzia a cada 2 semanas ou 400 mg de Cimzia a cada 4 semanas ou placebo cada 2 semanas. Os doentes que receberam concomitantemente AINE e DMARDs convencionais foram 72,6% e 70,2% respetivamente. As duas variáveis primárias foram a percentagem de doentes que alcançou uma resposta ACR 20 na Semana 12 e alteração dos valores iniciais na Escala Total de Sharp modificada (Mtss) na Semana 24. A eficácia e segurança de Cimzia em doentes com PsA nos quais os sintomas predominantes foram a sacroileíte ou espondiloartrite axial não foram analisados individualmente.

O período de tratamento controlado com placebo com dupla ocultação durante 24 semanas foi seguido por um período de tratamento com dupla ocultação durante 24 semanas e um período de tratamento sem ocultação durante 168 semanas. A duração máxima do estudo foi de 216 de semanas. Todos os doentes receberam Cimzia, tanto nos períodos de dupla ocultação como de seguimento sem ocultação. Um total de 264 doentes (64,5% de doentes) completou o estudo até à Semana 216.

Resposta ACR

Os doentes tratados com Cimzia obtiveram uma taxa de resposta ACR 20 estatisticamente significativa mais elevada na Semana 12 e Semana 24, quando comparados com os doentes tratados com placebo ($p < 0,001$). A percentagem de doentes com resposta ACR 20 foi clinicamente relevante para os grupos sob tratamento com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas e Cimzia 400 mg a cada 4 semanas quando comparados com o grupo tratado com placebo em cada visita desde a linha inicial de tratamento até à Semana 24 (p nominal $\leq 0,001$ a cada visita). Os doentes tratados com Cimzia também apresentaram melhorias significativas nas taxas de resposta ACR 50 e 70. Nas semanas 12 e 24 foram observadas melhorias nos parâmetros da atividade periférica característicos da artrite psoriática (p.e. número de articulações com edema, número de articulações com dor/sensíveis, dactilite e entesite em doentes tratados com Cimzia (p nominal $\leq 0,01$).

Os principais resultados de eficácia do ensaio clínico da PsA001 são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11: Principais resultados de eficácia no ensaio clínico PsA001 (percentagem de doentes)

Resposta	Placebo N=136	Cimzia ^(a) 200 mg Q2W N=138	Cimzia ^(b) 400 mg Q4W N=135
ACR20			
Semana 12	24%	58% **	52% **
Semana 24	24%	64% **	56% **
ACR50			
Semana 12	11%	36% **	33% **
Semana 24	13%	44% **	40% **
ACR70			
Semana 12	3%	25% **	13% *
Semana 24	4%	28% **	24% **
Resposta	Placebo N=86	Cimzia^(a)200 mg Q2W N=90	Cimzia^(b) 400 mg Q4W N=76
PASI 75^(c)			
Semana 12	14%	47% ***	47% ***
Seman 24	15%	62% ***	61% ***
Seman 48	N/A	67%	62%

(a) Cimzia administrado a cada 2 semanas precedido por uma dose de carga de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4

(b) Cimzia administrado a cada 4 semanas precedido por uma dose de carga de 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4

(c) Em indivíduos com pelo menos 3% de BSA com psoríase no início do estudo

* p < 0,01, Cimzia vs placebo

** p < 0,001, Cimzia vs placebo

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

Os resultados são provenientes do conjunto aleatorizado. Diferença no tratamento: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (e correspondente IC a 95% e valor de p) são estimados através de um teste bilateral com distribuição assintótica dos desvios padrão da estatística de Wald. É utilizada a imputação dos não respondentes (NRI) para os doentes que faltavam à terapêutica ou para os quais faltavam dados.

Em 273 doentes inicialmente aleatorizados para Cimzia 200 mg a cada 2 semanas e Cimzia 400 mg a cada 4 semanas, 237 (86,8%) continuavam com este tratamento na Semana 48. Dos 138 doentes aleatorizados para Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, 92, 68 e 48 tiveram uma resposta ACR 20/50/70, na Semana 48, respetivamente. Dos 135 doentes aleatorizados para Cimzia 400 mg a cada 4 semanas, 89, 62 e 41 tiveram uma resposta ACR 20/50/70, respetivamente.

Nos doentes que permaneceram no estudo, as taxas de resposta ACR 20, 50 e 70 foram mantidas durante a Semana 216. Este também foi o caso dos outros parâmetros da atividade periférica (por exemplo, número de articulações com edema, número de articulações com dor/sensíveis, dactilite e entesite).

Resposta Radiográfica

No ensaio clínico PsA001, a inibição da progressão da lesão estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração da pontuação na Escala total de Sharp modificada (mTSS) e dos seus componentes, da taxa de erosão (ES) e taxa de Estreitamento do Espaço Articular (JSN), na Semana 24, comparado com o estado inicial. A pontuação mTSS foi modificada para a artrite psoriática através da adição das articulações interfalângicas distais da mão. O tratamento com Cimzia inibiu a progressão radiográfica quando comparado com o tratamento com placebo na Semana 24, tal como foi avaliado através da alteração do estado inicial na pontuação total mTSS (a LS média [\pm SE] foi 0,28 [\pm 0,07] no grupo de tratamento com placebo quando comparado com 0,06 [\pm 0,06] em todos os grupos tratados com Cimzia; $p=0,007$). A inibição da progressão radiográfica manteve-se com o tratamento com Cimzia até à Semana 48 no subgrupo de doentes com risco mais elevado para a progressão radiográfica (doentes com pontuação mTSS inicial > 6). Nos doentes que permaneceram no estudo, a inibição da progressão radiográfica foi mantida até à Semana 216.

Resposta da função física e resultados relacionados com a saúde

No ensaio clínico PsA001, os doentes tratados com Cimzia revelaram melhorias significativas na função física avaliada pelo *Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)*, na dor avaliada pela PAAP e na fadiga como reportado pela *Fatigue Assessment Scale (FAS)* quando comparados com placebo. Os doentes tratados com Cimzia evidenciaram melhorias significativas na qualidade de vida relacionada com a saúde medidas através da QoL para a artrite psoriática (PsAQoL) e do SF-36 *Physical e Mental Component Summaries* e na produtividade no trabalho e tarefas domésticas, tal como foi reportado pelo *Work Productivity Survey* quando comparado com placebo. Estas melhorias mantiveram-se até à Semana 48. As melhorias de todos os resultados de eficácia acima mencionada foram mantidas durante a Semana 216.

Psoríase em placas

A eficácia e a segurança de Cimzia foram avaliadas em dois estudos, controlados por placebo (CIMPASI-1 e CIMPASI-2) e num estudo controlado por placebo e medicamento ativo (CIMPACT), em doentes com idade ≥ 18 anos com psoríase em placas crónica moderada a grave durante pelo menos 6 meses. Os doentes apresentavam um Índice de gravidade e extensão da psoríase (PASI) ≥ 12 , Superfície cutânea envolvida pelas lesões de psoríase (BSA) $\geq 10\%$, Avaliação global efetuada pelo médico (PGA) ≥ 3 , e eram candidatos para terapêutica sistémica e/ou fototerapia e/ou fotoquimioterapia. Os doentes que foram não-respondedores "primários" a qualquer terapêutica biológica prévia (definido como nenhuma resposta nas primeiras 12 semanas de tratamento) foram excluídos dos estudos de fase III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 e CIMPACT). A eficácia e segurança de Cimzia foram avaliadas *versus* etanercept no estudo CIMPACT.

Nos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2, os objetivos co-primários de eficácia foram a proporção de doentes que alcançaram PASI 75 e PGA "limpos" ou "quase limpos" (com pelo menos uma redução de 2 pontos desde o valor inicial) na Semana 16. No estudo CIMPACT, o objetivo primário de eficácia foi a proporção de doentes que alcançaram PASI 75 na semana 12. PASI75 e PGA na Semana 16 foram objetivos secundários importantes. PASI 90 na semana 16 foi um objetivo secundário importante nos 3 estudos.

Os estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2 avaliaram 234 doentes e 227 doentes, respetivamente. Em ambos os estudos, os doentes foram aleatorizados para receberem placebo ou Cimzia 200 mg a cada 2 semanas (após uma dose de carga de Cimzia 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4) ou Cimzia 400 mg a cada 2 semanas. Na semana 16, os doentes aleatorizados para Cimzia que alcançaram uma resposta PASI 50 continuaram a receber a mesma dose de Cimzia para a qual foram inicialmente aleatorizados até à Semana 48. Os doentes inicialmente aleatorizados para placebo que, na Semana 16, alcançaram uma resposta PASI 50, mas não uma resposta PASI 75 receberam Cimzia 200 mg a cada 2 semanas (com uma dose de carga de Cimzia 400 mg nas Semanas 16, 18 e 20). Os doentes com uma resposta inadequada na Semana 16 (não-respondedores PASI 50) foram elegíveis para receber Cimzia 400 mg a cada 2 semanas em regime aberto por um máximo de 128 semanas.

O estudo CIMPACT avaliou 559 doentes. Os doentes foram aleatorizados para receberem placebo ou Cimzia 200 mg a cada 2 semanas (após uma dose de carga de Cimzia 400 mg nas Semanas 0, 2 e 4) ou Cimzia 400 mg a cada 2 semanas até à Semana 16 ou etanercept 50 mg duas vezes por semana, até à Semana 12.

Os doentes originalmente aleatorizados para Cimzia que alcançaram uma resposta PASI 75 na semana 16 foram aleatorizados novamente com base no seu esquema posológico original. Os doentes com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas foram aleatorizados novamente para Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, Cimzia 400 mg a cada 4 semanas ou placebo. Os doentes com Cimzia 400 mg a cada 2 semanas foram aleatorizados novamente para Cimzia 400 mg a cada 2 semanas, Cimzia 200 mg a cada 2 semanas ou placebo. Os doentes foram avaliados sob dupla ocultação e controlada com placebo até à Semana 48. Todos os indivíduos que não alcançaram uma resposta PASI 75 na Semana 16 entraram num braço de escape e receberam Cimzia 400 mg a cada 2 semanas em regime aberto por um máximo de 128 semanas.

Em todos os três estudos, o período de manutenção de 48 semanas em ocultação foi seguido por um período de tratamento em regime aberto de 96 semanas para os doentes que alcançaram resposta PASI 50 na Semana 48. Todos estes doentes, incluindo aqueles a receber Cimzia 400 mg a cada 2 semanas, iniciaram o período em regime aberto com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas.

Os doentes eram predominantemente homens (64%) e caucasianos (94%), com uma idade média de 45,7 anos (18 a 80 anos de idade); destes, 7,2% tinham uma idade > 65 anos.

Dos 850 doentes aleatorizados para receberem placebo ou Cimzia nestes estudos controlados com placebo, 29% dos doentes não tinham recebido terapêutica sistémica prévia para o tratamento da psoríase. 47% tinham recebido fototerapia ou fotoquimioterapia prévia e 30% tinham recebido terapêutica biológica prévia para o tratamento da psoríase. Dos 850 doentes, 14% tinham recebido pelo menos um antagonista do TNF, 13% tinham recebido um anti-IL-17 e 5% tinham recebido um anti-IL 12/23. Dezoito por cento dos doentes relataram historial de artrite psoriática na consulta inicial. A pontuação PASI média na consulta inicial foi de 20 e variou entre 12 e 69. A pontuação PGA da situação basal variou entre moderada (70%) e grave (30%). A BSA inicial média foi de 25% e variou entre 10% e 96%.

Resposta clínica na Semana 16 e 48

Os principais resultados dos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2 são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12: Resposta clínica nos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2 na Semana 16 e na Semana 48

CIMPASI-1	Semana 16			Semana 48	
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88	Cimzia 200 mg Q2W N=95	Cimzia 400 mg Q2W N=88
PGA limpa ou quase limpa ^{b)}	4,2%	47,0%*	57,9%*	52,7%	69,5%
PASI 75	6,5%	66,5%*	75,8%*	67,2%	87,1%
PASI 90	0,4%	35,8%*	43,6%*	42,8%	60,2%

CIMPASI-2	Semana 16			Semana 48	
	Placebo N=49	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg Q2W N=87	Cimzia 200 mg Q2W N=91	Cimzia 400 mg Q2W N=87
PGA limpa ou quase limpa ^{b)}	2,0%	66,8%*	71,6%*	72,6%	66,6%
PASI 75	11,6%	81,4%*	82,6%*	78,7%	81,3%
PASI 90	4,5%	52,6%*	55,4%*	59,6%	62,0%

^{a)} Cimzia 200 mg administrado a cada 2 semanas, precedido de uma dose de carga de 400 mg nas Semanas 0, 2, 4.

^{b)} PGA escala de 5 categorias. Um tratamento com sucesso de "limpo" (0) ou "quase limpo" (1) consistiu na ausência de sinais de psoríase ou coloração normal a rosa das lesões, sem espessamento da placa e sem descamação ou descamação mínima.

* Cimzia vs placebo: p<0,0001.

As taxas de resposta e os valores de p para PASI e PGA foram estimados com base num modelo de regressão logística em que os dados em falta foram imputados usando múltiplas imputações com base no método MCMC. Os indivíduos que entraram no braço de escape ou foram retirados (com base no não alcance da resposta PASI 50) foram tratados como não-respondedores na Semana 48.

Os resultados são do Grupo Aleatorizado.

Os principais resultados do ensaio CIMPACT são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13: Resposta clínica no estudo CIMPACT na Semana 12 e na Semana 16

	Semana 12				Semana 16		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167	Etanercept 50 mg BiW N=170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg Q2W N=165	Cimzia 400 mg Q2W N=167
PASI 75	5%	61,3%*,§	66,7%*,§	53,3%	3,8%	68,2%*	74,7%*
PASI 90	0,2%	31,2%*	34,0%*	27,1%	0,3%	39,8%*	49,1%*
PGA limpa ou quase limpa ^{b)}	1,9%	39,8%**	50,3%*	39,2%	3,4%	48,3%*	58,4%*

^{a)} Cimzia 200 mg administrado a cada 2 semanas, precedido de uma dose de carga de 400 mg nas Semanas 0, 2, 4.

^{b)} PGA escala de 5 categorias. Um tratamento com sucesso de "limpo" (0) ou "quase limpo" (1) consistiu na ausência de sinais de psoríase ou coloração normal a rosa das lesões, sem espessamento da placa e sem descamação ou descamação mínima.

* Cimzia vs placebo: p<0,0001.

§ Cimzia 200 mg a cada 2 semanas versus etanercept 50 mg duas vezes por semana demonstrou não-inferioridade (a diferença entre etanercept e Cimzia 200 mg a cada 2 semanas foi de 8,0%, 95% IC - 2,9, 18,9, com base numa margem pré-especificada de não-inferioridade de 10%).

** Cimzia 400 mg a cada 2 semanas versus etanercept 50 mg duas vezes por semana demonstrou superioridade (p<0,05)

** Cimzia vs Placebo <0,001. Taxas de resposta e valores p com base num modelo de regressão logística. Os dados em falta foram imputados usando a imputação múltipla com base no método MCMC.

Os resultados são do Grupo Aleatorizado.

Em todos os 3 estudos, a taxa de resposta de PASI 75 foi significativamente superior para Cimzia em comparação com placebo a partir da Semana 4.

Ambas as doses de Cimzia demonstraram eficácia quando comparadas com placebo independentemente da idade, género, peso corporal, IMC, duração da doença da psoríase, tratamento prévio com terapêuticas sistémicas e tratamento prévio com biológicos.

Manutenção da resposta

Numa análise integrada do CIMPASI-1 e CIMPASI-2, entre os doentes que foram respondedores PASI 75 na Semana 16 e que receberam Cimzia 400 mg a cada 2 semanas (N=134 de 175 indivíduos aleatorizados) ou Cimzia 200 mg a cada duas semanas (N=132 de 186 indivíduos aleatorizados), a manutenção da resposta na Semana 48 foi de 98,0% e 87,5%, respetivamente. Entre os doentes que foram PGA limpa ou quase limpa na Semana 16 e receberam Cimzia 400 mg a cada 2 semanas (N=103 de 175) ou Cimzia 200 mg a cada 2 semanas (N=95 de 186), a manutenção da resposta na Semana 48 foi de 85,9% e 84,3%, respetivamente.

Após um período adicional de 96 semanas de tratamento em regime aberto (Semana 144) foi avaliada a manutenção da resposta. Vinte e um por cento de todos os indivíduos aleatorizados foram perdidos para seguimento antes da Semana 144. Aproximadamente 27% dos indivíduos que concluíram o estudo, que iniciaram o tratamento em regime aberto entre as semanas 48 e 144 com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, tiveram a sua dose aumentada para Cimzia 400 mg a cada 2 semanas para manutenção da resposta. Numa análise em que todos os doentes com falhas do tratamento foram considerados como não-respondedores, a manutenção de resposta no grupo de tratamento com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas para a respetiva variável, após um período adicional de 96 semanas de terapêutica em regime aberto, foi de 84,5% para PASI 75 para indivíduos do estudo que foram respondedores na Semana 16 e de 78,4% para PGA limpos ou quase limpos. A manutenção da resposta no grupo de tratamento Cimzia 400 mg a cada 2 semanas, que entrou no período em regime aberto de Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, foi de 84,7% para PASI 75 para indivíduos do estudo que foram respondedores na Semana 16 e de 73,1% para PGA limpos ou quase limpos.

Estas taxas de resposta foram baseadas num modelo de regressão logística em que os dados em falta foram imputados durante 48 ou 144 semanas, usando múltiplas imputações (método MCMC) combinado com NRI para falhas do tratamento.

No estudo CIMPACT, entre os respondedores PASI 75 na Semana 16 que receberam 400 mg de Cimzia a cada 2 semanas e foram realeitorizados para Cimzia 400 mg a cada 2 semanas, Cimzia 200 mg a cada 2 semanas ou placebo, houve uma maior percentagem de respondedores PASI 75 na semana 48 nos grupos Cimzia em comparação ao placebo (98,0%, 80,0% e 36,0%, respetivamente). Entre os respondedores PASI75 na Semana 16 que receberam Cimzia 200 mg a cada 2 semanas e foram realeitorizados para Cimzia 400 mg a cada 4 semanas, Cimzia 200 mg a cada 2 semanas ou placebo, houve também uma percentagem maior de respondedores PASI 75 na Semana 48 nos grupos Cimzia em comparação ao placebo (88,6%, 79,5% e 45,5%, respetivamente). A imputação de não-respondedores foi usada para dados em falta.

Qualidade de vida/resultados reportados pelo doente

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas na Semana 16 (CIMPASI-1 e CIMPASI-2) desde a situação basal, em comparação com o placebo no DLQI (Índice Dermatológico de Qualidade de Vida). As diminuições médias (melhorias) no DLQI desde a situação basal variaram entre -8,9 e -11,1 com Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, entre -9,6 e -10,0 com Cimzia 400 mg a cada 2 semanas, versus -2,9 a -3,3 para o placebo na Semana 16.

Adicionalmente, na Semana 16, o tratamento com Cimzia foi associado a uma maior proporção de doentes a alcançarem uma pontuação no DLQI de 0 ou 1 (Cimzia 400 mg a cada 2 semanas, 45,5% e 50,6%, respetivamente, Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, 47,4% e 46,2%, respetivamente, *versus* placebo, 5,9% e 8,2%, respetivamente).

As melhorias na pontuação DLQI foram sustentadas ou diminuíram ligeiramente até à Semana 144.

Os doentes tratados com Cimzia relataram uma melhoria superior, comparativamente aos tratados com o placebo, na Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)-D).

Imunogenicidade

Os dados abaixo refletem a percentagem de doentes cujos resultados dos testes foram considerados positivos para anticorpos contra certolizumab pegol num ensaio ELISA e mais tarde num método mais sensível e são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do ensaio. A incidência de positividade de anticorpos observada (incluindo anticorpos neutralizantes) num ensaio é altamente dependente de vários fatores, incluindo a sensibilidade e especificidade do ensaio, metodologia do ensaio, manuseamento de amostras, períodos da recolha de amostras, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra certolizumab pegol nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos noutros estudos ou com outros produtos pode ser enganadora.

Artrite reumatoide

A percentagem total de doentes com anticorpos para o Cimzia detetáveis pelo menos numa ocasião foi 9,6% nos ensaios clínicos controlados por placebo em doentes com AR. Aproximadamente um terço dos doentes com anticorpos positivos tinha anticorpos com atividade neutralizadora *in vitro*. Os doentes tratados concomitantemente com imunossupressores (MTX) tinham uma taxa de desenvolvimento de anticorpos mais baixa que os doentes que não estavam a tomar imunossupressores, no início do estudo. A formação de anticorpos foi associada a uma baixa concentração plasmática do fármaco e, em alguns doentes, à redução da eficácia.

Em 2 ensaios abertos de longo termo (até 5 anos de exposição), a percentagem total de doentes com anticorpos detetáveis para o Cimzia em pelo menos uma ocasião foi de 13% (8,4% do total dos doentes tiveram formação transitória de anticorpos e um adicional de 4,7% tiveram formação persistente de anticorpos para o Cimzia). A percentagem total de doentes que foram positivos para anticorpos com uma redução persistente da concentração plasmática do medicamento foi estimada em 9,1%. De uma forma semelhante aos ensaios controlados com placebo, a positividade para anticorpos foi associada a eficácia reduzida em alguns doentes.

Um modelo farmacodinâmico baseado nos dados de um ensaio de Fase III prediz que cerca de 15% dos doentes desenvolvem anticorpos em 6 meses no regime de dose recomendado (200 mg a cada 2 semanas a seguir a uma dose de carga), sem o co-tratamento com o MTX. Este número diminui com o aumento das doses do tratamento concomitante com MTX. Estes dados estão razoavelmente de acordo com os dados observados.

Artrite psoriática

A percentagem total de doentes com anticorpos para o Cimzia detetáveis em pelo menos uma ocasião até à Semana 24 foi de 11,7% na fase III do ensaio clínico controlado com placebo em doentes com artrite psoriática. A formação de anticorpos foi associada a uma diminuição das concentrações plasmáticas do fármaco.

Durante todo o estudo (até 4 anos de exposição), a percentagem total de doentes com anticorpos contra Cimzia detetáveis em pelo menos uma situação foi de 17,3% (8,7% tinham formação transitória e outros 8,7% tinham formação persistente de anticorpos contra Cimzia). A percentagem total de doentes que foram anticorpos positivos com uma redução persistente da concentração plasmática do fármaco foi estimada em 11,5%.

Psoríase em placas

Nos estudos controlados com placebo e medicamento ativo de fase III, a percentagem de doentes que foram positivos para anticorpos contra Cimzia em pelo menos uma ocasião durante o tratamento até à Semana 48 foi de 8,3% (22/265) e 19,2% (54/281) para Cimzia 400 mg a cada 2 semanas e Cimzia 200 mg a cada 2 semanas, respetivamente. Nos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2, sessenta doentes foram positivos para anticorpos, 27 destes doentes foram avaliados para anticorpos neutralizantes e os testes foram positivos. As primeiras ocorrências de positividade para anticorpos no período de tratamento em regime aberto foram observadas em 2,8% (19/668) dos doentes. A

positividade para anticorpos foi associada a uma redução da concentração plasmática do medicamento e alguns doentes a uma eficácia reduzida.

Espondiloartrite axial

AS001

A percentagem global de doentes com anticorpos contra Cimzia detetáveis em pelo menos uma ocasião até à Semana 24 foi de 4,4% no ensaio de fase III AS001, controlado por placebo, em doentes com espondiloartrite axial (subpopulações de espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica). A formação de anticorpos foi associada a uma concentração reduzida de medicamento no plasma.

Durante o decurso do estudo (até 192 semanas), a percentagem global de doentes com anticorpos contra Cimzia detetáveis em pelo menos uma ocasião foi de 9,6% (4,8% tinham formação transitória e outros 4,8% tinham formação persistente de anticorpos contra Cimzia). A percentagem global de doentes que foram positivos para anticorpos com uma redução persistente da concentração do medicamento no plasma foi estimada em 6,8%.

AS0006 e C-OPTIMISE

No estudo AS0006 foi utilizado, pela primeira vez, um ensaio mais sensível e tolerante ao medicamento no (e posteriormente também no estudo C-OPTIMISE), resultando numa proporção superior de amostras com anticorpos contra Cimzia mensuráveis e portanto numa incidência superior de doentes classificados como positivos para anticorpos. No AS0006, a incidência global de doentes positivos para anticorpos contra Cimzia foi de 97% (248/255 doentes) após 52 semanas de tratamento. Apenas as titulações mais elevadas foram associadas a níveis plasmáticos reduzidos de Cimzia; no entanto, não foi observado qualquer impacto na eficácia. Foram observados resultados semelhantes em relação aos anticorpos contra Cimzia no C-OPTIMISE. Os resultados do C-OPTIMISE indicam também que uma redução para uma dose de Cimzia 200 mg a cada 4 semanas não altera os resultados de imunogenicidade.

Cerca de 22% (54/248) dos doentes no AS0006 positivos em qualquer momento para anticorpos anti-Cimzia tinham anticorpos classificados como neutralizantes. O estado de neutralização dos anticorpos no C-OPTIMISE não foi avaliado.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As concentrações plasmáticas de certolizumab pegol foram de um modo geral proporcionais à dose. A farmacocinética observada em doentes com artrite reumatoide e psoríase foi consistente com a observada em indivíduos saudáveis.

Absorção

Após administração subcutânea, os máximos de concentrações plasmáticas de certolizumab pegol foram alcançados entre as 54 e 171 horas após a injeção. O certolizumab pegol tem uma biodisponibilidade (F) de aproximadamente 80% (varia entre 76% e 88%) após uma administração subcutânea comparando com uma administração intravenosa.

Distribuição

O volume de distribuição aparente (V/F) foi estimado em 8,01 l numa análise farmacocinética numa população de doentes com artrite reumatoide e em 4,71 l numa análise farmacocinética numa população de doentes com psoríase em placas.

Biotransformação e eliminação

A peguilização, ligação covalente dos polímeros de PEG aos péptidos, atrasa a eliminação destes da circulação por uma variedade de mecanismos, incluindo diminuição da depuração renal, diminuição da proteólise e diminuição da imunogenicidade. Em concordância, certolizumab pegol é um fragmento Fab' de um anticorpo conjugado com PEG no sentido de aumentar o tempo de semivida plasmático terminal do Fab' para um valor comparável um medicamento com anticorpo completo. A semivida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) foi de aproximadamente 14 dias para todas as doses testadas.

A depuração após administração subcutânea foi estimada em 21,0 ml/h numa análise farmacocinética de uma população com artrite reumatoide, com uma variabilidade interindividual de 30,8% (CV) e uma variabilidade intraindividual de 22,0%. Quando avaliada, utilizando o método ELISA anterior, a presença de anticorpos para o certolizumab pegol resultou num aumento da depuração de aproximadamente 3 vezes. Comparando com uma pessoa de 70 kg, a depuração é 29% mais baixa e 38% mais elevada em indivíduos com AR com 40 kg e 120 kg, respetivamente. A depuração após administração por via subcutânea em doentes com psoríase foi de 14 ml/h com variabilidade interindividual de 22,2% (CV).

O fragmento Fab' inclui compostos proteicos e espera-se que estes sejam degradados a péptidos e aminoácidos através de proteólise. O componente do PEG desconjugado é rapidamente eliminado do plasma e é excretado por via renal numa extensão desconhecida.

Populações especiais

Compromisso renal

Não foram realizados ensaios clínicos específicos para avaliar o efeito do compromisso renal na farmacocinética do certolizumab pegol ou da sua fração PEG. Contudo, uma análise farmacocinética populacional baseada nos indivíduos com compromisso renal ligeiro demonstrou não haver efeito da depuração da creatinina. Os dados existentes são insuficientes para fornecer uma recomendação da dose, em caso de compromisso renal moderado a grave. É esperado que a farmacocinética da fração PEG do certolizumab pegol seja dependente da função renal mas não foi avaliada em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Não foram realizados ensaios clínicos específicos para avaliar o efeito do compromisso hepático na farmacocinética do certolizumab pegol.

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Não foram realizados ensaios clínicos específicos em doentes idosos. Contudo, não se verificou nenhum efeito da idade numa análise farmacocinética populacional em doentes com artrite reumatoide dos quais 78 indivíduos (13,2% da população) tinham uma idade igual ou superior a 65 anos e o indivíduo mais idoso tinha 83 anos. Nenhum efeito da idade foi observado numa análise farmacocinética populacional em doentes adultos com psoríase em placas.

Gravidez

Num estudo clínico, 21 mulheres receberam Cimzia numa dose de manutenção de 200 mg ou 400 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas, durante a gravidez e, pelo menos, 13 semanas após o parto (ver secção 4.6).

Com base na modelação farmacocinética da população, a média da exposição sistémica a Cimzia para os regimes posológicos estudados foi estimada como 22% (AUC) e 36% (C_{\min}) mais reduzida durante a gravidez (com a maior redução observada no terceiro trimestre) relativamente ao pós-parto ou em pessoas não grávidas.

Embora as concentrações plasmáticas de certolizumab pegol fossem mais baixas durante a gravidez comparativamente ao pós-parto, estavam ainda no intervalo de concentrações observado em doentes adultas não grávidas com psoríase, axSpA e artrite reumatoide.

Género

Não houve efeito do género na farmacocinética do certolizumab pegol. Como a depuração diminui com a diminuição do peso corporal, o género feminino pode geralmente obter uma maior exposição sistémica ao certolizumab pegol.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Com base em dados de ensaios clínicos de fase II e fase III em doentes com artrite reumatoide, foi estabelecida uma relação exposição-resposta da população entre a concentração plasmática média de certolizumab pegol durante um intervalo de dosagem ($C_{média}$) e eficácia (definição de respondedor ACR20). A $C_{média}$ que tipicamente produziu metade da probabilidade máxima de resposta ACR 20 (EC50) foi 17 µg/ml (95% IC: 10-23 µg/ml). Da mesma forma, com base nos dados dos ensaios clínicos de fase III em doentes com psoríase, estabeleceu-se uma relação exposição-resposta da população entre a concentração plasmática de certolizumab pegol e PASI com EC90 de 11,1 µg/ml.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os principais ensaios não-clínicos de segurança foram realizados em macacos *cynomolgus*. Em ratos e macacos, para doses mais elevadas que as administradas em seres humanos, a histopatologia revelou vacuolização celular, presente principalmente nos macrófagos, em vários órgãos (nódulos linfáticos, locais da injeção, baço, glândulas suprarrenais, útero, colo do útero, plexo coroide do cérebro e nas células epiteliais do plexo coroide). Provavelmente este resultado foi causado pela captação celular da fração PEG. Estudos funcionais *in vitro* de macrófagos humanos vacuolados indicaram que todas as funções testadas foram mantidas. Estudos em ratos indicaram que > 90% do PEG administrado foi eliminado em 3 meses após administração única, com a urina a ser a principal via de excreção.

Não existe reação cruzada entre o certolizumab pegol e o TNF dos roedores. Assim, os estudos de toxicidade reprodutiva foram realizados com um reagente homólogo que reconhece o TNF do rato. O valor destes dados para a avaliação do risco humano pode ser limitado. Não foram observados efeitos adversos no bem-estar materno nem na fertilidade das fêmeas nem nos índices reprodutivos embriofetal, perinatal e pós-natal em ratos, utilizando um Fab' de roedor PEGuilado anti-TNF α de rato (cTN3 PF) após supressão contínua do TNF α . Em ratos machos foi observada uma diminuição na mobilidade dos espermatozoides e uma tendência para redução do número de espermatozoides.

Estudos de distribuição demonstraram que a passagem de cTN3 PF através da placenta e do leite para a circulação do feto e do recém-nascido é negligenciável 1. O certolizumab pegol não se liga ao recetor humano neonatal Fc (FcRn). Os dados provenientes de um modelo humano de transferência placentária em circuito fechado *ex vivo* sugerem uma passagem reduzida ou negligenciável para o compartimento fetal. Além disso, experiências de transcitose mediada por FcRn em células transfetadas com FcRn humano mostraram uma passagem negligenciável (ver secção 4.6).

Não foram demonstrados efeitos mutagénicos ou clastogénicos em estudos pré-clínicos.
Não foram realizados estudos carcinogénicos com certolizumab pegol.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Acetato de sódio
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Ver também a secção 6.4 para informações sobre o prazo de validade relativo à conservação à temperatura ambiente até um máximo de 25 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o cartucho dispensador de dose dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Os cartuchos dispensadores de dose podem ser conservados à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único máximo de 10 dias com proteção contra a luz. No final deste período, os cartuchos dispensadores de dose **têm que ser usados ou eliminados**.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cartucho dispensador de dose de 1 ml contendo uma seringa pré-cheia (vidro tipo I) com um êmbolo (borracha de bromobutil). A seringa pré-cheia contém 200 mg de certolizumab pegol. A proteção da agulha é de borracha de estireno-butadieno que contém um derivado do látex de borracha natural (ver secção 4.4).

Embalagem com 2 cartuchos dispensadores de dose e 2 gazes com álcool.

Embalagem múltipla com 6 (3 pacotes de 2) cartuchos dispensadores de dose e 6 (3 pacotes de 2) gazes com álcool.

Embalagem múltipla com 10 (5 pacotes de 2) cartuchos dispensadores de dose e 10 (5 pacotes de 2) gazes com álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções detalhadas para a preparação e administração de Cimzia em cartucho dispensador de dose são apresentadas no folheto informativo e no manual de utilizador fornecido com o dispositivo de injeção eletromecânico ava.

Este medicamento é apenas para uso único. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 1 de outubro de 2009
Data da última renovação: 16 de maio de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa biológica

UCB Farchim SA
Zone Industrielle de Planchy d'Avaux
Chemin de Croix Blanche 10
CH-1630 Bulle
Suíça

Nome e morada do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se as datas de apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve assegurar que, antes do lançamento, todos os médicos que venham a prescrever/utilizar Cimzia tenham acesso a uma embalagem com informação médica contendo o seguinte:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Cartão de Lembrete do Doente

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Cartonagem exterior (embalagem com 2 seringas pré-cheias e 2 gazes com álcool)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg Solução injetável em seringa pré-cheia
certolizumab pegol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa de 1 ml pré-cheia contendo 200 mg de certolizumab pegol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia
2 seringas pré-cheias
2 gazes com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/544/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Embalagem múltipla de 6 (3 embalagens de 2 seringas pré-cheias e 2 gazes com álcool)
(com Blue box)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg Solução injetável em seringa pré-cheia
certolizumab pegol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa de 1 ml pré-cheia contendo 200 mg de certolizumab pegol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia
Embalagem múltipla: 6 (3 x 2) seringas pré-cheias de uso único e 6 (3 x 2) de gazes com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/544/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Embalagem múltipla de 10 (5 embalagens de 2 seringas pré-cheias e 2 gazes com álcool)
(com Blue box)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg Solução injetável em seringa pré-cheia
certolizumab pegol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa de 1 ml pré-cheia contendo 200 mg de certolizumab pegol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia
Embalagem múltipla: 10 (5 x 2) seringas pré-cheias de uso único e 10 (5 x 2) de gazes com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/544/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO
Embalagem intermédia múltipla de 6 (para 2 seringas pré-cheias e 2 gazes com álcool) (sem Blue box)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg Solução injetável em seringa pré-cheia
certolizumab pegol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa de 1 ml pré-cheia contendo 200 mg de certolizumab pegol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia
2 seringas de uso único pré-cheias
2 gazes com álcool
Os componentes da embalagem múltipla não podem ser vendidos individualmente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruxelas

Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/544/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO
Embalagem intermédia múltipla de 10 (para 2 seringas pré-cheias e 2 gazes com álcool) (sem Blue box)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg Solução injetável em seringa pré-cheia
certolizumab pegol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa de 1 ml pré-cheia contendo 200 mg de certolizumab pegol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

2 seringas pré-cheias de uso único

2 gazes com álcool

Os componentes da embalagem múltipla não podem ser vendidos individualmente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruxelas

Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/544/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Cartonagem exterior (embalagem com 2 seringas pré-cheias com proteção da agulha e 2 gazes com álcool)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg Solução injetável em seringa pré-cheia
certolizumab pegol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa de 1 ml pré-cheia contendo 200 mg de certolizumab pegol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia
2 seringas pré-cheias com proteção da agulha
2 gazes com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização por profissionais de saúde.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruxelas

Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/544/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS
TEXTO DE APOIO DA BANDEJA**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg Solução injetável em seringa pré-cheia
certolizumab pegol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Cartonagem exterior (embalagem com 2 canetas pré-cheias e 2 gazes com álcool)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg Solução injetável em caneta pré-cheia
certolizumab pegol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta de 1 ml pré-cheia contendo 200 mg de certolizumab pegol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em uma caneta pré-cheia (AutoClicks)
2 canetas pré-cheias AutoClicks de uso único
2 gazes com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/544/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Cartonagem de embalagem múltipla de 6 (3 embalagens de 2 canetas pré-cheias e 2 gazes com álcool)
(com Blue box)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg Solução injetável em caneta pré-cheia
certolizumab pegol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta de 1 ml pré-cheia contendo 200 mg de certolizumab pegol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em uma caneta pré-cheia (AutoClicks)
Embalagem múltipla: 6 (3 x 2) canetas pré-cheias AutoClicks de uso único e 6 (3 x 2) de gazes com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/544/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Cartonagem de embalagem múltipla de 10 (5 embalagens de 2 canetas pré-cheias e 2 gazes com álcool)
(com Blue box)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg Solução injetável em caneta pré-cheia
certolizumab pegol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta de 1 ml pré-cheia contendo 200 mg de certolizumab pegol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em uma caneta pré-cheia (AutoClicks)
Embalagem múltipla: 10 (5 x 2) canetas pré-cheias AutoClicks de uso único e 10 (5 x 2) de gazes com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruxelas

Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/544/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO
Embalagem intermédia múltipla de 6 (para 2 canetas pré-cheias e 2 gazes com álcool) (sem Blue box)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg Solução injetável em caneta pré-cheia
certolizumab pegol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta de 1 ml pré-cheia contendo 200 mg de certolizumab pegol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em uma caneta pré-cheia (AutoClicks)
2 canetas pré-cheias AutoClicks de uso único
2 gazes com álcool
Os componentes da embalagem múltipla não podem ser vendidos individualmente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruxelas

Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/544/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO
Embalagem intermédia múltipla de 10 (para 2 canetas pré-cheias e 2 gazes com álcool) (sem Blue box)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg Solução injetável em caneta pré-cheia
certolizumab pegol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta de 1 ml pré-cheia contendo 200 mg de certolizumab pegol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em uma caneta pré-cheia (AutoClicks)
2 canetas pré-cheias AutoClicks de uso único
2 gazes com álcool
Os componentes da embalagem múltipla não podem ser vendidos individualmente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruxelas

Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/544/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Cartonagem exterior (embalagem com 2 cartuchos dispensadores de dose e 2 gazes com álcool)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg Solução injetável em cartucho dispensador de dose
certolizumab pegol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um cartucho dispensador de dose de 1 ml contém 200 mg de certolizumab pegol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em cartucho dispensador de dose
2 cartuchos dispensadores de dose de uso único
2 gazes com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter o cartucho dispensador de dose dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/544/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Cartonagem de embalagem múltipla de 6 (3 embalagens de 2 canetas pré-cheias e 2 gazes com álcool)
(com Blue box)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg Solução injetável em caneta pré-cheia
certolizumab pegol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um cartucho dispensador de dose de 1 ml contém 200 mg de certolizumab pegol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em cartucho dispensador de dose
Embalagem múltipla: 6 (3 x 2) cartuchos dispensadores de dose e 6 (3 x 2) de gazes com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter o cartucho dispensador de dose dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/544/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Cartonagem de embalagem múltipla de 10 (5 embalagens de 2 cartuchos dispensadores de dose e 2 gazes com álcool)
(com Blue box)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg Solução injetável em cartucho dispensador de dose certolizumab pegol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um cartucho dispensador de dose de 1 ml contém 200 mg de certolizumab pegol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em cartucho dispensador de dose
Embalagem múltipla: 10 (5 x 2) cartuchos dispensadores de dose e 10 (5 x 2) de gazes com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/544/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO
Embalagem intermédia múltipla de 6 (para 2 cartuchos dispensadores de dose e 2 gazes com álcool) (sem Blue box)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg Solução injetável em caneta pré-cheia
certolizumab pegol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta de 1 ml pré-cheia contendo 200 mg de certolizumab pegol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em cartucho dispensador de dose
2 cartuchos dispensadores de dose de uso único
2 gazes com álcool
Os componentes da embalagem múltipla não podem ser vendidos individualmente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o cartucho dispensador de dose dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruxelas

Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/544/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO
Embalagem intermédia múltipla de 10 (para 2 cartuchos dispensadores de dose e 2 gazes com álcool) (sem Blue box)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cimzia 200 mg Solução injetável em caneta pré-cheia
certolizumab pegol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um cartucho dispensador de dose de 1 ml contem 200 mg de certolizumab pegol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em cartucho dispensador de dose
2 cartuchos dispensadores de dose de uso único
2 gazes com álcool
Os componentes da embalagem múltipla não podem ser vendidos individualmente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o cartucho dispensador de dose dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Bruxelas

Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/544/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

cimzia 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
RÓTULO DA SERINGA/CANETA/CARTUCHO DISPENSADOR DE DOSE**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Cimzia 200 mg injeção
certolizumab pegol
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o doente

Cimzia 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia certolizumab pegol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Cimzia e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Cimzia
3. Como utilizar Cimzia
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Cimzia
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

O seu médico vai entregar-lhe um Cartão de Lembrete do Doente que contém informação de segurança importante que deve ser tida em consideração antes de utilizar Cimzia e durante o tratamento com Cimzia. Mantenha consigo o Cartão de Lembrete do Doente.

1. O que é Cimzia e para que é utilizado

Cimzia contém a substância ativa certolizumab pegol, um fragmento de anticorpo humano. Anticorpos são proteínas que reconhecem especificamente e se ligam a outras proteínas. Cimzia liga-se a uma proteína específica chamada fator de necrose tumoral α (TNFα). Desta forma, o TNFα é bloqueado por Cimzia, o que diminui a inflamação nas doenças como a artrite reumatoide, espondiloartrite axial, artrite psoriática e psoríase. Os medicamentos que se ligam ao TNFα são também chamados bloqueadores do TNFα.

Cimzia é utilizado em adultos no tratamento das seguintes doenças inflamatórias:

- **artrite reumatoide,**
- **espondiloartrite axial** (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante),
- **artrite psoriática**
- **psoríase em placas.**

Artrite reumatoide

Cimzia é utilizado para tratar a artrite reumatoide. A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações. Se tem artrite reumatoide ativa, moderada a grave, poderão ser-lhe dados primeiro outros medicamentos, normalmente metotrexato. Se não responder de forma satisfatória a estes medicamentos, ser-lhe-á indicado Cimzia em combinação com metotrexato para tratar a sua artrite reumatoide. Se o seu médico decidir que o metotrexato é inadequado, Cimzia pode ser administrado sozinho.

Cimzia em combinação com o metotrexato pode também ser usado para tratar a artrite reumatoide grave, ativa e progressiva, sem a utilização prévia de metotrexato ou outros medicamentos.

Cimzia, quando utilizado em combinação com o metotrexato, é utilizado para:

- reduzir os sinais e sintomas da sua doença,
- atrasar as lesões nas cartilagens e nos ossos das articulações causados pela doença,
- melhorar as suas funções físicas e desempenho nas tarefas diárias.

Espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

Cimzia é utilizado para tratar a espondilite anquilosante ativa grave e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante (por vezes referida como espondiloartrite axial não radiográfica). Estas doenças são doenças inflamatórias da coluna. Se tem espondilite anquilosante ou espondiloartrite axial não radiográfica ser-lhe-ão dados primeiro outros medicamentos. Se não responder de forma satisfatória a estes medicamentos, receberá Cimzia para:

- reduzir os sinais e sintomas da sua doença,
- melhorar as suas funções físicas e desempenho nas tarefas diárias.

Artrite psoriática

Cimzia é utilizado para tratar a artrite psoriática ativa. A artrite psoriática é uma doença inflamatória das articulações, normalmente acompanhada de psoríase. Se tem artrite psoriática ativa ser-lhe-ão dados primeiro outros medicamentos, normalmente metotrexato. Se não responder de forma satisfatória a estes medicamentos, receberá Cimzia em combinação com metotrexato para:

- reduzir os sinais e sintomas da sua doença,
- melhorar as suas funções físicas e desempenho nas tarefas diárias.

Se o seu médico decidir que o metotrexato é inadequado, Cimzia pode ser administrado sozinho.

Psoríase em placas

Cimzia é utilizado para tratar a psoríase em placas moderada a grave. A psoríase em placas é uma doença inflamatória da pele e pode também afetar o seu couro cabeludo e unhas.

Cimzia é usado para reduzir a inflamação da pele e outros sinais e sintomas da sua doença.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Cimzia

NÃO utilize Cimzia

- Se tem **ALERGIA** (hipersensibilidade) ao certolizumab pegol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tem uma infecção grave, incluindo **TUBERCULOSE** (TB).
- Se tem **INSUFICIÊNCIA CARDÍACA** moderada a grave. Informe o seu médico se teve ou tem um problema cardíaco grave.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Cimzia se algum dos casos se aplica a si:

Reações alérgicas

- Se já teve **REAÇÕES ALÉRGICAS** tais como aperto no peito, pieira, tonturas, inchaço ou erupção na pele, pare de tomar Cimzia e contacte o seu médico **IMEDIATAMENTE**. Algumas destas reações podem ocorrer após a primeira administração de Cimzia.
- Se alguma vez teve uma reação alérgica ao látex.

Infeções

- Se já teve **INFEÇÕES RECORRENTES (REPETIDAS)** ou **OPORTUNISTAS** ou outras situações que aumentem o risco de infecção (como tratamento com imunossupressores que são medicamentos que podem reduzir a sua capacidade para combater infecções).
- Se tem uma infecção ou se desenvolveu sintomas tais como febre, feridas, cansaço ou problemas dentários. Pode ter mais facilidade em contrair uma infecção enquanto está a ser tratado(a) com Cimzia, incluindo infecções graves ou, em casos raros, infecções com risco de vida associado.
- Foram descritos casos de **TUBERCULOSE** (TB) em doentes tratados com Cimzia. O seu médico vai examiná-lo(a) relativamente a sinais e sintomas da tuberculose antes de iniciar o

tratamento com Cimzia. Este exame inclui a história clínica, um raio-X ao peito e um teste de tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no seu Cartão de Lembrete do Doente. Se for diagnosticada tuberculose latente (inativa) pode ser necessário um tratamento antituberculose antes de iniciar Cimzia. Em ocasiões raras pode desenvolver-se tuberculose durante a terapêutica, mesmo que o doente tenha recebido tratamento preventivo para a tuberculose. É muito importante que informe o seu médico se já teve tuberculose ou se já esteve em contacto com alguém com tuberculose. Se aparecerem sintomas da tuberculose (tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou outra infecção durante ou após o tratamento com Cimzia deve informar o seu médico imediatamente.

- Se estiver em risco, for portador ou tiver infecção ativa pelo **VÍRUS DA HEPATITE B** (VHB), Cimzia pode aumentar o risco de reativação em pessoas portadoras deste vírus. Se tal acontecer, deve interromper a utilização de Cimzia. O seu médico deve realizar testes de deteção do VHB antes de iniciar o tratamento com Cimzia.

Insuficiência cardíaca

- Se tem **INSUFICIÊNCIA CARDÍACA** ligeira e está a ser tratado com Cimzia, o estado da sua doença cardíaca deve ser monitorizado com atenção pelo seu médico. É importante que informe o seu médico se teve ou tem um problema cardíaco grave. Se desenvolver novos sintomas de insuficiência cardíaca ou houver um agravamento dos sintomas já existentes (por exemplo, falta de ar ou inchaço dos pés), deve contactar o seu médico imediatamente. O seu médico pode decidir parar o tratamento com Cimzia.

Cancro

- É pouco frequente mas já foram descritos casos de **CANCRO** em doentes tratados com Cimzia ou outros bloqueadores do TNF. As pessoas com artrite reumatoide mais grave que já têm a doença há bastante tempo podem ter um risco maior de desenvolver um tipo de cancro que afeta o sistema linfático chamado linfoma. Se está a usar Cimzia, o seu risco de vir a ter um linfoma ou outros cancros pode também aumentar. Para além disso, foram observados casos pouco frequentes de cancro da pele não-melanoma em doentes a utilizar Cimzia. Se aparecerem novas lesões na pele durante ou após o tratamento com Cimzia, ou se as lesões já existentes mudarem de aparência, informe o seu médico.
- Têm existido casos de cancro, incluindo tipos de cancro menos comuns, em crianças e adolescentes tratados com agentes bloqueadores do TNF, os quais por vezes resultam em morte (ver mais em baixo em “Crianças e adolescentes”).

Outras doenças

- Doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), ou que são grandes fumadores, podem ter um risco aumentado de cancro se estiverem a fazer tratamento com Cimzia. Se tem DPOC ou é um grande fumador, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com bloqueador TNF é apropriado para si.
- Se tem uma doença do sistema nervoso, tal como esclerose múltipla, o seu médico vai decidir se deve utilizar Cimzia.
- Em alguns doentes, o corpo pode não conseguir produzir a quantidade suficiente de células sanguíneas que ajudam o corpo a combater as infecções ou que ajudam a parar hemorragias. Se tiver febre que não desaparece, nódoas negras ou sangrar com facilidade ou parecer muito pálido, contacte o seu médico imediatamente. O seu médico pode decidir parar o tratamento com Cimzia.
- É pouco frequente mas podem ocorrer sintomas de uma doença chamada lúpus (por exemplo, erupção da pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço). Se sentiu algum destes sintomas, contacte o seu médico. O seu médico pode decidir parar o tratamento com Cimzia.

Vacinações

- Fale com o seu médico se recebeu ou está prestes a receber uma vacina. Não lhe devem ser administradas certas vacinas (vivas) enquanto estiver em tratamento com Cimzia.
- Algumas vacinações podem causar infecções. Se recebeu Cimzia enquanto esteve grávida, o seu bebé pode estar sujeito a um risco mais elevado de contrair este tipo de infecções até

aproximadamente cinco meses após a última dose lhe ter sido administrada durante a gravidez. É importante que informe o pediatra do seu bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Cimzia, de modo que possam decidir quando é que o seu bebé deve receber alguma vacina.

Operações ou procedimentos dentários

- Fale com o seu médico se vai fazer alguma operação ou procedimento dentário. Diga ao seu cirurgião ou dentista que está a fazer tratamento com Cimzia mostrando o Cartão de Lembrete do Doente.

Crianças e adolescentes

Cimzia não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Cimzia

NÃO deve utilizar Cimzia se está a tomar os seguintes medicamentos utilizados no tratamento da artrite reumatoide:

- anacinra
- abatacept

Se tiver dúvidas, por favor consulte o seu médico.

Cimzia pode ser utilizado em conjunto com:

- metotrexato,
- corticosteroides, ou
- medicamentos para a dor, incluindo anti-inflamatórios não esteroides (também chamados AINE)

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Cimzia apenas deverá ser usado durante a gravidez se tal for claramente necessário. Se é uma mulher com potencial para engravidar, aconselhe-se com o seu médico sobre o uso de métodos contraceptivos adequados enquanto utilizar Cimzia. Para mulheres que estejam a planejar engravidar, a contraceção poderá ser considerada durante 5 meses após a última dose de Cimzia.

Se recebeu Cimzia enquanto esteve grávida, o seu bebé pode estar sujeito a um risco mais elevado de contrair uma infecção. É importante que informe o pediatra do seu bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Cimzia, antes do seu bebé receber alguma vacina (para mais informação ver a secção sobre vacinações).

Cimzia pode ser utilizado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Cimzia pode ter uma pequena influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer tonturas (incluindo sensação da divisão a rodar, visão turva e cansaço) após utilizar Cimzia.

Cimzia contém acetato de sódio e cloreto de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por 400 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Cimzia

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Artrite reumatoide

- A dose inicial para adultos com artrite reumatoide é 400 mg administrados nas semanas 0, 2 e 4.
- Esta dose é seguida de uma dose de manutenção de 200 mg a cada duas semanas. Se respondeu ao medicamento, o seu médico pode prescrever uma dose de manutenção alternativa de 400 mg a cada 4 semanas.
- A toma de metotrexato mantém-se durante o tratamento com Cimzia. Se o seu médico determinar que o metotrexato é inapropriado, Cimzia pode ser administrado sozinho.

Espondiloartrite axial

- A dose inicial para adultos com espondiloartrite axial é 400 mg administrados nas semanas 0, 2 e 4.
- Esta dose é seguida de uma dose de manutenção de 200 mg a cada duas semanas (a partir da semana 6) ou 400 mg a cada 4 semanas (a partir da semana 8), conforme instruções do seu médico. Se recebeu Cimzia durante pelo menos 1 ano e respondeu ao medicamento, o seu médico pode prescrever uma dose reduzida de manutenção de 200 mg a cada 4 semanas.

Artrite psoriática

- A dose inicial para adultos com artrite psoriática é 400 mg administrados nas semanas 0, 2 e 4.
- Esta dose é seguida de uma dose de manutenção de 200 mg a cada duas semanas. Se respondeu ao medicamento, o seu médico pode prescrever uma dose de manutenção alternativa de 400 mg a cada 4 semanas.
- A toma de metotrexato mantém-se durante o tratamento com Cimzia. Se o seu médico determinar que o metotrexato é inapropriado, Cimzia pode ser administrado sozinho.

Psoríase em placas

- A dose inicial para adultos com psoríase em placas é de 400 mg a cada 2 semanas administrada nas semanas 0, 2 e 4.
- Esta dose é seguida de uma dose de manutenção de 200 mg a cada 2 semanas, ou de 400 mg a cada 2 semanas, conforme indicado pelo seu médico.

Como Cimzia é administrado

Cimzia é geralmente administrado por um médico especialista ou um profissional de saúde. Vai ser-lhe administrado Cimzia numa injeção (dose de 200 mg) ou duas injeções (dose de 400 mg) por baixo da pele (via subcutânea, abreviatura: SC). É geralmente administrado na coxa ou na barriga. No entanto, não injete numa área onde a pele esteja vermelha, com hematoma, ou endurecida.

Instruções para autoinjetar Cimzia

Após um treino adequado, o seu médico pode também permitir que injete Cimzia em si próprio. Por favor, leia as instruções sobre como injetar Cimzia no final deste folheto informativo.

Se o seu médico lhe permitiu que se autoinjete, deve consultar o seu médico antes de continuar a autoinjetar-se:

- após 12 semanas, se tiver artrite reumatoide, espondiloartrite axial ou artrite psoriática, ou
- após 16 semanas se tiver psoríase em placas.

Isto é para que o médico possa determinar se Cimzia está a resultar para si ou se é necessário considerar outro tratamento.

Se utilizar mais Cimzia do que deveria

Se o seu médico permitiu que se autoinjete e se accidentalmente injetar Cimzia mais frequentemente do que deveria, deve informar o seu médico. Tenha sempre o seu Cartão de Lembrete do Doente e a embalagem exterior de Cimzia consigo, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Cimzia

Se o seu médico permitiu que se autoinjete e se se esqueceu de se injetar, deve injetar a próxima dose de Cimzia assim que se lembrar. Posteriormente, injete as próximas doses como indicado. Em seguida, fale com o seu médico e injete as seguintes doses conforme indicado.

Se parar de utilizar Cimzia

Não pare de utilizar Cimzia sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico **IMEDIATAMENTE** se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

- erupção na pele grave, erupção na pele com placas avermelhadas que causam comichão ou outros sinais de reação alérgica (urticária)
- inchaço da cara, mãos, pés (angiedema)
- dificuldade em respirar, engolir (múltiplas causas para estes sintomas)
- falta de ar com o esforço ou quando deitado ou inchaço dos pés (insuficiência cardíaca)
- sintomas de doenças do sangue como febre persistente, nódos negras, hemorragias, palidez (pancitopenia, anemia, baixa contagem de plaquetas, baixa contagem de glóbulos brancos)
- erupções na pele graves. Estas podem aparecer como máculas ou manchas circulares avermelhadas, frequentemente com bolhas centrais no tronco, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos e, podem ser precedidas por febre e sintomas de síndrome gripal (síndrome de Stevens-Johnson)

Informe o seu médico **O MAIS CEDO POSSÍVEL** se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

- sinais de infecção tais como febre, mal-estar geral, feridas, problemas dentários, ardor ao urinar
- sensação de estar fraco ou cansado
- tosse
- zumbidos
- entorpecimento
- visão dupla
- fraqueza nos braços ou nas pernas
- inchaço ou ferida aberta que não cicatriza

Os sintomas acima descritos podem ter origem nos efeitos indesejáveis presentes na lista seguinte, que foram observados com Cimzia:

Frequentes (podem afetar até 1 doente em 10):

- infecções bacterianas em qualquer sítio (acumulação de pus)
- infecções virais (incluindo herpes labial, herpes zóster e gripe)
- febre
- pressão arterial elevada
- erupção na pele ou comichão
- dor de cabeça (incluindo enxaqueca)
- alterações sensoriais tais como entorpecimento, zumbidos e sensação de ardor

- sentir-se doente ou com mal-estar geral
- dor
- doenças do sangue
- doenças do fígado
- reações no local da injeção
- náuseas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 doente em 100):

- situações alérgicas incluindo rinite alérgica e reações alérgicas ao medicamento (incluindo choque anafilático)
- anticorpos dirigidos aos tecidos normais
- cancros do sangue e sistema linfático como linfoma e leucemia
- cancros de órgãos sólidos
- cancros da pele, lesões da pele pré-cancerosas
- tumores benignos (não-cancerosos) e quistos (incluindo os da pele)
- problemas cardíacos incluindo fraqueza do músculo do coração, insuficiência cardíaca, ataque de coração, desconforto ou opressão no peito, ritmo cardíaco anormal incluindo batimentos cardíacos irregulares
- edema (inchaço da cara ou pernas)
- sintomas de lúpus (doença autoimune do tecido conjuntivo), nomeadamente, dor nas articulações, erupções na pele, fotossensibilidade e febre
- inflamação dos vasos sanguíneos
- sepsia (infeção grave que pode resultar na falência dos órgãos, choque ou morte)
- tuberculose
- infecções fúngicas (ocorrem quando a capacidade de defesa contra a infecção é menor)
- doenças respiratórias e inflamatórias (incluindo asma, falta de ar, tosse, sinusite, pleurisia ou dificuldade em respirar)
- doenças do estômago incluindo acumulação de líquido abdominal, úlceras (incluindo úlceras orais), perfuração, distensão, azia inflamatória, indisposição, boca seca
- problemas da bélis
- problemas musculares incluindo aumento das enzimas musculares
- alterações dos níveis de diversos sais no sangue
- alterações dos níveis de colesterol e de gorduras no sangue
- coágulos sanguíneos nas veias ou pulmões
- hemorragias ou nódoras negras
- alteração do número das células sanguíneas, incluindo diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), redução ou aumento do número de plaquetas
- inchaço dos nódulos linfáticos
- sintomas gripais, arrepios, alterações da percepção da temperatura, suores noturnos, afrontamentos
- ansiedade e alterações de humor tais como depressão, alterações do apetite, alteração do peso
- zumbido nos ouvidos
- vertigem (tonturas)
- sensação de desmaio, incluindo perda de consciência
- alterações nervosas nas extremidades incluindo sintomas de entorpecimento, zumbido, sensação de ardor, tonturas, tremor
- doenças da pele tais como aparecimento ou agravamento de psoríase, inflamação da pele (tal como eczema), doenças das glândulas sudoríparas, úlceras, fotossensibilidade, acne, perda de cabelo, descoloração, separação das unhas, pele seca e lesões
- dificuldade em cicatrizar feridas
- problemas renais e urinários incluindo alterações da função renal, sangue na urina e perturbações urinárias
- alterações do ciclo menstrual (período mensal) incluindo ausência de hemorragia ou hemorragia abundante ou irregular
- alterações da mama

- inflamação dos olhos e pálpebras, alterações da visão, problemas das lágrimas
- aumento de alguns parâmetros sanguíneos (aumento da fosfatase alcalina sanguínea)
- prolongamento dos tempos dos testes de coagulação

Raros (podem afetar até 1 doente em 1.000):

- cancro gastrointestinal, melanoma
- inflamação do pulmão (doença pulmonar intersticial, pneumonite)
- acidente vascular cerebral, obstrução dos vasos sanguíneos (arteriosclerose), circulação sanguínea debilitada que provoca dormência e palidez nos pés e mãos (fenómeno de Raynaud), descoloração da pele, manchas de cor púrpura, as veias de pequeno calibre próximas da superfície da pele podem tornar-se visíveis
- inflamação do pericárdio
- arritmia cardíaca
- aumento do tamanho do baço
- aumento da massa dos glóbulos vermelhos
- distúrbios morfológicos dos glóbulos brancos
- formação de cálculos (pedras) na vesícula biliar
- problemas renais (incluindo nefrite)
- doenças imunes tais como sarcoidose (erupção da pele, dor nas articulações, febre), doença do soro, inflamação do tecido gordo, edema angioneurótico (inchaço dos lábios, face, garganta)
- doenças da tireoide (bócio, cansaço, perda de peso)
- aumento dos níveis de ferro no organismo
- aumento dos níveis sanguíneos de ácido úrico
- tentativas de suicídio, problemas mentais, delírios
- inflamação dos nervos auditivo, visuais ou da face, alterações da coordenação motora ou desequilíbrio
- aumento do movimento gastrointestinal
- fístula (que se estende de um órgão para outro) (qualquer local)
- doenças orais incluindo dor ao engolir
- alterações da pele, bolhas, alteração da textura do cabelo
- disfunção sexual
- convulsão
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção na pele acompanhada de fraqueza muscular)
- síndrome de Stevens-Johnson (uma condição grave da pele em que os sintomas iniciais incluem mal-estar, febre, dor de cabeça e erupção na pele)
- erupção na pele inflamatória (eritema multiforme)
- Reações liquenóides (erupção cutânea de cor vermelha-arroxeadas com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas)

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- esclerose múltipla*
- síndrome de Guillain-Barré*
- carcinoma de células Merkel (um tipo de cancro da pele)*
- sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infecção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura.

* Estes acontecimentos foram relacionados com esta classe de medicamentos mas a sua incidência com Cimzia é desconhecida.

Outros efeitos indesejáveis

Quando Cimzia foi utilizado para tratar outras doenças, ocorreram com pouca frequência os seguintes efeitos indesejáveis:

- estenose gastrointestinal (estreitamento de uma parte do tubo digestivo).
- obstruções gastrointestinais (bloqueios do tubo digestivo).

- deterioração do estado geral de saúde.
- aborto espontâneo.
- azoospermia (falta de produção de sémen).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cimzia

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e na seringa após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
As seringas pré-cheias podem ser conservadas à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único máximo de 10 dias com proteção contra a luz. No final deste período, as seringas pré-cheias **têm que ser usadas ou eliminadas**.

Não utilize este medicamento se a solução estiver descolorada, turva ou consegue ver partículas no interior da solução.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cimzia

- A substância ativa é certolizumab pegol. Cada seringa pré-cheia contém 200 mg de certolizumab pegol em 1 ml.
- Os outros componentes são acetato de sódio, cloreto de sódio e água para injetáveis (ver “Cimzia contém acetato de sódio e cloreto de sódio” na secção 2).

Qual o aspeto de Cimzia e conteúdo da embalagem

Cimzia é fornecido como uma solução injetável numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. A solução é clara a opalescente, de incolor a cor amarela.

Uma embalagem de Cimzia contém:

- duas seringas pré-cheias de solução e
- duas gazes com álcool (para limpar as áreas escolhidas para a injeção).

Estão disponíveis embalagens de 2 seringas pré-cheias e 2 gazes com álcool, uma embalagem múltipla contendo 6 seringas pré-cheias (3 embalagens de 2) e 6 gazes com álcool pré-cheias (3 embalagens de 2) e uma embalagem múltipla contendo 10 seringas (5 embalagens de 2) e 10 gazes com álcool (5 embalagens de 2).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da Autorização da Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 25144221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 25144221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Kύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 25144221

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUÇÕES PARA USO DE CIMZIA INJECTÁVEL EM SERINGA PRÉ-CHEIA

Depois de um treino adequado, pode administrar a injeção a si próprio ou esta pode ser administrada por outra pessoa, por exemplo, um familiar ou amigo. As instruções seguintes explicam como administrar uma injeção de Cimzia. Por favor, leia as instruções com atenção e siga-as passo a passo. Vai ser instruído pelo seu médico ou prestador de cuidados de saúde sobre a técnica para se injetar. Não tente injetar-se até ter a certeza que entendeu como preparar e dar a injeção.

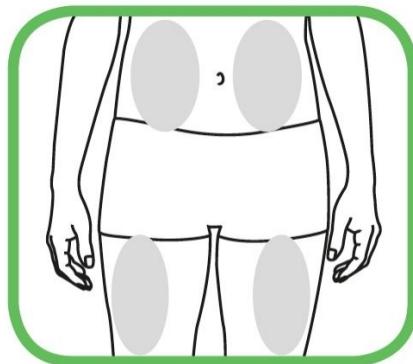
Esta solução injetável não deve ser misturada na mesma seringa com qualquer outro medicamento.

1. Preparação

- Remova a embalagem de Cimzia do frigorífico.
 - Se o(s) selo(s) estiverem ausentes ou quebrados - não utilize e contacte o seu farmacêutico.
- Remova os seguintes itens da embalagem de Cimzia e coloque-os numa superfície lisa e limpa:
 - Uma ou duas seringa(s) pré-cheia(s), dependendo da dose que lhe foi prescrita
 - Uma ou duas gaze(s) com álcool
- Verifique o prazo de validade na seringa e na embalagem. Não utilize Cimzia após o prazo de validade referido a seguir a EXP na embalagem e na seringa. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Espere que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente. Tal deve demorar cerca de 30 minutos. Isso ajudará a reduzir o desconforto ao injetar.
 - Não tente aquecer a seringa – deixe aquecer por si
- Lave as mãos cuidadosamente
- Não retire a tampa até que esteja pronto para injetar.

2. Escolher e preparar o local da injeção

- Escolha um local na sua coxa ou barriga.



- Cada nova injeção deve ser dada num local diferente do da última injeção.
 - Não injete numa área da pele vermelha, magoada ou dura.
 - Limpe o local da injeção com uma gaze com álcool, através de movimentos circulares de dentro para fora.
 - Não volte a tocar na área antes de injetar.

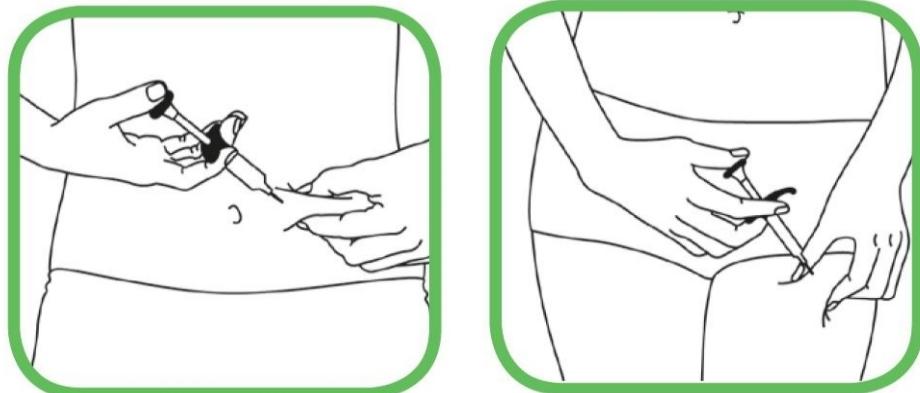
3. Injeção

- Não agite a seringa.

Verifique o medicamento no corpo da seringa.

- Não utilize se a solução se apresentar incolor, turva ou se são visíveis partículas no seu interior.

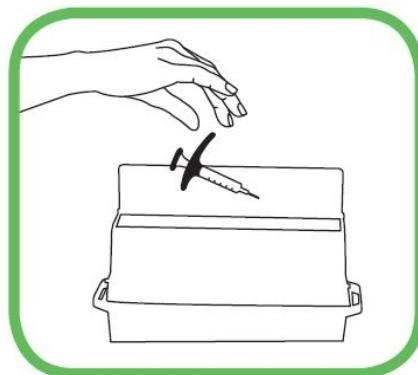
- Pode ver bolhas de ar. Isto é normal. Injetar a solução com bolhas de ar por via subcutânea é inofensivo.
- Remova a tampa da agulha a direito, tendo o cuidado de não tocar na agulha nem deixar que a agulha toque em alguma superfície. Não dobre a seringa.
- Injetar dentro de 5 minutos após a remoção da tampa da agulha.
- Agarre gentilmente a área limpa da pele com uma mão e segure firmemente.



- Com a outra mão, segure a seringa num ângulo de 45° em relação à pele.
- Com um movimento rápido e curto, empurre a seringa através da pele.
- Empurre o êmbolo para injetar a solução. Pode demorar até 10 segundos a esvaziar a seringa.
- Quando a seringa estiver vazia, retire cuidadosamente a agulha da pele no mesmo ângulo pelo qual foi inserida.
- Liberte a pele segura com a primeira mão.
- Utilize um pouco de gaze, aplique pressão sobre o local de injeção durante alguns segundos.
 - Não esfregue o local da injeção.
 - Pode tapar o local da injeção com um pequeno adesivo, caso seja necessário.

4. Deitar fora os materiais

- Não reutilize a seringa ou tape de novo a seringa.
- Após a injeção, deite fora imediatamente a(s) seringa(s) usada num recipiente especial indicado pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.



- Mantenha o recipiente fora da vista e do alcance das crianças.
- Se necessitar de uma segunda injeção conforme prescrita pelo seu médico, repita o processo de injeção começando no Passo 2.

Folheto Informativo: Informação para o doente

Cimzia 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia com proteção da agulha
certolizumab pegol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Cimzia e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Cimzia
3. Como Cimzia será administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Cimzia
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

O seu médico vai entregar-lhe um Cartão de Lembrete do Doente que contém informação de segurança importante que deve ser tida em consideração antes de utilizar Cimzia e durante o tratamento com Cimzia. Mantenha consigo o Cartão de Lembrete do Doente.

1. O que é Cimzia e para que é utilizado

Cimzia contém a substância ativa certolizumab pegol, um fragmento de anticorpo humano. Anticorpos são proteínas que reconhecem especificamente e se ligam a outras proteínas. Cimzia liga-se a uma proteína específica chamada fator de necrose tumoral α (TNF α). Desta forma, o TNF α é bloqueado por Cimzia, o que diminui a inflamação nas doenças como a artrite reumatoide, espondiloartrite axial, artrite psoriática e psoríase. Os medicamentos que se ligam ao TNF α são também chamados bloqueadores do TNF α .

Cimzia é utilizado em adultos no tratamento das seguintes doenças inflamatórias:

- **artrite reumatoide,**
- **espondiloartrite axial** (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante),
- **artrite psoriática**
- **psoríase em placas.**

Artrite reumatoide

Cimzia é utilizado para tratar a artrite reumatoide. A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações. Se tem artrite reumatoide ativa, moderada a grave, poderão ser-lhe dados primeiro outros medicamentos, normalmente metotrexato. Se não responder de forma satisfatória a estes medicamentos, ser-lhe-á indicado Cimzia em combinação com metotrexato para tratar a sua artrite reumatoide. Se o seu médico decidir que o metotrexato é inadequado, Cimzia pode ser administrado sozinho.

Cimzia em combinação com o metotrexato pode também ser usado para tratar a artrite reumatoide grave, ativa e progressiva, sem a utilização prévia de metotrexato ou outros medicamentos.

Cimzia, quando utilizado em combinação com o metotrexato, é utilizado para:

- reduzir os sinais e sintomas da sua doença,
- atrasar as lesões nas cartilagens e nos ossos das articulações causados pela doença,
- melhorar as suas funções físicas e desempenho nas tarefas diárias.

Espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

Cimzia é utilizado para tratar a espondilite anquilosante ativa grave e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante (por vezes referida como espondiloartrite axial não radiográfica). Estas doenças são doenças inflamatórias da coluna. Se tem espondilite anquilosante ou espondiloartrite axial não radiográfica ser-lhe-ão dados primeiro outros medicamentos. Se não responder de forma satisfatória a estes medicamentos, receberá Cimzia para:

- reduzir os sinais e sintomas da sua doença,
- melhorar as suas funções físicas e desempenho nas tarefas diárias.

Artrite psoriática

Cimzia é utilizado para tratar a artrite psoriática ativa. A artrite psoriática é uma doença inflamatória das articulações, normalmente acompanhada de psoríase. Se tem artrite psoriática ativa ser-lhe-ão dados primeiro outros medicamentos, normalmente metotrexato. Se não responder de forma satisfatória a estes medicamentos, receberá Cimzia em combinação com metotrexato para:

- reduzir os sinais e sintomas da sua doença,
- melhorar as suas funções físicas e desempenho nas tarefas diárias.

Se o seu médico decidir que o metotrexato é inadequado, Cimzia pode ser administrado sozinho.

Psoríase em placas

Cimzia é utilizado para tratar a psoríase em placas moderada a grave. A psoríase em placas é uma doença inflamatória da pele e pode também afetar o seu couro cabeludo e unhas.

Cimzia é usado para reduzir a inflamação da pele e outros sinais e sintomas da sua doença.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Cimzia

NÃO utilize Cimzia

- Se tem **ALERGIA** (hipersensibilidade) ao certolizumab pegol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tem uma infecção grave, incluindo **TUBERCULOSE** (TB).
- Se tem **INSUFICIÊNCIA CARDÍACA** moderada a grave. Informe o seu médico se teve ou tem um problema cardíaco grave.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Cimzia se algum dos casos se aplica a si:

Reações alérgicas

- Se já teve **REAÇÕES ALÉRGICAS** tais como aperto no peito, pieira, tonturas, inchaço ou erupção na pele, pare de tomar Cimzia e contacte o seu médico **IMEDIATAMENTE**. Algumas destas reações podem ocorrer após a primeira administração de Cimzia.
- Se alguma vez teve uma reação alérgica ao látex.

Infeções

- Se já teve **INFEÇÕES RECORRENTES (REPETIDAS)** ou **OPORTUNISTAS** ou outras situações que aumentem o risco de infecção (como tratamento com imunossupressores que são medicamentos que podem reduzir a sua capacidade para combater infecções).
- Se tem uma infecção ou se desenvolveu sintomas tais como febre, feridas, cansaço ou problemas dentários. Pode ter mais facilidade em contrair uma infecção enquanto está a ser tratado(a) com Cimzia, incluindo infecções graves ou, em casos raros, infecções com risco de vida associado.
- Foram descritos casos de **TUBERCULOSE** (TB) em doentes tratados com Cimzia. O seu médico vai examiná-lo(a) relativamente a sinais e sintomas da tuberculose antes de iniciar o

tratamento com Cimzia. Este exame inclui a história clínica, um raio-X ao peito e um teste de tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no seu Cartão de Lembrete do Doente. Se for diagnosticada tuberculose latente (inativa) pode ser necessário um tratamento antituberculose antes de iniciar Cimzia. Em ocasiões raras pode desenvolver-se tuberculose durante a terapêutica, mesmo que o doente tenha recebido tratamento preventivo para a tuberculose. É muito importante que informe o seu médico se já teve tuberculose ou se já esteve em contacto com alguém com tuberculose. Se aparecerem sintomas da tuberculose (tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou outra infecção durante ou após o tratamento com Cimzia deve informar o seu médico imediatamente.

- Se estiver em risco, for portador ou tiver infecção ativa pelo **VÍRUS DA HEPATITE B** (VHB), Cimzia pode aumentar o risco de reativação em pessoas portadoras deste vírus. Se tal acontecer, deve interromper a utilização de Cimzia. O seu médico deve realizar testes de deteção do VHB antes de iniciar o tratamento com Cimzia.

Insuficiência cardíaca

- Se tem **INSUFICIÊNCIA CARDÍACA** ligeira e está a ser tratado com Cimzia, o estado da sua doença cardíaca deve ser monitorizado com atenção pelo seu médico. É importante que informe o seu médico se teve ou tem um problema cardíaco grave. Se desenvolver novos sintomas de insuficiência cardíaca ou houver um agravamento dos sintomas já existentes (por exemplo, falta de ar ou inchaço dos pés), deve contactar o seu médico imediatamente. O seu médico pode decidir parar o tratamento com Cimzia.

Cancro

- É pouco frequente mas já foram descritos casos de **CANCRO** em doentes tratados com Cimzia ou outros bloqueadores do TNF. As pessoas com artrite reumatoide mais grave que já têm a doença há bastante tempo podem ter um risco maior de desenvolver um tipo de cancro que afeta o sistema linfático chamado linfoma. Se está a usar Cimzia, o seu risco de vir a ter um linfoma ou outros cancros pode também aumentar. Para além disso, foram observados casos pouco frequentes de cancro da pele não-melanoma em doentes a utilizar Cimzia. Se aparecerem novas lesões na pele durante ou após o tratamento com Cimzia, ou se as lesões já existentes mudarem de aparência, informe o seu médico.
- Têm existido casos de cancro, incluindo tipos de cancro menos comuns, em crianças e adolescentes tratados com agentes bloqueadores do TNF, os quais por vezes resultam em morte (ver mais em baixo em “Crianças e adolescentes”).

Outras doenças

- Doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), ou que são grandes fumadores, podem ter um risco aumentado de cancro se estiverem a fazer tratamento com Cimzia. Se tem DPOC ou é um grande fumador, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com bloqueador TNF é apropriado para si.
- Se tem uma doença do sistema nervoso, tal como esclerose múltipla, o seu médico vai decidir se deve utilizar Cimzia.
- Em alguns doentes, o corpo pode não conseguir produzir a quantidade suficiente de células sanguíneas que ajudam o corpo a combater as infecções ou que ajudam a parar hemorragias. Se tiver febre que não desaparece, nódoas negras ou sangrar com facilidade ou parecer muito pálido, contacte o seu médico imediatamente. O seu médico pode decidir parar o tratamento com Cimzia.
- É pouco frequente mas podem ocorrer sintomas de uma doença chamada lúpus (por exemplo, erupção da pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço). Se sentiu algum destes sintomas, contacte o seu médico. O seu médico pode decidir parar o tratamento com Cimzia.

Vacinações

- Fale com o seu médico se recebeu ou está prestes a receber uma vacina. Não lhe devem ser administradas certas vacinas (vivas) enquanto estiver em tratamento com Cimzia.
- Algumas vacinações podem causar infecções. Se recebeu Cimzia enquanto esteve grávida, o seu bebé pode estar sujeito a um risco mais elevado de contrair este tipo de infecções até

aproximadamente cinco meses após a última dose lhe ter sido administrada durante a gravidez. É importante que informe o pediatra do seu bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Cimzia, de modo que possam decidir quando é que o seu bebé deve receber alguma vacina.

Operações ou procedimentos dentários

- Fale com o seu médico se vai fazer alguma operação ou procedimento dentário. Diga ao seu cirurgião ou dentista que está a fazer tratamento com Cimzia mostrando o Cartão de Lembrete do Doente.

Crianças e adolescentes

Cimzia não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Cimzia

NÃO deve utilizar Cimzia se está a tomar os seguintes medicamentos utilizados no tratamento da artrite reumatoide:

- anacinra
- abatacept

Se tiver dúvidas, por favor consulte o seu médico.

Cimzia pode ser utilizado em conjunto com:

- metotrexato,
- corticosteroides, ou
- medicamentos para a dor, incluindo anti-inflamatórios não esteroides (também chamados AINE)

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Cimzia apenas deverá ser usado durante a gravidez se tal for claramente necessário. Se é uma mulher com potencial para engravidar, aconselhe-se com o seu médico sobre o uso de métodos contraceptivos adequados enquanto utilizar Cimzia. Para mulheres que estejam a planejar engravidar, a contraceção poderá ser considerada durante 5 meses após a última dose de Cimzia.

Se recebeu Cimzia enquanto esteve grávida, o seu bebé pode estar sujeito a um risco mais elevado de contrair uma infecção. É importante que informe o pediatra do seu bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Cimzia antes do seu bebé receber alguma vacina (para mais informação ver a secção sobre vacinações).

Cimzia pode ser utilizado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Cimzia pode ter uma pequena influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer tonturas (incluindo sensação da divisão a rodar, visão turva e cansaço) após utilizar Cimzia.

Cimzia contém acetato de sódio e cloreto de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por 400 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como Cimzia será administrado

Cimzia ser-lhe-á administrado pelo seu médico ou enfermeiro num hospital ou numa clínica.

Artrite reumatoide

- A dose inicial para adultos com artrite reumatoide é 400 mg administrados nas semanas 0, 2 e 4.
- Esta dose é seguida de uma dose de manutenção de 200 mg a cada duas semanas. Se respondeu ao medicamento, o seu médico pode prescrever uma dose de manutenção alternativa de 400 mg a cada 4 semanas.
- A toma de metotrexato mantém-se durante o tratamento com Cimzia. Se o seu médico determinar que o metotrexato é inapropriado, Cimzia pode ser administrado sozinho.

Espondiloartrite axial

- A dose inicial para adultos com espondiloartrite axial é 400 mg administrados nas semanas 0, 2 e 4.
- Esta dose é seguida de uma dose de manutenção de 200 mg a cada duas semanas (a partir da semana 6) ou 400 mg a cada 4 semanas (a partir da semana 8), conforme instruções do seu médico. Se recebeu Cimzia durante pelo menos 1 ano e respondeu ao medicamento, o seu médico pode prescrever uma dose reduzida de manutenção de 200 mg a cada 4 semanas.

Artrite psoriática

- A dose inicial para adultos com artrite psoriática é 400 mg administrados nas semanas 0, 2 e 4.
- Esta dose é seguida de uma dose de manutenção de 200 mg a cada duas semanas. Se respondeu ao medicamento, o seu médico pode prescrever uma dose de manutenção alternativa de 400 mg a cada 4 semanas.
- A toma de metotrexato mantém-se durante o tratamento com Cimzia. Se o seu médico determinar que o metotrexato é inapropriado, Cimzia pode ser administrado sozinho.

Psoríase em placas

- A dose inicial para adultos com psoríase em placas é de 400 mg a cada 2 semanas administrada nas semanas 0, 2 e 4.
- Esta dose é seguida de uma dose de manutenção de 200 mg a cada 2 semanas, ou de 400 mg a cada 2 semanas, conforme instruído pelo seu médico.

Como Cimzia é administrado

Cimzia é geralmente administrado por um médico especialista ou um profissional de saúde. Vai ser-lhe administrado Cimzia numa injeção (dose de 200 mg) ou duas injeções (dose de 400 mg) por baixo da pele (via subcutânea, abreviatura: SC). É geralmente administrado na coxa ou na barriga. No entanto, não injete numa área onde a pele esteja vermelha, com hematoma, ou endurecida.

Se lhe for administrado mais Cimzia do que deveria

Como este medicamento lhe vai ser administrado pelo seu médico ou enfermeiro, é improvável que lhe seja administrado mais Cimzia do que deveria. Leve sempre o seu Cartão de Lembrete do Doente consigo.

Caso se tenha esquecido de utilizar Cimzia

Se se esqueceu ou faltou a uma marcação para receber Cimzia, faça outra marcação assim que possível.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico **IMEDIATAMENTE** se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

- erupção na pele grave, erupção na pele com placas avermelhadas que causam comichão ou outros sinais de reação alérgica (urticária)
- inchaço da cara, mãos, pés (angiedema)
- dificuldade em respirar, engolir (múltiplas causas para estes sintomas)
- falta de ar com o esforço ou quando deitado ou inchaço dos pés (insuficiência cardíaca)
- sintomas de doenças do sangue como febre persistente, nódoas negras, hemorragias, palidez (pancitopenia, anemia, baixa contagem de plaquetas, baixa contagem de glóbulos brancos)
- erupções na pele graves. Estas podem aparecer como máculas ou manchas circulares avermelhadas, frequentemente com bolhas centrais no tronco, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos e, podem ser precedidas por febre e sintomas de síndrome gripal (síndrome de Stevens-Johnson)

Informe o seu médico **O MAIS CEDO POSSÍVEL** se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

- sinais de infecção tais como febre, mal-estar geral, feridas, problemas dentários, ardor ao urinar
- sensação de estar fraco ou cansado
- tosse
- zumbidos
- entorpecimento
- visão dupla
- fraqueza nos braços ou nas pernas
- inchaço ou ferida aberta que não cicatriza

Os sintomas acima descritos podem ter origem nos efeitos indesejáveis presentes na lista seguinte, que foram observados com Cimzia:

Frequentes (podem afetar até 1 doente em 10):

- infecções bacterianas em qualquer sítio (acumulação de pus)
- infecções virais (incluindo herpes labial, herpes zóster e gripe)
- febre
- pressão arterial elevada
- erupção na pele ou comichão
- dor de cabeça (incluindo enxaqueca)
- alterações sensoriais tais como entorpecimento, zumbidos e sensação de ardor
- sentir-se doente ou com mal-estar geral
- dor
- doenças do sangue
- doenças do fígado
- reações no local da injeção
- náuseas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 doente em 100):

- situações alérgicas incluindo rinite alérgica e reações alérgicas ao medicamento (incluindo choque anafilático)
- anticorpos dirigidos aos tecidos normais
- cancros do sangue e sistema linfático como linfoma e leucemia
- cancros de órgãos sólidos
- cancros da pele, lesões da pele pré-cancerosas
- tumores benignos (não-cancerosos) e quistos (incluindo os da pele)

- problemas cardíacos incluindo fraqueza do músculo do coração, insuficiência cardíaca, ataque de coração, desconforto ou opressão no peito, ritmo cardíaco anormal incluindo batimentos cardíacos irregulares
- edema (inchaço da cara ou pernas)
- sintomas de lúpus (doença autoimune do tecido conjuntivo), nomeadamente, dor nas articulações, erupções na pele, fotossensibilidade e febre
- inflamação dos vasos sanguíneos
- sepsia (infecção grave que pode resultar na falência dos órgãos, choque ou morte)
- tuberculose
- infecções fúngicas (ocorrem quando a capacidade de defesa contra a infecção é menor)
- doenças respiratórias e inflamatórias (incluindo asma, falta de ar, tosse, sinusite, pleurisia ou dificuldade em respirar)
- doenças do estômago incluindo acumulação de líquido abdominal, úlceras (incluindo úlceras orais), perfuração, distensão, azia inflamatória, indisposição, boca seca
- problemas da bálsis
- problemas musculares incluindo aumento das enzimas musculares
- alterações dos níveis de diversos sais no sangue
- alterações dos níveis de colesterol e de gorduras no sangue
- coágulos sanguíneos nas veias ou pulmões
- hemorragias ou nódos negras
- alteração do número das células sanguíneas, incluindo diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), redução ou aumento do número de plaquetas
- inchaço dos nódulos linfáticos
- sintomas gripais, arrepios, alterações da percepção da temperatura, suores noturnos, afrontamentos
- ansiedade e alterações de humor tais como depressão, alterações do apetite, alteração do peso
- zumbido nos ouvidos
- vertigem (tonturas)
- sensação de desmaio, incluindo perda de consciência
- alterações nervosas nas extremidades incluindo sintomas de entorpecimento, zumbido, sensação de ardor, tonturas, tremor
- doenças da pele tais como aparecimento ou agravamento de psoríase, inflamação da pele (tal como eczema), doenças das glândulas sudoríparas, úlceras, fotossensibilidade, acne, perda de cabelo, descoloração, separação das unhas, pele seca e lesões
- dificuldade em cicatrizar feridas
- problemas renais e urinários incluindo alterações da função renal, sangue na urina e perturbações urinárias
- alterações do ciclo menstrual (período mensal) incluindo ausência de hemorragia ou hemorragia abundante ou irregular
- alterações da mama
- inflamação dos olhos e pálpebras, alterações da visão, problemas das lágrimas
- aumento de alguns parâmetros sanguíneos (aumento da fosfatase alcalina sanguínea)
- prolongamento dos tempos dos testes de coagulação

Raros (podem afetar até 1 doente em 1.000):

- cancro gastrointestinal, melanoma
- inflamação do pulmão (doença pulmonar intersticial, pneumonite)
- acidente vascular cerebral, obstrução dos vasos sanguíneos (arteriosclerose), circulação sanguínea debilitada que provoca dormência e palidez nos pés e mãos (fenómeno de Raynaud), descoloração da pele, manchas de cor púrpura, as veias de pequeno calibre próximas da superfície da pele podem tornar-se visíveis
- inflamação do pericárdio
- arritmia cardíaca
- aumento do tamanho do baço
- aumento da massa dos glóbulos vermelhos

- distúrbios morfológicos dos glóbulos brancos
- formação de cálculos (pedras) na vesícula biliar
- problemas renais (incluindo nefrite)
- doenças imunes tais como sarcoidose (erupção da pele, dor nas articulações, febre), doença do soro, inflamação do tecido gordo, edema angioneurótico (inchaço dos lábios, face, garganta)
- doenças da tiroide (bócio, cansaço, perda de peso)
- aumento dos níveis de ferro no organismo
- aumento dos níveis sanguíneos de ácido úrico
- tentativas de suicídio, problemas mentais, delírios
- inflamação dos nervos auditivo, visuais ou da face, alterações da coordenação motora ou desequilíbrio
- aumento do movimento gastrointestinal
- fístula (que se estende de um órgão para outro) (qualquer local)
- doenças orais incluindo dor ao engolir
- alterações da pele, bolhas, alteração da textura do cabelo
- disfunção sexual
- convulsão
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção na pele acompanhada de fraqueza muscular)
- síndrome de Stevens-Johnson (uma condição grave da pele em que os sintomas iniciais incluem mal-estar, febre, dor de cabeça e erupção na pele)
- erupção na pele inflamatória (eritema multiforme)
- Reações liquenóides (erupção cutânea de cor vermelha-arroxeadas com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas)

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- esclerose múltipla*
- síndrome de Guillain-Barré*
- carcinoma de células Merkel (um tipo de cancro da pele)*
- sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infecção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura.

* Estes acontecimentos foram relacionados com esta classe de medicamentos mas a sua incidência com Cimzia é desconhecida.

Outros efeitos indesejáveis

Quando Cimzia foi utilizado para tratar outras doenças, ocorreram com pouca frequência os seguintes efeitos indesejáveis:

- estenose gastrointestinal (estreitamento de uma parte do tubo digestivo).
- obstruções gastrointestinais (bloqueios do tubo digestivo).
- deterioração do estado geral de saúde.
- aborto espontâneo.
- azoospermia (falta de produção de sémen).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cimzia

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e na seringa após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

As seringas pré-cheias podem ser conservadas à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único máximo de 10 dias com proteção contra a luz. No final deste período, as seringas pré-cheias **têm que ser usadas ou eliminadas**.

Não utilize este medicamento se a solução estiver descolorada, turva ou conseguir ver partículas no interior da solução.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cimzia

- A substância ativa é certolizumab pegol. Cada seringa pré-cheia contém 200 mg de certolizumab pegol em 1 ml.
- Os outros componentes são acetato de sódio, cloreto de sódio e água para injetáveis (ver “Cimzia contém acetato de sódio e cloreto de sódio” na secção 2).

Qual o aspeto de Cimzia e conteúdo da embalagem

Cimzia é fornecido como uma solução injetável numa seringa pré-cheia pronta a ser utilizada. A solução é clara a opalescente, de incolor a cor amarela.

Uma embalagem de Cimzia contém:

- duas seringas pré-cheias de solução com proteção da agulha e
- duas gazes com álcool (para limpar as áreas escolhidas para a injeção).

Embalagem de 2 seringas pré-cheias e 2 gazes com álcool.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60B-1070 Bruxelas

Bélgica

Fabricante

UCB Pharma S.A.

Chemin du Foriest

B-1420 Braine l'Alleud

Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da Autorização da Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 25144221 (Suomija)

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

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

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

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

Eesti
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 25144221 (Soome)

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 25144221

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

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

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

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

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

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

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

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

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

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

INSTRUÇÕES PARA USO DE CIMZIA INJETÁVEL ATRAVÉS DE SERINGA PRÉ-CHEIA COM PROTEÇÃO DA AGULHA

As instruções seguintes explicam como administrar uma injeção de Cimzia. Por favor, leia as instruções com atenção e siga-as passo a passo.

Esta solução injetável não deve ser misturada na mesma seringa com qualquer outro medicamento.

Um diagrama da seringa pré-cheia com proteção da agulha é apresentado em seguida:

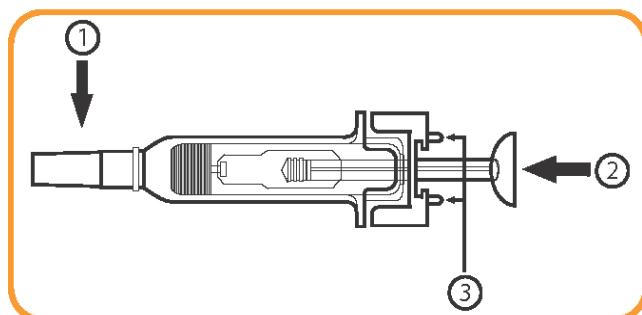


Figura 1

- 1: Tampa da agulha
- 2: Cabeça do êmbolo
- 3: Grampos de ativação da proteção da agulha

Para cada injeção precisará de:

- 1 seringa pré-cheia com proteção da agulha
- 1 gaze com álcool

1. Preparação

- Retire a embalagem de Cimzia do frigorífico.
 - Se o(s) selo(s) estiverem ausentes ou quebrados - não utilize e contacte o seu farmacêutico.
- Remova os seguintes itens da embalagem de Cimzia e coloque-os numa superfície lisa e limpa:
 - Uma ou duas seringa(s) pré-cheia(s), dependendo da dose que lhe foi prescrita
 - Uma ou duas gaze(s) com álcool
- Verifique o prazo de validade na embalagem e na bandeja. Não utilize Cimzia após o prazo de validade referido a seguir a EXP na embalagem e na bandeja. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Espere que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente. Isso ajudará a reduzir o desconforto ao injetar.
 - Não tente aquecer a seringa – deixe aquecer por si
- Remova a seringa pré-cheia da bandeja, segurando o corpo da seringa como indicado na Figura 2. **Não toque nos grampos de ativação da proteção da agulha (número 3 da**

Figura 1) durante a remoção (como indicado na Figura 3), de modo evitar cobrir prematuramente a agulha com a proteção da agulha.

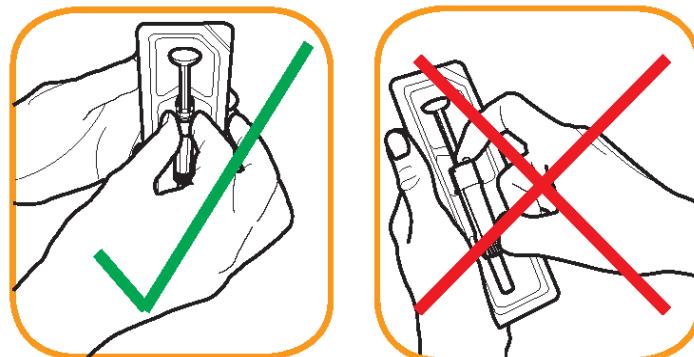


Figura 2

Figura 3

- Não utilize a seringa, se esta tiver caído sem estar na sua embalagem.
- Não retire a tampa até que esteja pronto para injetar.
- Lave as mãos cuidadosamente

2. Escolher e preparar o local da injeção

- Escolha um local na sua coxa ou barriga.
- Cada nova injeção deve ser dada num local diferente do da última injeção.
 - Não injete numa área da pele vermelha, magoada ou dura.
 - Limpe o local da injeção com uma gaze com álcool, através de movimentos circulares de dentro para fora.
 - Não volte a tocar na área antes de injetar.
 - Não injete até que a pele esteja seca.

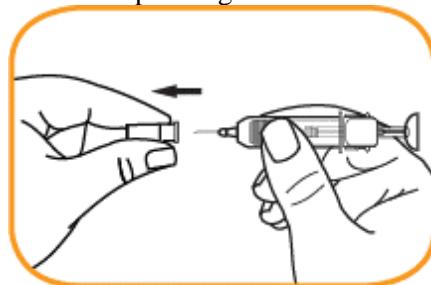
3. Injeção

- Não agite a seringa.



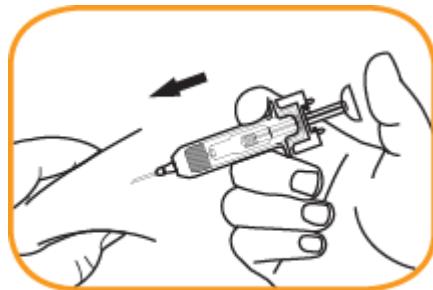
Verifique o medicamento no corpo da seringa.

- Não utilize se a solução se apresentar incolor, turva ou se são visíveis partículas no seu interior.
- Pode ver bolhas de ar. Isto é normal. Injetar a solução com bolhas de ar por via subcutânea é inofensivo.
- Remova a tampa da agulha da agulha, puxando em linha reta. Tenha o cuidado de não tocar na agulha nem deixar que a agulha toque em alguma superfície. **NÃO toque nos grampos de ativação da proteção da agulha (número 3 da Figura 1) durante a remoção, de modo a evitar cobrir prematuramente a agulha com a proteção da agulha.** Injete dentro dos 5 minutos após ter removido a tampa da agulha.

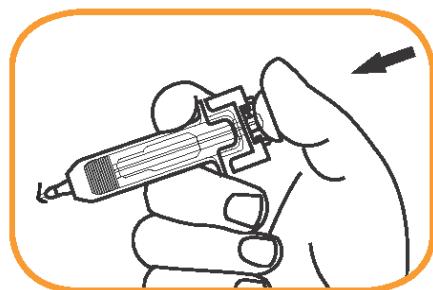


- Agarre gentilmente a área limpa da pele com uma mão e segure firmemente.
- Com a outra mão, segure a seringa num ângulo de 45° em relação à pele.

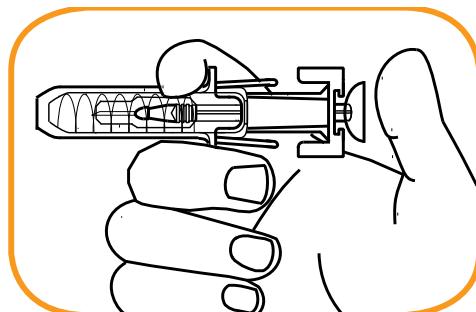
- Com um movimento rápido e curto, empurre a seringa através da pele.



- Liberte a pele segura com a primeira mão.
- Empurre a cabeça do êmbolo até o fim, até que a **dose inteira** tenha sido administrada e a cabeça do êmbolo esteja entre os grampos de ativação da proteção da agulha. Pode demorar até 10 segundos a esvaziar a seringa.



- Quando a seringa estiver vazia, remova cuidadosamente a agulha da pele no mesmo ângulo pelo qual foi inserida.
- Tire o polegar da cabeça do êmbolo. A seringa vazia e a agulha vão automaticamente **voltar ao tambor**, ficando aí bloqueadas.
- O dispositivo de segurança da agulha não será ativado se a dose inteira não for administrada.



- Utilize um pouco de gaze, aplique pressão sobre o local de injeção durante alguns segundos.
 - Não esfregue o local da injeção.
 - Pode tapar o local da injeção com um pequeno adesivo, caso seja necessário.

4. Deitar fora os materiais

- Não reutilize a seringa.
- Qualquer medicamento(s) não utilizado(s) ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.
- Se necessitar de uma segunda injeção conforme prescrita pelo seu médico, repita o processo de injeção começando no Passo 2.

Folheto Informativo: Informação para o doente

Cimzia 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia

certolizumab pegol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Cimzia e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Cimzia
3. Como utilizar Cimzia
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Cimzia
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

O seu médico vai entregar-lhe um Cartão de Lembrete do Doente que contém informação de segurança importante que deve ser tida em consideração antes de utilizar Cimzia e durante o tratamento com Cimzia. Mantenha consigo o Cartão de Lembrete do Doente.

1. O que é Cimzia e para que é utilizado

Cimzia contém a substância ativa certolizumab pegol, um fragmento de anticorpo humano. Anticorpos são proteínas que reconhecem especificamente e se ligam a outras proteínas. Cimzia liga-se a uma proteína específica chamada fator de necrose tumoral α (TNF α). Desta forma, o TNF α é bloqueado por Cimzia, o que diminui a inflamação nas doenças como a artrite reumatoide, espondiloartrite axial, artrite psoriática e psoríase. Os medicamentos que se ligam ao TNF α são também chamados bloqueadores do TNF α .

Cimzia é utilizado em adultos no tratamento das seguintes doenças inflamatórias:

- **artrite reumatoide,**
- **espondiloartrite axial** (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante),
- **artrite psoriática**
- **psoríase em placas.**

Artrite reumatoide

Cimzia é utilizado para tratar a artrite reumatoide. A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações. Se tem artrite reumatoide ativa, moderada a grave, poderão ser-lhe dados primeiramente outros medicamentos, normalmente metotrexato. Se não responder de forma satisfatória a estes medicamentos, ser-lhe-á indicado Cimzia em combinação com metotrexato para tratar a sua artrite reumatoide. Se o seu médico decidir que o metotrexato é inadequado, Cimzia pode ser administrado sozinho.

Cimzia em combinação com o metotrexato pode também ser usado para tratar a artrite reumatoide grave, ativa e progressiva, sem a utilização prévia de metotrexato ou outros medicamentos.

Cimzia, quando utilizado em combinação com o metotrexato, é utilizado para:

- reduzir os sinais e sintomas da sua doença,
- atrasar as lesões nas cartilagens e nos ossos das articulações causados pela doença,
- melhorar as suas funções físicas e desempenho nas tarefas diárias.

Espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

Cimzia é utilizado para tratar a espondilite anquilosante ativa grave e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante (por vezes referida como espondiloartrite axial não radiográfica). Estas doenças são doenças inflamatórias da coluna. Se tem espondilite anquilosante ou espondiloartrite axial não radiográfica ser-lhe-ão dados primeiro outros medicamentos. Se não responder de forma satisfatória a estes medicamentos, receberá Cimzia para:

- reduzir os sinais e sintomas da sua doença,
- melhorar as suas funções físicas e desempenho nas tarefas diárias.

Artrite psoriática

Cimzia é utilizado para tratar a artrite psoriática ativa. A artrite psoriática é uma doença inflamatória das articulações, normalmente acompanhada de psoríase. Se tem artrite psoriática ativa ser-lhe-ão dados primeiro outros medicamentos, normalmente metotrexato. Se não responder de forma satisfatória a estes medicamentos, receberá Cimzia em combinação com metotrexato para:

- reduzir os sinais e sintomas da sua doença,
- melhorar as suas funções físicas e desempenho nas tarefas diárias.

Se o seu médico decidir que o metotrexato é inadequado, Cimzia pode ser administrado sozinho.

Psoríase em placas

Cimzia é utilizado para tratar a psoríase em placas moderada a grave. A psoríase em placas é uma doença inflamatória da pele e pode também afetar o seu couro cabeludo e unhas.

Cimzia é usado para reduzir a inflamação da pele e outros sinais e sintomas da sua doença.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Cimzia

NÃO utilize Cimzia

- Se tem **ALERGIA** (hipersensibilidade) ao certolizumab pegol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tem uma infecção grave, incluindo **TUBERCULOSE** (TB).
- Se tem **INSUFICIÊNCIA CARDÍACA** moderada a grave. Informe o seu médico se teve ou tem um problema cardíaco grave.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar com Cimzia se algum dos casos se aplica a si:

Reações alérgicas

- Se já teve **REAÇÕES ALÉRGICAS** tais como aperto no peito, pieira, tonturas, inchaço ou erupção na pele, pare de tomar Cimzia e contacte o seu médico **IMEDIATAMENTE**. Algumas destas reações podem ocorrer após a primeira administração de Cimzia.
- Se alguma vez teve uma reação alérgica ao látex.

Infeções

- Se já teve **INFEÇÕES RECORRENTES (REPETIDAS)** ou **OPORTUNISTAS** ou outras situações que aumentem o risco de infecção (como tratamento com imunossupressores que são medicamentos que podem reduzir a sua capacidade para combater infecções).
- Se tem uma infecção ou se desenvolveu sintomas tais como febre, feridas, cansaço ou problemas dentários. Pode ter mais facilidade em contrair uma infecção enquanto está a ser tratado(a) com Cimzia, incluindo infecções graves ou, em casos raros, infecções com risco de vida associado.
- Foram descritos casos de **TUBERCULOSE** (TB) em doentes tratados com Cimzia. O seu médico vai examiná-lo(a) relativamente a sinais e sintomas da tuberculose antes de iniciar o

tratamento com Cimzia. Este exame inclui a história clínica, um raio-X ao peito e um teste de tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no seu Cartão de Lembrete do Doente. Se for diagnosticada tuberculose latente (inativa) pode ser necessário um tratamento antituberculose antes de iniciar Cimzia. Em ocasiões raras pode desenvolver-se tuberculose durante a terapêutica, mesmo que o doente tenha recebido tratamento preventivo para a tuberculose. É muito importante que informe o seu médico se já teve tuberculose ou se já esteve em contacto com alguém com tuberculose. Se aparecerem sintomas da tuberculose (tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou outra infecção durante ou após o tratamento com Cimzia deve informar o seu médico imediatamente.

- Se estiver em risco, for portador ou tiver infecção ativa pelo **VÍRUS DA HEPATITE B** (VHB), Cimzia pode aumentar o risco de reativação em pessoas portadoras deste vírus. Se tal acontecer, deve interromper a utilização de Cimzia. O seu médico deve realizar testes de deteção do VHB antes de iniciar o tratamento com Cimzia.

Insuficiência cardíaca

- Se tem **INSUFICIÊNCIA CARDÍACA** ligeira e está a ser tratado com Cimzia, o estado da sua doença cardíaca deve ser monitorizado com atenção pelo seu médico. É importante que informe o seu médico se teve ou tem um problema cardíaco grave. Se desenvolver novos sintomas de insuficiência cardíaca ou houver um agravamento dos sintomas já existentes (por exemplo, falta de ar ou inchaço dos pés), deve contactar o seu médico imediatamente. O seu médico pode decidir parar o tratamento com Cimzia.

Cancro

- É pouco frequente mas já foram descritos casos de **CANCRO** em doentes tratados com Cimzia ou outros bloqueadores do TNF. As pessoas com artrite reumatoide mais grave que já têm a doença há bastante tempo podem ter um risco maior de desenvolver um tipo de cancro que afeta o sistema linfático chamado linfoma. Se está a usar Cimzia, o seu risco de vir a ter um linfoma ou outros cancros pode também aumentar. Para além disso, foram observados casos pouco frequentes de cancro da pele não-melanoma em doentes a utilizar Cimzia. Se aparecerem novas lesões na pele durante ou após o tratamento com Cimzia, ou se as lesões já existentes mudarem de aparência, informe o seu médico.
- Têm existido casos de cancro, incluindo tipos de cancro menos comuns, em crianças e adolescentes tratados com agentes bloqueadores do TNF, os quais por vezes resultam em morte (ver mais em baixo em “Crianças e adolescentes”).

Outras doenças

- Doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), ou que são grandes fumadores, podem ter um risco aumentado de cancro se estiverem a fazer tratamento com Cimzia. Se tem DPOC ou é um grande fumador, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com bloqueador TNF é apropriado para si.
- Se tem uma doença do sistema nervoso, tal como esclerose múltipla, o seu médico vai decidir se deve utilizar Cimzia.
- Em alguns doentes, o corpo pode não conseguir produzir a quantidade suficiente de células sanguíneas que ajudam o corpo a combater as infecções ou que ajudam a parar hemorragias. Se tiver febre que não desaparece, nódoas negras ou sangrar com facilidade ou parecer muito pálido, contacte o seu médico imediatamente. O seu médico pode decidir parar o tratamento com Cimzia.
- É pouco frequente mas podem ocorrer sintomas de uma doença chamada lúpus (por exemplo, erupção da pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço). Se sentiu algum destes sintomas, contacte o seu médico. O seu médico pode decidir parar o tratamento com Cimzia.

Vacinações

- Fale com o seu médico se recebeu ou está prestes a receber uma vacina. Não lhe devem ser administradas certas vacinas (vivas) enquanto estiver em tratamento com Cimzia.
- Algumas vacinações podem causar infecções. Se recebeu Cimzia enquanto esteve grávida, o seu bebé pode estar sujeito a um risco mais elevado de contrair este tipo de infecções até

aproximadamente cinco meses após a última dose lhe ter sido administrada durante a gravidez. É importante que informe o pediatra do seu bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Cimzia, de modo que possam decidir quando é que o seu bebé deve receber alguma vacina.

Operações ou procedimentos dentários

- Fale com o seu médico se vai fazer alguma operação ou procedimento dentário. Diga ao seu cirurgião ou dentista que está a fazer tratamento com Cimzia mostrando o Cartão de Lembrete do Doente.

Crianças e adolescentes

Cimzia não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Cimzia

NÃO deve utilizar Cimzia se está a tomar os seguintes medicamentos utilizados no tratamento da artrite reumatoide:

- anacinra
- abatacept

Se tiver dúvidas, por favor consulte o seu médico.

Cimzia pode ser utilizado em conjunto com:

- metotrexato,
- corticosteroides, ou
- medicamentos para a dor, incluindo anti-inflamatórios não esteroides (também chamados AINE)

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Cimzia apenas deverá ser usado durante a gravidez se tal for claramente necessário. Se é uma mulher com potencial para engravidar, aconselhe-se com o seu médico sobre o uso de métodos contraceptivos adequados enquanto utilizar Cimzia. Para mulheres que estejam a planejar engravidar, a contraceção poderá ser considerada durante 5 meses após a última dose de Cimzia.

Se recebeu Cimzia enquanto esteve grávida, o seu bebé pode estar sujeito a um risco mais elevado de contrair uma infecção. É importante que informe o pediatra do seu bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Cimzia antes do seu bebé receber alguma vacina (para mais informação ver a secção sobre vacinações).

Cimzia pode ser utilizado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Cimzia pode ter uma pequena influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer tonturas (incluindo sensação da divisão a rodar, visão turva e cansaço) após utilizar Cimzia.

Cimzia contém acetato de sódio e cloreto de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por 400 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Cimzia

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Artrite reumatoide

- A **dose inicial** para adultos com artrite reumatoide é 400 mg administrados nas **semanas 0, 2 e 4**.
- Esta dose é seguida de uma **dose de manutenção** de 200 mg a cada duas semanas. Se respondeu ao medicamento, o seu médico pode prescrever uma **dose de manutenção alternativa** de 400 mg a cada 4 semanas.
- A toma de metotrexato mantém-se durante o tratamento com Cimzia. Se o seu médico determinar que o metotrexato é inapropriado, Cimzia pode ser administrado sozinho.

Espondiloartrite axial

- A **dose inicial** para adultos com espondiloartrite axial é 400 mg administrados nas **semanas 0, 2 e 4**.
- Esta dose é seguida de uma **dose de manutenção** de 200 mg a cada duas semanas (a partir da semana 6) ou 400 mg a cada 4 semanas (a partir da semana 8), conforme instruções do seu médico. Se recebeu Cimzia durante pelo menos 1 ano e respondeu ao medicamento, o seu médico pode prescrever uma dose reduzida de manutenção de 200 mg a cada 4 semanas.

Artrite psoriática

- A **dose inicial** para adultos com artrite psoriática é 400 mg administrados nas **semanas 0, 2 e 4**.
- Esta dose é seguida de uma **dose de manutenção** de 200 mg a cada duas semanas. Se respondeu ao medicamento, o seu médico pode prescrever uma **dose de manutenção alternativa** de 400 mg a cada 4 semanas.
- A toma de metotrexato mantém-se durante o tratamento com Cimzia. Se o seu médico determinar que o metotrexato é inapropriado, Cimzia pode ser administrado sozinho.

Psoríase em placas

- A dose inicial para adultos com psoríase em placas é de 400 mg a cada 2 semanas administrada nas semanas 0, 2 e 4.
- Esta dose é seguida de uma dose de manutenção de 200 mg a cada 2 semanas ou de 400 mg a cada 2 semanas, conforme indicado pelo seu médico.

Como Cimzia é administrado

Cimzia é geralmente administrado por um médico especialista ou um profissional de saúde. Vai ser-lhe administrado Cimzia numa injeção (dose de 200 mg) ou duas injeções (dose de 400 mg) por baixo da pele (via subcutânea, abreviatura: SC). É geralmente administrado na coxa ou na barriga. No entanto, não injete numa área onde a pele esteja vermelha, com hematoma, ou endurecida.

Instruções para autoinjetar Cimzia

Após um treino adequado, o seu médico pode também permitir que injete Cimzia em si próprio. Por favor, leia as instruções sobre como injetar Cimzia no final deste folheto informativo.

Se o seu médico lhe permitiu que se autoinjete, deve consultar o seu médico antes de continuar a autoinjetar-se:

- após 12 semanas, se tiver artrite reumatoide, espondiloartrite axial ou artrite psoriática, ou
- após 16 semanas se tiver psoríase em placas.

Isto é para que o médico possa determinar se Cimzia está a resultar para si ou se é necessário considerar outro tratamento.

Se utilizar mais Cimzia do que deveria

Se o seu médico permitiu que se autoinjete e se accidentalmente injetar Cimzia mais frequentemente do que deveria, deve informar o seu médico. Tenha sempre o seu Cartão de Lembrete do Doente e a embalagem exterior de Cimzia consigo, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Cimzia

Se o seu médico permitiu que se autoinjete e se se esqueceu de se injetar, deve injetar a próxima dose de Cimzia assim que se lembrar. Em seguida, fale com o seu médico e injete as seguintes doses conforme indicado.

Se parar de utilizar Cimzia

Não pare de utilizar Cimzia sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico **IMEDIATAMENTE** se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

- erupção na pele grave, erupção na pele com placas avermelhadas que causam comichão ou outros sinais de reação alérgica (urticária)
- inchaço da cara, mãos, pés (angiedema)
- dificuldade em respirar, engolir (múltiplas causas para estes sintomas)
- falta de ar com o esforço ou quando deitado ou inchaço dos pés (insuficiência cardíaca)
- sintomas de doenças do sangue como febre persistente, nódos negras, hemorragias, palidez (pancitopenia, anemia, baixa contagem de plaquetas, baixa contagem de glóbulos brancos)
- erupções na pele graves. Estas podem aparecer como máculas ou manchas circulares avermelhadas, frequentemente com bolhas centrais no tronco, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos e, podem ser precedidas por febre e sintomas de síndrome gripal (síndrome de Stevens-Johnson)

Informe o seu médico **O MAIS CEDO POSSÍVEL** se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

- sinais de infecção tais como febre, mal-estar geral, feridas, problemas dentários, ardor ao urinar
- sensação de estar fraco ou cansado
- tosse
- zumbidos
- entorpecimento
- visão dupla
- fraqueza nos braços ou nas pernas
- inchaço ou ferida aberta que não cicatriza

Os sintomas acima descritos podem ter origem nos efeitos indesejáveis presentes na lista seguinte, que foram observados com Cimzia:

Frequentes (podem afetar até 1 doente em 10):

- infecções bacterianas em qualquer sítio (acumulação de pus)
- infecções virais (incluindo herpes labial, herpes zóster e gripe)
- febre
- pressão arterial elevada
- erupção na pele ou comichão
- dor de cabeça (incluindo enxaqueca)
- alterações sensoriais tais como entorpecimento, zumbidos e sensação de ardor

- sentir-se doente ou com mal-estar geral
- dor
- doenças do sangue
- doenças do fígado
- reações no local da injeção
- náuseas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 doente em 100):

- situações alérgicas incluindo rinite alérgica e reações alérgicas ao medicamento (incluindo choque anafilático)
- anticorpos dirigidos aos tecidos normais
- cancros do sangue e sistema linfático como linfoma e leucemia
- cancros de órgãos sólidos
- cancros da pele, lesões da pele pré-cancerosas
- tumores benignos (não-cancerosos) e quistos (incluindo os da pele)
- problemas cardíacos incluindo fraqueza do músculo do coração, insuficiência cardíaca, ataque de coração, desconforto ou opressão no peito, ritmo cardíaco anormal incluindo batimentos cardíacos irregulares
- edema (inchaço da cara ou pernas)
- sintomas de lúpus (doença autoimune do tecido conjuntivo), nomeadamente, dor nas articulações, erupções na pele, fotossensibilidade e febre
- inflamação dos vasos sanguíneos
- sepsia (infeção grave que pode resultar na falência dos órgãos, choque ou morte)
- tuberculose
- infecções fúngicas (ocorrem quando a capacidade de defesa contra a infecção é menor)
- doenças respiratórias e inflamatórias (incluindo asma, falta de ar, tosse, sinusite, pleurisia ou dificuldade em respirar)
- doenças do estômago incluindo acumulação de líquido abdominal, úlceras (incluindo úlceras orais), perfuração, distensão, azia inflamatória, indisposição, boca seca
- problemas da bélis
- problemas musculares incluindo aumento das enzimas musculares
- alterações dos níveis de diversos sais no sangue
- alterações dos níveis de colesterol e de gorduras no sangue
- coágulos sanguíneos nas veias ou pulmões
- hemorragias ou nódoras negras
- alteração do número das células sanguíneas, incluindo diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), redução ou aumento do número de plaquetas
- inchaço dos nódulos linfáticos
- sintomas gripais, arrepios, alterações da percepção da temperatura, suores noturnos, afrontamentos
- ansiedade e alterações de humor tais como depressão, alterações do apetite, alteração do peso
- zumbido nos ouvidos
- vertigem (tonturas)
- sensação de desmaio, incluindo perda de consciência
- alterações nervosas nas extremidades incluindo sintomas de entorpecimento, zumbido, sensação de ardor, tonturas, tremor
- doenças da pele tais como aparecimento ou agravamento de psoríase, inflamação da pele (tal como eczema), doenças das glândulas sudoríparas, úlceras, fotossensibilidade, acne, perda de cabelo, descoloração, separação das unhas, pele seca e lesões
- dificuldade em cicatrizar feridas
- problemas renais e urinários incluindo alterações da função renal, sangue na urina e perturbações urinárias
- alterações do ciclo menstrual (período mensal) incluindo ausência de hemorragia ou hemorragia abundante ou irregular
- alterações da mama

- inflamação dos olhos e pálpebras, alterações da visão, problemas das lágrimas
- aumento de alguns parâmetros sanguíneos (aumento da fosfatase alcalina sanguínea)
- prolongamento dos tempos dos testes de coagulação

Raros (podem afetar até 1 doente em 1.000):

- cancro gastrointestinal, melanoma
- inflamação do pulmão (doença pulmonar intersticial,pneumonite)
- acidente vascular cerebral, obstrução dos vasos sanguíneos (arteriosclerose), circulação sanguínea debilitada que provoca dormência e palidez nos pés e mãos (fenómeno de Raynaud), descoloração da pele, manchas de cor púrpura, as veias de pequeno calibre próximas da superfície da pele podem tornar-se visíveis
- inflamação do pericárdio
- arritmia cardíaca
- aumento do tamanho do baço
- aumento da massa dos glóbulos vermelhos
- distúrbios morfológicos dos glóbulos brancos
- formação de cálculos (pedras) na vesícula biliar
- problemas renais (incluindo nefrite)
- doenças imunes tais como sarcoidose (erupção da pele, dor nas articulações, febre), doença do soro, inflamação do tecido gordo, edema angioneurótico (inchaço dos lábios, face, garganta)
- doenças da tiroide (bócio, cansaço, perda de peso)
- aumento dos níveis de ferro no organismo
- aumento dos níveis sanguíneos de ácido úrico
- tentativas de suicídio, problemas mentais, delírios
- inflamação dos nervos auditivo, visuais ou da face, alterações da coordenação motora ou desequilíbrio
- aumento do movimento gastrointestinal
- fístula (que se estende de um órgão para outro) (qualquer local)
- doenças orais incluindo dor ao engolir
- alterações da pele, bolhas, alteração da textura do cabelo
- disfunção sexual
- convulsão
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção na pele acompanhada de fraqueza muscular)
- síndrome de Stevens-Johnson (uma condição grave da pele em que os sintomas iniciais incluem mal-estar, febre, dor de cabeça e erupção na pele)
- erupção na pele inflamatória (eritema multiforme)
- Reações liquenóides (erupção cutânea de cor vermelha-arroxeadas com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas)

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- esclerose múltipla*
- síndrome de Guillain-Barré*
- carcinoma de células Merkel (um tipo de cancro da pele)*
- sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infecção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura.

* Estes acontecimentos foram relacionados com esta classe de medicamentos mas a sua incidência com Cimzia é desconhecida.

Outros efeitos indesejáveis

Quando Cimzia foi utilizado para tratar outras doenças, ocorreram com pouca frequência os seguintes efeitos indesejáveis:

- estenose gastrointestinal (estreitamento de uma parte do tubo digestivo).
- obstruções gastrointestinais (bloqueios do tubo digestivo).

- deterioração do estado geral de saúde.
- aborto espontâneo.
- azoospermia (falta de produção de sémen).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cimzia

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e na caneta após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

As canetas pré-cheias podem ser conservadas à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único máximo de 10 dias com proteção contra a luz. No final deste período, as canetas pré-cheias **têm que ser usadas ou eliminadas**.

Não utilize este medicamento se a solução estiver descolorada, turva ou conseguir ver partículas no interior da solução.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cimzia

- A substância ativa é certolizumab pegol. Cada caneta pré-cheia contém 200 mg de certolizumab pegol em 1 ml.
- Os outros componentes são acetato de sódio, cloreto de sódio e água para injetáveis (ver “Cimzia contém acetato de sódio e cloreto de sódio” na secção 2).

Qual o aspeto de Cimzia e conteúdo da embalagem

Cimzia é fornecido como uma solução injetável numa caneta pré-cheia (AutoClicks) pronta a ser utilizada. A solução é clara a opalescente, de incolor a cor amarela.

Uma embalagem de Cimzia contém:

- duas canetas pré-cheias AutoClicks de solução e
- duas gazes com álcool (para limpar as áreas escolhidas para a injeção).

Estão disponíveis embalagens de 2 canetas pré-cheias e 2 gazes com álcool, uma embalagem múltipla contendo 6 canetas pré-cheias (3 embalagens de 2) e 6 gazes com álcool (3 embalagens de 2) e uma embalagem múltipla contendo 10 canetas pré-cheias (5 embalagens de 2) e 10 gazes com álcool (5 embalagens de 2).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelas
Bélgica

Fabricante

UCB Pharma S.A.

Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da Autorização da Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 25144221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.

Tηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 25144221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH

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

Polksa

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Kύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 25144221

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

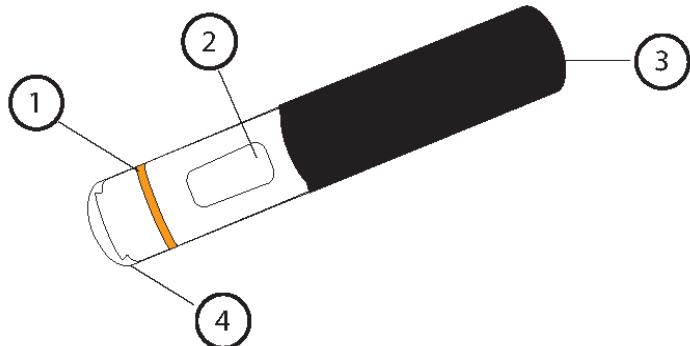
Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUÇÕES PARA USO DE CIMZIA POR INJEÇÃO EM CANETA PRÉ-CHEIA

Depois de um treino adequado, pode administrar a injeção a si próprio ou esta pode ser administrada por outra pessoa, por exemplo, um familiar ou amigo. As instruções seguintes explicam como utilizar a caneta pré-cheia (AutoClicks) para administrar Cimzia. Por favor, leia as instruções com atenção e siga-as passo a passo. Vai ser instruído pelo seu médico ou prestador de cuidados de saúde sobre a técnica para se injetar. Não tente injetar-se até ter a certeza que entendeu como preparar e dar a injeção.

Em baixo encontra-se um diagrama da caneta pré-cheia AutoClicks.



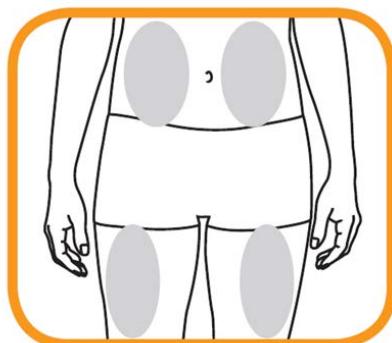
- 1: Banda laranja
- 2: Visor
- 3: Cabo preto
- 4: Tampa transparente

1. Preparação

- Remova a embalagem de Cimzia do frigorífico.
 - Se o(s) selo(s) estiverem ausentes ou quebrados - não utilize e contacte o seu farmacêutico.
- Remova os seguintes itens da embalagem de Cimzia e coloque-os numa superfície lisa e limpa:
 - Uma ou duas canetas pré-cheias AutoClicks, dependendo da dose que lhe foi prescrita
 - Uma ou duas gazes com álcool
- Verifique o prazo de validade na caneta e na embalagem. Não utilize Cimzia após o prazo de validade referido a seguir a EXP na embalagem e na caneta. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Permita que a caneta pré-cheia (AutoClicks) atinja a temperatura ambiente. Tal deve demorar cerca de 30 a 45 minutos. Isso ajudará a reduzir o desconforto ao injetar.
 - Não tente aquecer a medicação – deixe aquecer por si
- Não retire a tampa até que esteja pronto para injetar.
- Lave as mãos cuidadosamente

2. Escolher e preparar o local da injeção

- Escolha um local na sua coxa ou barriga.



- Cada nova injeção deve ser dada num local diferente do da última injeção.
 - Não injete numa área da pele vermelha, magoada ou dura.
 - Limpe o local da injeção com uma gaze com álcool, através de movimentos circulares de dentro para fora.
 - Não volte a tocar na área antes de injetar.

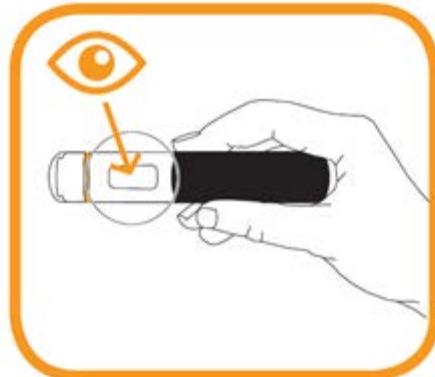
3. Injeção

- A caneta pré-cheia AutoClicks é desenhada para funcionar de forma precisa e segura. No entanto, se algum dos passos seguintes correrem mal e/ou se sente-se inseguro com o processo de injeção, contacte o seu médico ou farmacêutico.
- Não agite a caneta pré-cheia.



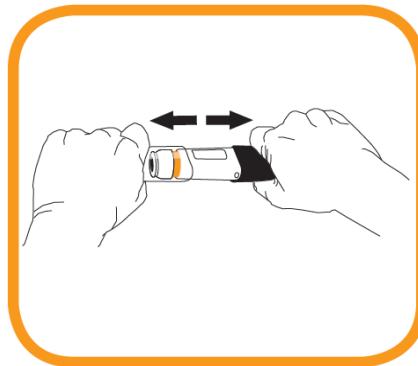
Verifique o medicamento no visor.

- Não utilize a caneta pré-cheia se a solução se apresentar incolor, turva ou se são visíveis partículas no seu interior.
- Pode ver bolhas de ar. Isto é normal. Injetar a solução com bolhas de ar por via subcutânea é inofensivo.



- Segure a caneta pré-cheia firmemente com uma mão em redor do cabo preto.

- Agarre a tampa transparente com a outra mão e puxe-a em linha reta. Não rode a tampa enquanto a retira, isto pode encravar o mecanismo interno.



- Injete durante 5 minutos após a remoção da tampa. **Não volte a colocar a tampa.**
- Apesar de não ser visível, a extremidade da agulha encontra-se neste momento desprotegida. Não tente tocar na agulha uma vez que poderá ativar a caneta pré-cheia. Segure a caneta pré-cheia diretamente contra a pele (num ângulo de 90°) que tenha sido previamente limpa (o ‘local de injeção’).

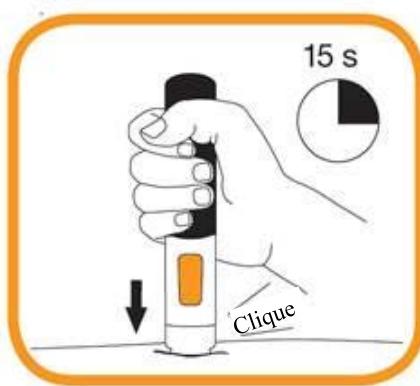


- Pressiona com firmeza a caneta pré-cheia contra a pele. A injeção inicia-se quando se ouve um primeiro “clique” e a banda laranja no final da caneta pré-cheia desaparece.



- Continue a pressionar a caneta pré-cheia no local firmemente contra a pele até ser ouvido um segundo “clique” e o visor mudar para a cor laranja. Isto pode levar até 15 segundos. Neste momento, a injeção encontra-se completa. Se o visor mudar para laranja e ouvir um segundo clique, isto significa que a injeção se encontra completa. Se se sente inseguro com o processo de

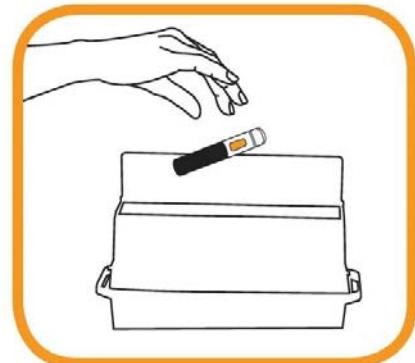
injeção, contacte o seu médico ou farmacêutico. Não tente repetir o processo de injeção sem falar com o seu médico ou farmacêutico.



- A agulha move-se automaticamente para o interior da caneta vazia. Não tente tocar na agulha.
- Pode agora remover a caneta utilizada, retirando cuidadosamente a caneta da pele no mesmo ângulo pelo qual foi inserida.
- Utilize um pouco de gaze, aplique pressão sobre o local de injeção durante alguns segundos:
 - Não esfregue o local da injeção.
 - Pode tapar o local da injeção com um pequeno adesivo, caso seja necessário.

4. Após utilização

- Não pode reutilizar a caneta. Não é necessário colocar a tampa de novo na caneta.
- Após a injeção, deite fora imediatamente a(s) caneta(s) usada num recipiente especial indicado pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.



- Mantenha o recipiente fora da vista e do alcance das crianças.
- Se necessitar de uma segunda injeção conforme prescrita pelo seu médico, repita o processo de injeção começando no Passo 2.

Folheto Informativo: Informação para o doente

Cimzia 200 mg solução injetável em cartucho dispensador de dose certolizumab pegol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Cimzia e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Cimzia
3. Como utilizar Cimzia
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Cimzia
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

O seu médico vai entregar-lhe um Cartão de Lembrete do Doente que contém informação de segurança importante que deve ser tida em consideração antes de utilizar Cimzia e durante o tratamento com Cimzia. Mantenha consigo o Cartão de Lembrete do Doente.

1. O que é Cimzia e para que é utilizado

Cimzia contém a substância ativa certolizumab pegol, um fragmento de anticorpo humano. Anticorpos são proteínas que reconhecem especificamente e se ligam a outras proteínas. Cimzia liga-se a uma proteína específica chamada fator de necrose tumoral α (TNF α). Desta forma, o TNF α é bloqueado por Cimzia, o que diminui a inflamação nas doenças como a artrite reumatoide, espondiloartrite axial, artrite psoriática e psoríase. Os medicamentos que se ligam ao TNF α são também chamados bloqueadores do TNF α .

Cimzia é utilizado em adultos no tratamento das seguintes doenças inflamatórias:

- **artrite reumatoide,**
- **espondiloartrite axial** (incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante),
- **artrite psoriática**
- **psoríase em placas.**

Artrite reumatoide

Cimzia é utilizado para tratar a artrite reumatoide. A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações. Se tem artrite reumatoide ativa, moderada a grave, poderão ser-lhe dados primeiro outros medicamentos, normalmente metotrexato. Se não responder de forma satisfatória a estes medicamentos, ser-lhe-á indicado Cimzia em combinação com metotrexato para tratar a sua artrite reumatoide. Se o seu médico decidir que o metotrexato é inadequado, Cimzia pode ser administrado sozinho.

Cimzia em combinação com o metotrexato pode também ser usado para tratar a artrite reumatoide grave, ativa e progressiva, sem a utilização prévia de metotrexato ou outros medicamentos.

Cimzia, quando utilizado em combinação com o metotrexato, é utilizado para:

- reduzir os sinais e sintomas da sua doença,
- atrasar as lesões nas cartilagens e nos ossos das articulações causados pela doença,
- melhorar as suas funções físicas e desempenho nas tarefas diárias.

Espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

Cimzia é utilizado para tratar a espondilite anquilosante ativa grave e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante (por vezes referida como espondiloartrite axial não radiográfica). Estas doenças são doenças inflamatórias da coluna. Se tem espondilite anquilosante ou espondiloartrite axial não radiográfica ser-lhe-ão dados primeiro outros medicamentos. Se não responder de forma satisfatória a estes medicamentos, receberá Cimzia para:

- reduzir os sinais e sintomas da sua doença,
- melhorar as suas funções físicas e desempenho nas tarefas diárias.

Artrite psoriática

Cimzia é utilizado para tratar a artrite psoriática ativa. A artrite psoriática é uma doença inflamatória das articulações, normalmente acompanhada de psoríase. Se tem artrite psoriática ativa ser-lhe-ão dados primeiro outros medicamentos, normalmente metotrexato. Se não responder de forma satisfatória a estes medicamentos, receberá Cimzia em combinação com metotrexato para:

- reduzir os sinais e sintomas da sua doença,
- melhorar as suas funções físicas e desempenho nas tarefas diárias.

Se o seu médico decidir que o metotrexato é inadequado, Cimzia pode ser administrado sozinho.

Psoríase em placas

Cimzia é utilizado para tratar a psoríase em placas moderada a grave. A psoríase em placas é uma doença inflamatória da pele e pode também afetar o seu couro cabeludo e unhas.

Cimzia é usado para reduzir a inflamação da pele e outros sinais e sintomas da sua doença.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Cimzia

NÃO utilize Cimzia:

- Se tem **ALERGIA** (hipersensibilidade) ao certolizumab pegol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tem uma infecção grave, incluindo **TUBERCULOSE** (TB).
- Se tem **INSUFICIÊNCIA CARDÍACA** moderada a grave. Informe o seu médico se teve ou tem um problema cardíaco grave.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Cimzia se algum dos casos se aplica a si:

Reações alérgicas

- Se já teve **REAÇÕES ALÉRGICAS** tais como aperto no peito, pieira, tonturas, inchaço ou erupção na pele, pare de tomar Cimzia e contacte o seu médico **IMEDIATAMENTE**. Algumas destas reações podem ocorrer após a primeira administração de Cimzia.
- Se alguma vez teve uma reação alérgica ao látex.

Infeções

- Se já teve **INFEÇÕES RECORRENTES (REPETIDAS)** ou **OPORTUNISTAS** ou outras situações que aumentem o risco de infecção (como tratamento com imunossupressores que são medicamentos que podem reduzir a sua capacidade para combater infecções).
- Se tem uma infecção ou se desenvolveu sintomas tais como febre, feridas, cansaço ou problemas dentários. Pode ter mais facilidade em contrair uma infecção enquanto está a ser tratado(a) com Cimzia, incluindo infecções graves ou, em casos raros, infecções com risco de vida associado.
- Foram descritos casos de **TUBERCULOSE** (TB) em doentes tratados com Cimzia. O seu médico vai examiná-lo(a) relativamente a sinais e sintomas da tuberculose antes de iniciar o

tratamento com Cimzia. Este exame inclui a história clínica, um raio-X ao peito e um teste de tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no seu Cartão de Lembrete do Doente. Se for diagnosticada tuberculose latente (inativa) pode ser necessário um tratamento antituberculose antes de iniciar Cimzia. Em ocasiões raras pode desenvolver-se tuberculose durante a terapêutica, mesmo que o doente tenha recebido tratamento preventivo para a tuberculose. É muito importante que informe o seu médico se já teve tuberculose ou se já esteve em contacto com alguém com tuberculose. Se aparecerem sintomas da tuberculose (tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou outra infecção durante ou após o tratamento com Cimzia deve informar o seu médico imediatamente.

- Se estiver em risco, for portador ou tiver infecção ativa pelo **VÍRUS DA HEPATITE B** (VHB), Cimzia pode aumentar o risco de reativação em pessoas portadoras deste vírus. Se tal acontecer, deve interromper a utilização de Cimzia. O seu médico deve realizar testes de deteção do VHB antes de iniciar o tratamento com Cimzia.

Insuficiência cardíaca

- Se tem **INSUFICIÊNCIA CARDÍACA** ligeira e está a ser tratado com Cimzia, o estado da sua doença cardíaca deve ser monitorizado com atenção pelo seu médico. É importante que informe o seu médico se teve ou tem um problema cardíaco grave. Se desenvolver novos sintomas de insuficiência cardíaca ou houver um agravamento dos sintomas já existentes (por exemplo, falta de ar ou inchaço dos pés), deve contactar o seu médico imediatamente. O seu médico pode decidir parar o tratamento com Cimzia.

Cancro

- É pouco frequente mas já foram descritos casos de **CANCRO** em doentes tratados com Cimzia ou outros bloqueadores do TNF. As pessoas com artrite reumatoide mais grave que já têm a doença há bastante tempo podem ter um risco maior de desenvolver um tipo de cancro que afeta o sistema linfático chamado linfoma. Se está a usar Cimzia, o seu risco de vir a ter um linfoma ou outros cancros pode também aumentar. Para além disso, foram observados casos pouco frequentes de cancro da pele não-melanoma em doentes a utilizar Cimzia. Se aparecerem novas lesões na pele durante ou após o tratamento com Cimzia, ou se as lesões já existentes mudarem de aparência, informe o seu médico.
- Têm existido casos de cancro, incluindo tipos de cancro menos comuns, em crianças e adolescentes tratados com agentes bloqueadores do TNF, os quais por vezes resultam em morte (ver mais em baixo em “Crianças e adolescentes”).

Outras doenças

- Doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), ou que são grandes fumadores, podem ter um risco aumentado de cancro se estiverem a fazer tratamento com Cimzia. Se tem DPOC ou é um grande fumador, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com bloqueador TNF é apropriado para si.
- Se tem uma doença do sistema nervoso, tal como esclerose múltipla, o seu médico vai decidir se deve utilizar Cimzia.
- Em alguns doentes, o corpo pode não conseguir produzir a quantidade suficiente de células sanguíneas que ajudam o corpo a combater as infecções ou que ajudam a parar hemorragias. Se tiver febre que não desaparece, nódoas negras ou sangrar com facilidade ou parecer muito pálido, contacte o seu médico imediatamente. O seu médico pode decidir parar o tratamento com Cimzia.
- É pouco frequente mas podem ocorrer sintomas de uma doença chamada lúpus (por exemplo, erupção da pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço). Se sentiu algum destes sintomas, contacte o seu médico. O seu médico pode decidir parar o tratamento com Cimzia.

Vacinações

- Fale com o seu médico se recebeu ou está prestes a receber uma vacina. Não lhe devem ser administradas certas vacinas (vivas) enquanto estiver em tratamento com Cimzia.
- Algumas vacinações podem causar infecções. Se recebeu Cimzia enquanto esteve grávida, o seu bebé pode estar sujeito a um risco mais elevado de contrair este tipo de infecções até

aproximadamente cinco meses após a última dose lhe ter sido administrada durante a gravidez. É importante que informe o pediatra do seu bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Cimzia, de modo que possam decidir quando é que o seu bebé deve receber alguma vacina.

Operações ou procedimentos dentários

- Fale com o seu médico se vai fazer alguma operação ou procedimento dentário. Diga ao seu cirurgião ou dentista que está a fazer tratamento com Cimzia mostrando o Cartão de Lembrete do Doente.

Crianças e adolescentes

Cimzia não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Cimzia

NÃO deve utilizar Cimzia se está a tomar os seguintes medicamentos utilizados no tratamento da artrite reumatoide:

- anacinra
- abatacept

Se tiver dúvidas, por favor consulte o seu médico.

Cimzia pode ser utilizado em conjunto com:

- metotrexato,
- corticosteroides, ou
- medicamentos para a dor, incluindo anti-inflamatórios não esteroides (também chamados AINE)

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Cimzia apenas deverá ser usado durante a gravidez se tal for claramente necessário. Se é uma mulher com potencial para engravidar, aconselhe-se com o seu médico sobre o uso de métodos contraceptivos adequados enquanto utilizar Cimzia. Para mulheres que estejam a planejar engravidar, a contraceção poderá ser considerada durante 5 meses após a última dose de Cimzia.

Se recebeu Cimzia enquanto esteve grávida, o seu bebé pode estar sujeito a um risco mais elevado de contrair uma infecção. É importante que informe o pediatra do seu bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Cimzia antes do seu bebé receber alguma vacina (para mais informação ver a secção sobre vacinações).

Cimzia pode ser utilizado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Cimzia pode ter uma pequena influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer tonturas (incluindo sensação da divisão a rodar, visão turva e cansaço) após utilizar Cimzia.

Cimzia contém acetato de sódio e cloreto de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por 400 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Cimzia

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Artrite reumatoide

- A **dose inicial** para adultos com artrite reumatoide é 400 mg administrados nas **semanas 0, 2 e 4**.
- Esta dose é seguida de uma **dose de manutenção** de 200 mg a cada duas semanas. Se respondeu ao medicamento, o seu médico pode prescrever uma **dose de manutenção alternativa** de 400 mg a cada 4 semanas.
- A toma de metotrexato mantém-se durante o tratamento com Cimzia. Se o seu médico determinar que o metotrexato é inapropriado, Cimzia pode ser administrado sozinho.

Espondiloartrite axial

- A **dose inicial** para adultos com espondiloartrite axial é 400 mg administrados nas **semanas 0, 2 e 4**.
- Esta dose é seguida de uma **dose de manutenção** de 200 mg a cada duas semanas (a partir da semana 6) ou 400 mg a cada 4 semanas (a partir da semana 8), conforme instruções do seu médico. Se recebeu Cimzia durante pelo menos 1 ano e respondeu ao medicamento, o seu médico pode prescrever uma dose reduzida de manutenção de 200 mg a cada 4 semanas.

Artrite psoriática

- A **dose inicial** para adultos com artrite psoriática é 400 mg administrados nas **semanas 0, 2 e 4**.
- Esta dose é seguida de uma **dose de manutenção** de 200 mg a cada duas semanas. Se respondeu ao medicamento, o seu médico pode prescrever uma **dose de manutenção alternativa** de 400 mg a cada 4 semanas.
- A toma de metotrexato mantém-se durante o tratamento com Cimzia. Se o seu médico determinar que o metotrexato é inapropriado, Cimzia pode ser administrado sozinho.

Psoríase em placas

- A dose inicial para adultos com psoríase em placas é de 400 mg a cada 2 semanas administrada nas semanas 0, 2 e 4.
- Esta dose é seguida de uma dose de manutenção de 200 mg a cada 2 semanas ou de 400 mg a cada 2 semanas, conforme instruído pelo seu médico.

Como Cimzia é administrado

Cimzia é geralmente administrado por um médico especialista ou um profissional de saúde. Vai ser-lhe administrado Cimzia numa injeção (dose de 200 mg) ou duas injeções (dose de 400 mg) por baixo da pele (via subcutânea, abreviatura: SC). É geralmente administrado na coxa ou na barriga. No entanto, não injete numa área em que a pele esteja vermelha, com hematoma, ou endurecida.

Instruções para autoinjetar Cimzia

Cimzia solução injetável em cartucho dispensador de dose (também referido como "medicamento") destina-se a utilização única em conjunto com o dispositivo de injeção eletromecânico denominado ava. Após o treino adequado, o seu médico pode permitir que injete Cimzia a si mesmo. Por favor leia as instruções no final deste folheto sobre como injetar Cimzia e no manual do usuário fornecido com o dispositivo de injeção ava. Por favor, siga-as cuidadosamente.

Se o seu médico lhe permitiu que se autoinjete, deve consultar o seu médico antes de continuar a autoinjetar-se:

- após 12 semanas, se tiver artrite reumatoide, espondiloartrite axial ou artrite psoriática, ou
- após 16 semanas se tiver psoríase em placas.

Isto é para que o médico possa determinar se Cimzia está a resultar para si ou se é necessário considerar outro tratamento.

Se utilizar mais Cimzia do que deveria

Se o seu médico permitiu que se autoinjete e se accidentalmente injetar Cimzia mais frequentemente do que deveria, deve informar o seu médico. Tenha sempre o seu Cartão de Lembrete do Doente e a embalagem exterior de Cimzia consigo, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Cimzia

Se o seu médico permitiu que se autoinjete e se se esqueceu de se injetar, deve injetar a próxima dose de Cimzia assim que se lembrar e contactar o seu médico para mais instruções. Em seguida, fale com o seu médico e injete as seguintes doses conforme indicado.

Se parar de utilizar Cimzia

Não pare de utilizar Cimzia sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico **IMEDIATAMENTE** se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

- erupção na pele grave, erupção na pele com placas avermelhadas que causam comichão ou outros sinais de reação alérgica (urticária)
- inchaço da cara, mãos, pés (angiedema)
- dificuldade em respirar, engolir (múltiplas causas para estes sintomas)
- falta de ar com o esforço ou quando deitado ou inchaço dos pés (insuficiência cardíaca)
- sintomas de doenças do sangue como febre persistente, nódos negras, hemorragias, palidez (pancitopenia, anemia, baixa contagem de plaquetas, baixa contagem de glóbulos brancos)
- erupções na pele graves. Estas podem aparecer como máculas ou manchas circulares avermelhadas, frequentemente com bolhas centrais no tronco, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos e, podem ser precedidas por febre e sintomas de síndrome gripal (síndrome de Stevens-Johnson)

Informe o seu médico **O MAIS CEDO POSSÍVEL** se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

- sinais de infecção tais como febre, mal-estar geral, feridas, problemas dentários, ardor ao urinar
- sensação de estar fraco ou cansado
- tosse
- zumbidos
- entorpecimento
- visão dupla
- fraqueza nos braços ou nas pernas
- inchaço ou ferida aberta que não cicatriza

Os sintomas acima descritos podem ter origem nos efeitos indesejáveis presentes na lista seguinte, que foram observados com Cimzia:

Frequentes (podem afetar até 1 doente em 10):

- infecções bacterianas em qualquer sítio (acumulação de pus)
- infecções virais (incluindo herpes labial, herpes zóster e gripe)
- febre
- pressão arterial elevada
- erupção na pele ou comichão
- dor de cabeça (incluindo enxaqueca)
- alterações sensoriais tais como entorpecimento, zumbidos e sensação de ardor

- sentir-se doente ou com mal-estar geral
- dor
- doenças do sangue
- doenças do fígado
- reações no local da injeção
- náuseas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 doente em 100):

- situações alérgicas incluindo rinite alérgica e reações alérgicas ao medicamento (incluindo choque anafilático)
- anticorpos dirigidos aos tecidos normais
- cancros do sangue e sistema linfático como linfoma e leucemia
- cancros de órgãos sólidos
- cancros da pele, lesões da pele pré-cancerosas
- tumores benignos (não-cancerosos) e quistos (incluindo os da pele)
- problemas cardíacos incluindo fraqueza do músculo do coração, insuficiência cardíaca, ataque de coração, desconforto ou opressão no peito, ritmo cardíaco anormal incluindo batimentos cardíacos irregulares
- edema (inchaço da cara ou pernas)
- sintomas de lúpus (doença autoimune do tecido conjuntivo), nomeadamente, dor nas articulações, erupções na pele, fotossensibilidade e febre
- inflamação dos vasos sanguíneos
- sepsia (infeção grave que pode resultar na falência dos órgãos, choque ou morte)
- tuberculose
- infecções fúngicas (ocorrem quando a capacidade de defesa contra a infecção é menor)
- doenças respiratórias e inflamatórias (incluindo asma, falta de ar, tosse, sinusite, pleurisia ou dificuldade em respirar)
- doenças do estômago incluindo acumulação de líquido abdominal, úlceras (incluindo úlceras orais), perfuração, distensão, azia inflamatória, indisposição, boca seca
- problemas da bélis
- problemas musculares incluindo aumento das enzimas musculares
- alterações dos níveis de diversos sais no sangue
- alterações dos níveis de colesterol e de gorduras no sangue
- coágulos sanguíneos nas veias ou pulmões
- hemorragias ou nódoras negras
- alteração do número das células sanguíneas, incluindo diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), redução ou aumento do número de plaquetas
- inchaço dos nódulos linfáticos
- sintomas gripais, arrepios, alterações da percepção da temperatura, suores noturnos, afrontamentos
- ansiedade e alterações de humor tais como depressão, alterações do apetite, alteração do peso
- zumbido nos ouvidos
- vertigem (tonturas)
- sensação de desmaio, incluindo perda de consciência
- alterações nervosas nas extremidades incluindo sintomas de entorpecimento, zumbido, sensação de ardor, tonturas, tremor
- doenças da pele tais como aparecimento ou agravamento de psoríase, inflamação da pele (tal como eczema), doenças das glândulas sudoríparas, úlceras, fotossensibilidade, acne, perda de cabelo, descoloração, separação das unhas, pele seca e lesões
- dificuldade em cicatrizar feridas
- problemas renais e urinários incluindo alterações da função renal, sangue na urina e perturbações urinárias
- alterações do ciclo menstrual (período mensal) incluindo ausência de hemorragia ou hemorragia abundante ou irregular
- alterações da mama

- inflamação dos olhos e pálpebras, alterações da visão, problemas das lágrimas
- aumento de alguns parâmetros sanguíneos (aumento da fosfatase alcalina sanguínea)
- prolongamento dos tempos dos testes de coagulação

Raros (podem afetar até 1 doente em 1.000):

- cancro gastrointestinal, melanoma
- inflamação do pulmão (doença pulmonar intersticial,pneumonite)
- acidente vascular cerebral, obstrução dos vasos sanguíneos (arteriosclerose), circulação sanguínea debilitada que provoca dormência e palidez nos pés e mãos (fenómeno de Raynaud), descoloração da pele, manchas de cor púrpura, as veias de pequeno calibre próximas da superfície da pele podem tornar-se visíveis
- inflamação do pericárdio
- arritmia cardíaca
- aumento do tamanho do baço
- aumento da massa dos glóbulos vermelhos
- distúrbios morfológicos dos glóbulos brancos
- formação de cálculos (pedras) na vesícula biliar
- problemas renais (incluindo nefrite)
- doenças imunes tais como sarcoidose (erupção da pele, dor nas articulações, febre), doença do soro, inflamação do tecido gordo, edema angioneurótico (inchaço dos lábios, face, garganta)
- doenças da tiroide (bócio, cansaço, perda de peso)
- aumento dos níveis de ferro no organismo
- aumento dos níveis sanguíneos de ácido úrico
- tentativas de suicídio, problemas mentais, delírios
- inflamação dos nervos auditivo, visuais ou da face, alterações da coordenação motora ou desequilíbrio
- aumento do movimento gastrointestinal
- fístula (que se estende de um órgão para outro) (qualquer local)
- doenças orais incluindo dor ao engolir
- alterações da pele, bolhas, alteração da textura do cabelo
- disfunção sexual
- convulsão
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção na pele acompanhada de fraqueza muscular)
- síndrome de Stevens-Johnson (uma condição grave da pele em que os sintomas iniciais incluem mal-estar, febre, dor de cabeça e erupção na pele)
- erupção na pele inflamatória (eritema multiforme)
- Reações liquenóides (erupção cutânea de cor vermelha-arroxeadas com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas)

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- esclerose múltipla*
- síndrome de Guillain-Barré*
- carcinoma de células Merkel (um tipo de cancro da pele)*
- sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infecção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura.

* Estes acontecimentos foram relacionados com esta classe de medicamentos mas a sua incidência com Cimzia é desconhecida.

Outros efeitos indesejáveis

Quando Cimzia foi utilizado para tratar outras doenças, ocorreram com pouca frequência os seguintes efeitos indesejáveis:

- estenose gastrointestinal (estreitamento de uma parte do tubo digestivo).
- obstruções gastrointestinais (bloqueios do tubo digestivo).

- deterioração do estado geral de saúde.
- aborto espontâneo.
- azoospermia (falta de produção de sémen).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cimzia

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no cartucho dispensador de dose após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter o cartucho dispensador de dose dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Os cartuchos dispensadores de dose podem ser conservados à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único máximo de 10 dias com proteção contra a luz. No final deste período, os cartuchos dispensadores de dose **têm que ser usados ou eliminados**.

Não utilize este medicamento se a solução estiver descolorada, turva ou consegue ver partículas no interior da solução.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cimzia

- A substância ativa é certolizumab pegol. Cada cartucho dispensador de dose contém 200 mg de certolizumab pegol em 1 ml.
- Os outros componentes são acetato de sódio, cloreto de sódio e água para injetáveis (ver “Cimzia contém acetato de sódio e cloreto de sódio” na secção 2).

Qual o aspeto de Cimzia e conteúdo da embalagem

Cimzia é fornecido como uma solução injetável num cartucho dispensador de dose. O cartucho dispensador de dose deve ser utilizado com o dispositivo de injeção eletromecânico ava. A solução é clara a opalescente, de incolor a cor amarela.

Uma embalagem de Cimzia contém:

- dois cartuchos dispensadores de dose e
- duas gazes com álcool (para limpar as áreas escolhidas para a injeção).

Estão disponíveis embalagens de 2 cartuchos dispensadores de dose e 2 gazes com álcool, uma embalagem múltipla contendo 6 cartuchos dispensadores de dose (3 embalagens de 2) e 6 gazes com álcool (3 embalagens de 2) e uma embalagem múltipla contendo 10 cartuchos dispensadores de dose (5 embalagens de 2) e 10 gazes com álcool (5 embalagens de 2).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelas
Bélgica

Fabricante

UCB Pharma S.A.

Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da Autorização da Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 25144221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.

Tηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 25144221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH

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

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

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

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

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

Kóprioç
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 25144221

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

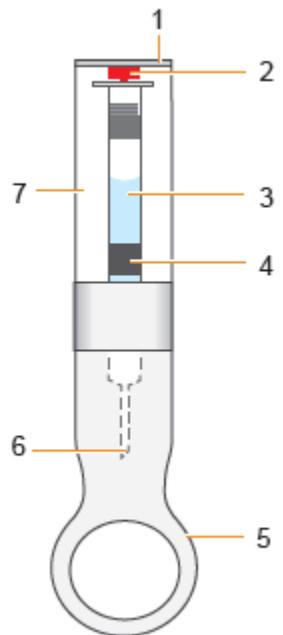
INSTRUÇÕES PARA USO DE CIMZIA POR INJEÇÃO EM CARTUCHO DISPENSADOR DE DOSE

Informação importante

Leia atentamente as instruções abaixo - explicam como injetar Cimzia com um cartucho doseador. O cartucho dispensador de dose é também referido como "medicamento".

- A medicação deve ser usada com o dispositivo de injeção eletromecânica chamado "ava" que é fornecido separadamente.
- **Deve também ler atentamente as instruções completas no manual do utilizador do ava.**
Pode autoinjetar-se ou a injeção pode ser administrada por outra pessoa (cuidador). Se o seu médico permitiu que se autoinjete, tem de ser treinado de forma completa.
- Será instruído pelo seu médico ou prestador de saúde sobre como injetar o medicamento.
- Se tiver dúvidas - pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

Medicação: cartucho doseador



1. Tampa
2. Indicador do nível de medicação
3. Seringa
4. Chip de informação do medicamento
5. Tampa da agulha
6. Agulha (tampa interna)
7. Corpo de medicação

Dispositivo de injeção: ava



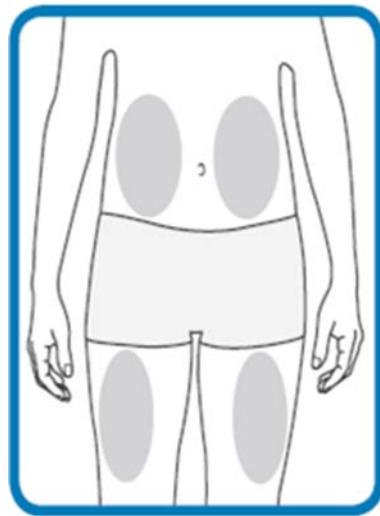
1. Botão ligado/desligado
2. Botão Começar/Parar
3. Porta do cartucho / injeção
4. Sensor de pele (o sensor de pele detecta quando a porta de injeção está completamente em contacto com a pele).
5. Roda de ajuste (para ajustar a velocidade de injeção)
6. Tela de informações
7. Porta Micro-USB

1. Preparação

- Remova a embalagem de Cimzia do frigorífico.
 - Se o(s) selo(s) estiverem ausentes ou quebrados - não utilize e contacte o seu farmacêutico.
- Remova os seguintes itens da embalagem de Cimzia e coloque-os numa superfície lisa e limpa:
 - Um ou dois cartuchos, dependendo da dose que lhe foi prescrita
 - Uma ou duas gaze(s) com álcool
- Verifique o prazo de validade na seringa e na embalagem. Não utilize Cimzia após o prazo de validade referido a seguir a EXP na embalagem e no medicamento. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Espere que a medicação atinja a temperatura ambiente. Tal deve demorar cerca de 30 a 45 minutos. Isso ajudará a reduzir o desconforto ao injetar.
 - Não tente aquecer a medicação – deixe aquecer por si.
 - Use um pano limpo e seco para limpar qualquer condensação na parte externa do cartucho.
- Não remova a tampa da agulha até que o ava o instrua a fazê-lo.
- Lave as mãos cuidadosamente

2. Escolher e preparar o local da injeção

- Escolha um local na sua coxa ou barriga.



- Cada nova injeção deve ser dada num local diferente do da última injeção.
 - Não injete numa área da pele vermelha, magoada ou dura.
 - Limpe o local da injeção com uma gaze com álcool, através de movimentos circulares de dentro para fora.
 - Não volte a tocar na área antes de injetar.

3. Injeção

- Se tiver dúvidas sobre o processo de injeção, contacte o seu médico ou farmacêutico.
- Não agite a medicação.
- Não use a medicação se ela tiver caído após retirá-la da embalagem.
- Ligue o ava:



- Pressione (botão de ligar/desligar) durante 1 segundo ou até que o ecrã acenda e oiça som
- "Olá" é exibido por 2 segundos - isso significa que o ava está ligado.
- O ava mostra então:
 - A sua dose atual e quantas vezes precisa injetá-la,
 - Em seguida, é apresentada a mensagem "Inspecionar e inserir medicação".



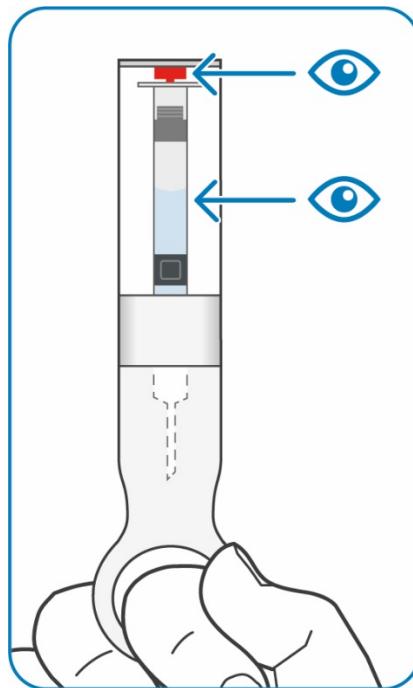
Verifique o medicamento no corpo da seringa.

- Não utilize se a solução se apresentar incolor, turva ou se são visíveis partículas no seu interior.
- Pode ver bolhas de ar. Isto é normal. Injetar a solução com bolhas de ar por via subcutânea é inofensivo.

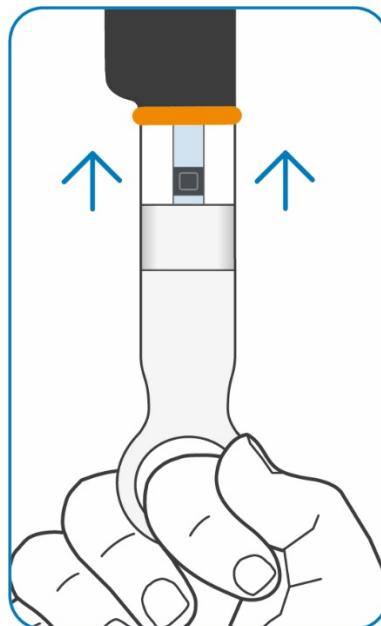


Verifique se o "indicador de nível de medicação" vermelho está na parte superior do cartucho.

- O medicamento contém 1ml de Cimzia e não está completamente cheio - isso é normal.
- Não remova ainda a tampa da agulha da medicação.

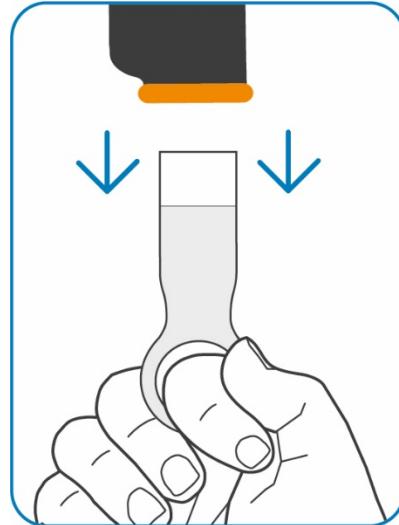


- Empurre firmemente a tampa para dentro da entrada de medicação / injeção na parte inferior do ava – empurre até ouvir um clique.
 - Não torça o cartucho doseador – é de uma forma especial para que se encaixe corretamente.



- Solte a tampa da agulha - isto permite o ava verificar se a medicação é utilizável. Não remova a tampa da agulha.
 - "Medicamento aceite" é apresentado se estiver correcto.
 - Após uma breve pausa, o ava puxará automaticamente o cartucho para dentro.
- A velocidade de injeção atual (taxa de fluxo de medicação) é mostrada.
 - Pode alterar esta velocidade usando a "roda de ajuste" na lateral de seu ava.
 - Pode escolher "mais lento", "lento", "rápido" ou "mais rápido" - isso controla a rapidez com que o medicamento será injetado e deve ser selecionado (e ajustado) de acordo com a sua preferência de conforto pessoal. O seu médico pode prestar aconselhamento.
- No ecrã é mostrado "Remover e guardar a tampa da agulha".
 - Retire a tampa da agulha apenas quando estiver pronto para injectar.

- Quando estiver pronto, retire a tampa da agulha puxando-a firmemente para baixo.
 - Quando a tampa da agulha for removida, deve dar a injeção dentro de 5 minutos. Não há necessidade de apressar a sua injeção - 5 minutos dá-lhe tempo suficiente. O tempo restante é mostrado na tela.
 - Manter a tampa da agulha - você vai precisar dela mais tarde para remover a medicação usada do ava mais tarde.

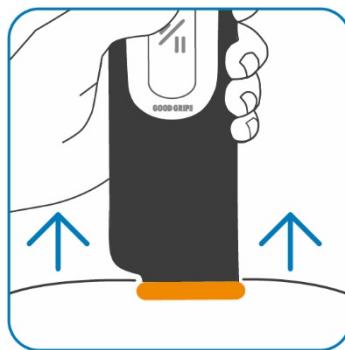


- Encontre uma posição confortável e sente-se para a sua injeção.
 - Tente relaxar, pois isso tornará a injeção mais confortável.
- Coloque o sensor de pele laranja contra o local da injeção onde vai injectar.
 - Poscione o ava num ângulo reto sobre a sua pele com o ecrã voltado para si. Isso garantirá que está a dar a injeção corretamente.
 - Posicione o ava como mostrado para que possa chegar confortavelmente ao (botão Iniciar/Pausa) sem mover o ava.



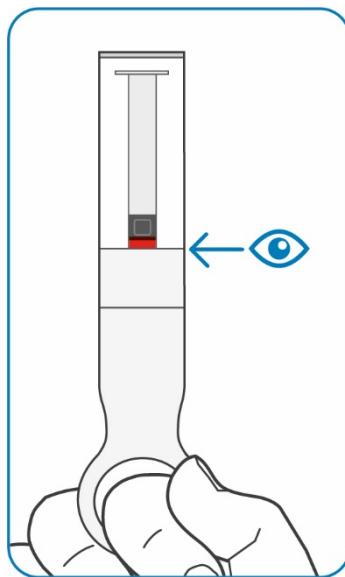
- Uma vez o ava colocado firmemente contra a sua pele "Quando pronto pressione> uma vez" é mostrado.
- Prima o botão (Iniciar / Pausa).
 - Enquanto a injeção está a ser dada, continue a segurar o ava firmemente contra a sua pele.
 - Evite remover o ava da pele durante a injeção para garantir que recebe a dose completa.
 - Se o ava for accidentalmente removido da pele durante a injeção, a injeção irá parar automaticamente e a agulha voltará para o interior do ava. Para completar a sua injeção:
 - Repita o Passo 2 (Escolhendo e preparando um local de injeção), usando um local de injeção diferente
 - Pressione o ava firmemente contra a pele para começar a injeção novamente, então
 - Prima o botão (Iniciar / Pausa).
- Se tiver dúvidas sobre o processo de injeção, contacte o seu médico ou farmacêutico. Não tente repetir o processo de injeção sem falar com o seu médico ou farmacêutico.

- Quando a injeção é concluída, uma mensagem é mostrada no ecrã do ava dizendo "Injeção completa. Remova da pele" - pode remover o ava da sua pele.



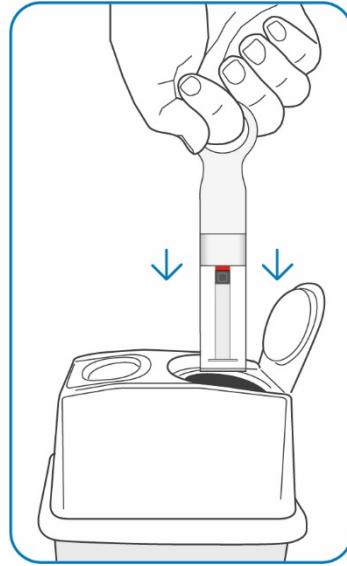
- Utilize um pouco de gaze, aplique pressão sobre o local de injeção durante alguns segundos.
 - Não esfregue o local da injeção.
 - Pode tapar o local da injeção com um pequeno adesivo, caso seja necessário.
- As mensagens "Tampa destapada! Manuseie com cuidado!" e "Por favor, substitua a tampa da agulha" são mostradas até que a tampa da agulha seja colocada novamente.
- Recoloque a tampa da agulha.
- Solte a tampa da agulha para que o ava possa empurrar a medicação usada.
- Quando aparecer "Remover e descartar a medicação usada", retire o medicamento usando a tampa da agulha.

Verifique se o indicador de nível de medicação vermelho está na parte inferior do cartucho - isso mostra que administrou toda a sua injeção. Se o indicador não estiver na parte inferior, contacte o seu farmacêutico.



4. Depois de usar

- Não reutilize o cartucho
- Após a injeção, descarte imediatamente o(s) cartucho(s) usado(s) num recipiente especial conforme instruído pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Mantenha o recipiente fora da vista e do alcance das crianças.
- Se necessitar de uma segunda injeção conforme prescrito pelo seu médico:
 - A mensagem "Tem 1 injeção em falta" será exibida no ecrã.
 - Repita o processo de injeção começando na Etapa 2



- Armazene o ava no estojo após o uso.