

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplutăa un ml conține certolizumab pegol 200 mg.

Certolizumab pegol este un fragment Fab' de anticorp umanizat, recombinant, împotriva factorului de necroză tumorală alfa (TNF α), produs în *Escherichia coli* și conjugat cu polietilen glicol (PEG).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluția este limpede până la opalescentă, incoloră până la galben. pH-ul soluției este aproximativ 4,7.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

Cimzia, în asociere cu metotrexatul (MTX), este indicat pentru:

- tratamentul poliartritei reumatoide active, moderată până la severă, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), inclusiv MTX, este inadecvat. Cimzia poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la MTX sau atunci când tratamentul continuu cu MTX este inadecvat.
- Tratamentul poliartritei reumatoide severe, active și progresive, la adulți care nu au fost tratați anterior cu MTX sau alte MARMB.

S-a demonstrat că Cimzia reduce rata progresiei distrucției articulare evidențiată radiografic și ameliorează funcționalitatea articulară, atunci când este administrat în asociere cu MTX.

Spondilartrită axială

Cimzia este indicat în tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială activă severă, incluzând:

Spondilita anchilozantă (SA) (cunoscută și sub denumirea de spondilartrită axială radiografică)

Adulți cu spondilită anchilozantă activă severă care au un răspuns inadecvat sau intoleranță la antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Spondilartrita axială fără dovadă radiografică de SA (cunoscută și sub denumirea de spondilartrită axială non-radiografică)

Adulți cu spondilartrită axială activă severă fără dovadă radiografică de SA, dar cu semne obiective de inflamație manifestate prin proteina C reactivă (PCR) crescută și/sau rezonanță magnetică nucleară (RMN), care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la AINS.

Artrită psoriazică

Cimzia, în asociere cu MTX, este indicat în tratamentul artritei psoriazice active la adulți când răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat.

Cimzia poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la metotrexat sau când continuarea tratamentului cu metotrexat este inadecvată.

Psoriazis în plăci

Cimzia este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapia sistemică.

Pentru detalii privind efectele terapeutice, vezi pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Cimzia. Pacienții trebuie să primească un card special de reamintire.

Doze

Poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilartrită axială, psoriazis în plăci

Doza de încărcare

Doza recomandată pentru începerea tratamentului cu Cimzia la pacienții adulți este de 400 mg (administrat ca 2 injecții subcutanate, de 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 și 4. Pentru artrita reumatoidă și artrita psoriazică, după caz, tratamentul cu MTX trebuie continuat pe durata tratamentului cu Cimzia.

Doza de întreținere

Poliartrită reumatoidă

După doza de încărcare, doza de întreținere a Cimzia pentru pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă este de 200 mg la fiecare două săptămâni. Atunci când este obținut răspuns clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. După caz, tratamentul cu MTX trebuie continuat pe durata tratamentului cu Cimzia.

Spondilartrită axială

După doza de încărcare, doza de întreținere a Cimzia pentru pacienții adulți cu spondilartrită axială este de 200 mg la fiecare 2 săptămâni sau 400 mg la fiecare 4 săptămâni. După cel puțin 1 an de tratament cu Cimzia, la pacienții cu remisie susținută, poate fi luată în considerare o doză de menținere redusă de 200 mg la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Artrită psoriazică

După doza inițială, doza de întreținere recomandată pentru Cimzia la pacienții adulți cu artrită psoriazică este de 200 mg o dată la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspuns clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. După caz, tratamentul cu MTX trebuie continuat pe durata tratamentului cu Cimzia.

Pentru indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienților la care nu s-a evidențiat un beneficiu terapeutic pe parcursul primelor 12 săptămâni de tratament.

Psoriazis în plăci

Doza de întreținere de Cimzia pentru pacienții adulți cu psoriazis în plăci după doza de început este de 200 mg o dată la 2 săptămâni. Poate fi luată în considerare o doză de 400 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții care nu răspund corespunzător (vezi pct. 5.1).

Datele disponibile pentru adulții cu psoriazis în plăci sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în decurs de 16 săptămâni de tratament. Continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție la

pacienții care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în primele 16 săptămâni de tratament. Unii pacienți cu răspuns parțial inițial pot înregistra o ameliorare ulterioară în urma continuării tratamentului după perioada de 16 săptămâni.

Doza uitată

Pacienții care uită o doză trebuie să fie sfătuiți să injecteze următoarea doză de Cimzia de îndată ce își reamintesc și apoi să continue injectarea dozelor ulterioare, așa cum au fost instruiți.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți (< 18 ani)

Siguranța și eficacitatea Cimzia la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu există date disponibile.

Pacienți vârstnici (≥65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei. Analizele de farmacocinetică populațională nu au evidențiat niciun efect al vârstei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică și renală

Cimzia nu a fost studiat în cazul acestor grupe de pacienți. Nu se pot face recomandări privind doza (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Tot conținutul seringii preumplute (1 ml) trebuie administrat doar ca injecție subcutanată. Locuri potrivite pentru injectare sunt coapsa sau abdomenul.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienții pot să-și autoadministreze Cimzia utilizând seringă preumplută, dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat și dacă se asigură supravegherea medicală în funcție de necesități. Seringa preumplută cu teacă protectoare a acului trebuie să fie utilizată numai de către profesioniștii din domeniul sănătății. Medicul trebuie să discute cu pacientul care opțiune de injectare din cele prezentate este cea mai potrivită.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tuberculoză activă sau alte infecții severe, cum sunt stări septică sau infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficiența cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecții

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea semnelor și simptomelor de infecție, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul și după tratamentul cu Cimzia. Deoarece eliminarea de certolizumab pegol poate dura până la 5 luni, monitorizarea trebuie continuată pe tot parcursul acestei perioade (vezi pct. 4.3).

Tratamentul cu Cimzia nu trebuie inițiat în cazul pacienților cu infecții active importante din punct de vedere clinic, inclusiv infecții cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate (vezi pct. 4.3).

Pacienții care dezvoltă o infecție nouă pe durata tratamentului cu Cimzia trebuie monitorizați cu atenție. Administrarea Cimzia trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecție gravă până când infecția este controlată. Este necesară prudență din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în

considerare recomandarea tratamentului cu Cimzia la pacienții cu antecedente de infecții recidivante ori oportunistesau cu condiții subiacente care pot predispuce pacienții la infecții, incluzând utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

Pacienții cu poliartrită reumatoidă pot să nu prezinte simptomele tipice de infecție, inclusiv febră, din cauza bolii lor și a medicamentelor concomitente. De aceea, identificare precoce a oricărei infecții, mai ales recunoașterea precoce a prezentărilor clinice atipice ale infecțiilor grave este esențială pentru reducerea la minim a întârzierii diagnosticării și pentru inițierea tratamentului.

Infecții grave, inclusiv sepsis și tuberculoză (inclusiv cea miliară, diseminată și formele extrapulmonare) și alte infecții oportuniste (de exemplu histoplasmoză, nocardia, candidoză) au fost raportate la pacienții care utilizează Cimzia. Unele dintre aceste evenimente au fost letale.

Tuberculoză

Înainte de inițierea tratamentului cu Cimzia, toți pacienții trebuie evaluați atât pentru depistarea tuberculozei active cât și a celei inactivă (latente). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată a pacienților cu antecedente personale de tuberculoză, sau un posibil contact anterior cu pacienți cu tuberculoză activă, precum și tratament imunosupresor anterior și/sau prezent. La toți pacienții trebuie efectuate testele de screening adecvate, de exemplu intradermoreacția la tuberculină și radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în cardul de reamintire al pacientului. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament de riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții care sunt grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, înainte de inițierea sau în timpul tratamentului, tratamentul cu Cimzia nu trebuie inițiat sau trebuie să fie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Dacă este suspectată tuberculoza inactivă (latentă), trebuie solicitat consultul unui medic specialist în tratamentul tuberculozei. În toate situațiile descrise în continuare, trebuie analizat cu foarte mare atenție raportul risc/beneficiu al tratamentului cu Cimzia.

Dacă este diagnosticată tuberculoză latentă, înainte de inițierea tratamentului cu Cimzia trebuie inițiat un tratament antituberculos corespunzător în conformitate cu recomandările locale.

Utilizarea tratamentului antituberculos trebuie, de asemenea, luată în considerare înainte de inițierea tratamentului cu Cimzia la pacienții cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă pentru care nu se poate confirma o perioadă corespunzătoare de tratament, și la pacienții care au factori de risc semnificativ pentru tuberculoză în ciuda testului negativ pentru tuberculoză latentă. Testele biologice pentru screening-ul tuberculozei trebuie luate în considerare înainte de începerea tratamentului cu Cimzia dacă există posibilitatea unei infecții tuberculoase latente, indiferent de vaccinarea BCG.

Chiar dacă s-a efectuat tratament profilactic anterior sau concomitent pentru tuberculoză, au apărut cazuri de tuberculoză activă la pacienții tratați cu antagoniști de TNF, inclusiv Cimzia. Unii pacienți care au fost tratați cu succes pentru tuberculoză activă, au dezvoltat din nou tuberculoză în timpul tratamentului cu Cimzia.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite consult medical dacă în timpul sau după tratamentul cu Cimzia apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de exemplu tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate, apatie).

Reactivarea virusului hepatic B (VHB)

Au fost raportate cazuri de reactivarea hepatitei B la pacienții tratați cu un antagonist de TNF, inclusiv certolizumab pegol, care sunt purtători cronici ai acestui virus (adică, pozitivi pentru antigenul de suprafață). Unele cazuri au avut un deznodământ letal.

Înainte de inițierea tratamentului cu Cimzia, pacienții trebuie testați dacă au infecție cu VHB. Pentru cazul pacienților care prezintă test pozitiv pentru infecția cu VHB, se recomandă consultarea cu un medic cu expertiză în tratamentul hepatitei de tip B.

Purtătorii de VHB care necesită tratament cu Cimzia trebuie monitorizați îndeaproape pentru descoperirea semnelor și simptomelor infecției active cu VHB pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate cu privire la tratamentul pacienților purtători de VHB cu antivirale în asociere cu antagoniști de TNF, pentru prevenția reactivării infecției cu VHB. La pacienții la care se produce reactivarea infecției cu VHB, administrarea Cimzia trebuie oprită și trebuie început un tratament anti-viral eficace alături de terapie de susținere adecvată.

Afecțiuni maligne și tulburări limfoproliferative

Nu se cunoaște rolul potențial al tratamentului cu antagonist de TNF în ceea ce privește apariția afecțiunilor maligne. Este necesară precauție când se ia în considerare tratamentul cu antagoniști de TNF la pacienții cu antecedente de afecțiuni maligne sau când se ia în considerare continuarea tratamentului la pacienții la care apar afecțiuni maligne.

Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariției limfoamelor, a leucemiei sau a altor afecțiuni maligne la pacienții tratați cu antagoniști de TNF.

În studiile clinice cu Cimzia și alți antagoniști de TNF, au fost raportate mai multe cazuri de limfom și alte afecțiuni maligne în cazul pacienților cărora li s-au administrat antagoniști de TNF, comparativ cu pacienții din grupul de control cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.8). În experiența de după punerea pe piață au fost raportate cazuri de leucemie la pacienți tratați cu un antagonist de TNF. Există un risc de fond crescut privind apariția limfoamelor și a leucemiei la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă și de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc.

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienți cu afecțiuni maligne în antecedente sau pacienți care au continuat tratamentul cu Cimzia după apariția de boli maligne în timpul acestui tratament.

Cancere cutanate

Melanomul și carcinomul cu celule Merkel au fost raportate la pacienți cărora li s-au administrat antagoniști de TNF, inclusiv certolizumab pegol (vezi pct. 4.8). Se recomandă examinarea periodică a pielii la toți pacienții, în special la cei care prezintă factori de risc pentru cancerul cutanat.

Afecțiuni maligne la copii și adolescenți

În experiența de după punerea pe piață au fost raportate afecțiuni maligne, unele letale, în cazul copiilor, adolescenților și tinerilor adulți (cu vârsta până la 22 ani) tratați cu antagoniști de TNF (tratamentul a fost inițiat la o vârstă mai mică sau egală cu 18 ani). Aproximativ jumătate din cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au fost reprezentate de o varietate de malignități, inclusiv malignități rare, asociate de obicei cu suprimarea funcției imune. Riscul dezvoltării malignităților la copii și adolescenți tratați cu antagoniști de TNF nu poate fi exclus.

După punerea pe piață s-au raportat cazuri de limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT) la pacienți tratați cu antagoniști TNF. Acest tip rar de limfom cu celule T este o afecțiune cu evoluție gravă și de obicei este letală. Majoritatea cazurilor raportate pentru antagoniști de TNF au apărut la pacienți adolescenți și tineri adulți cu boală Crohn sau colită ulceroasă. Aproape tuturor acestor pacienți li se administrase tratament cu imunosupresivele azatioprină și/sau 6-mercaptopurină concomitent cu un antagonist de TNF la momentul diagnosticului sau anterior acestuia. Nu poate fi exclus riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu Cimzia.

Boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Într-un studiu clinic de tatonare evaluând utilizarea altui antagonist de TNF, infliximab, au fost raportate mai multe cazuri de afecțiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului, la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) moderată până la severă, tratați cu infliximab, comparativ cu un grup de control. Toți pacienții aveau un istoric de fumat în exces. De aceea, este necesară precauție atunci când se utilizează orice antagonist de TNF la pacienții cu BPOC, precum și la pacienții cu risc crescut pentru afecțiunile maligne cauzate de fumatul excesiv.

Insuficiență cardiacă congestivă

Cimzia este contraindicat la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată sau severă (vezi pct. 4.3). Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist de TNF, a fost observată agravarea insuficienței cardiace congestive și creșterea mortalității determinate de insuficiența cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de insuficiență cardiacă congestivă la pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu Cimzia. Cimzia trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Tratamentul cu Cimzia trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele preexistente.

Reacții hematologice

Au fost raportate cazuri rare de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică, în cazul tratamentului cu antagoniști de TNF. În cazul tratamentului cu Cimzia au fost raportate reacțiile adverse la nivelul sistemului hematopoietic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu leucopenie, pancitopenie, trombocitopenie) (vezi pct. 4.8). Toți pacienții tratați cu Cimzia trebuie atenționați să solicite imediat consult medical dacă apar semne și simptome care sugerează tulburări hematologice (de exemplu febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Cimzia trebuie luată în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Evenimente neurologice

Utilizarea de antagoniști de TNF a fost asociată în cazuri rare cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice și/sau a parametrilor radiografici de boală demielinizantă, inclusiv a sclerozei multiple. În cazul pacienților cu afecțiuni demielinizante preexistente sau cu debut recent, beneficiile și riscurile tratamentului cu antagonist de TNF trebuie monitorizate cu atenție înainte de începerea tratamentului cu Cimzia. La pacienții tratați cu Cimzia au fost raportate cazuri rare de tulburări neurologice, inclusiv tulburări convulsive, nevrită și neuropatie periferică.

Hipersensibilitate

Au fost raportate cazuri rare de reacții severe de hipersensibilitate după administrarea Cimzia. Unele dintre aceste reacții au apărut după prima administrare a Cimzia. Dacă apar reacții severe, administrarea Cimzia trebuie să fie întreruptă imediat și trebuie instituit tratament corespunzător.

Există date limitate privind utilizarea Cimzia la pacienții care au prezentat o reacție severă de hipersensibilitate la un alt antagonist de TNF; la acești pacienți este necesară precauție.

Sensibilitate la latex

Protecția pentru ac în interiorul capacului detașabil al seringii preumplute Cimzia conține un derivat de latex din cauciuc natural (vezi pct. 6.5).

Contactul cu latexul din cauciuc natural poate cauza reacții alergice severe la persoanele sensibile la latex. Nu a fost detectată proteină antigenică din latex, până în prezent, în capacul detașabil pentru acul seringii preumplute Cimzia. Cu toate acestea, un risc potențial de hipersensibilitate nu poate fi exclus complet la persoanele sensibile la latex.

Imunodeprimare

Deoarece factorul de necroză tumorală (TNF) mediază inflamația și modulează răspunsul imun celular, există posibilitatea ca antagoniștii de TNF, inclusiv Cimzia, să provoace imunodeprimare, care afectează apărarea gazdei împotriva infecțiilor și neoplaziilor.

Autoimunitate

Tratamentul cu Cimzia poate determina formarea de anticorpi antinucleari (ANA) și, mai puțin frecvent, apariția unui sindrom pseudolupic (vezi pct. 4.8). Nu este cunoscut impactul pe termen lung al tratamentului cu Cimzia privind dezvoltarea bolilor autoimune. Tratamentul cu Cimzia trebuie întrerupt dacă la un pacient apar simptome sugestive de sindrom asemănător lupusului. Tratamentul cu Cimzia nu a fost studiat în mod special la pacienți cu lupus (vezi pct. 4.8).

Vaccinări

Pacienților tratați cu Cimzia li se pot efectua vaccinări, cu excepția vaccinurilor cu virus viu. Nu sunt disponibile date privind răspunsul la vaccinările cu virus viu sau transmiterea secundară a infecției de către vaccinurile cu virus viu la pacienți tratați cu Cimzia. Vaccinurile cu virus viu nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Cimzia.

Într-un studiu clinic controlat placebo efectuat la pacienți cu poliartrită reumatoidă, a fost observat un răspuns umoral similar între tratamentul cu Cimzia și administrarea de placebo atunci când vaccinul polizaharidic pneumococic și vaccinul gripal au fost administrate simultan cu Cimzia. Pacienții la care s-a administrat concomitent Cimzia și metotrexat au avut un răspuns umoral mai redus în comparație cu pacienții la care s-a administrat Cimzia în monoterapie. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei constatări.

Utilizarea concomitentă cu alte produse biologice

În cadrul studiilor clinice în care s-a utilizat concomitent anakinra (un antagonist de interleukină-1) sau abatacept (un modulator CD28) și un alt antagonist de TNF, etanercept, au fost raportate infecții severe și neutropenie, fără evidențierea unor beneficii suplimentare comparativ cu administrarea de antagonist de TNF în monoterapie. Din cauza tipului de evenimente adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane cu antagonist de TNF, fie abatacept, fie anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea, și în cazul administrării concomitente de anakinra sau abatacept și alți antagoniști de TNF. De aceea, nu este recomandată utilizarea Cimzia în asocieri cu anakinra sau abatacept (vezi pct. 4.5).

Chirurgie

Există experiență limitată cu privire la siguranța procedurilor chirurgicale la pacienții tratați cu Cimzia. Dacă se intenționează să se efectueze o intervenție chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire de 14 zile al certolizumab pegol. În cazul în care un pacient necesită intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Cimzia, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecțiilor și trebuie luate măsuri corespunzătoare.

Teste ale timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT)

La pacienții tratați cu Cimzia a fost identificată interferența cu anumite teste de coagulare. Cimzia poate cauza creșterea eronată a valorilor aPTT la pacienții cu anomalii de coagulare. Acest efect s-a observat în cazul testului PTT- anticoagulant lupic (AL) și a testelor automate pentru timpul de tromboplastină parțial activată țintă standard (STA-PTT) de la Diagnostica Stago și a testelor cu lichid HemosIL APTT-SP și cu HemosIL cu dioxid de siliciu liofilizat de la Instrumentation Laboratories. De asemenea, pot fi afectate și alte teste aPTT. Nu există nicio dovadă ca tratamentul cu Cimzia ar avea vreun efect asupra coagulării *in vivo*. După ce pacienții sunt tratați cu Cimzia, trebuie acordată atenție la interpretarea rezultatelor de coagulare anormale. Nu s-au observat interferențe cu testele timpului de trombină (TT) și ale timpului de protrombină (TP).

Pacienți vârstnici

Deși experiența este limitată în cadrul studiilor clinice, se pare că a existat o incidență mai mare a infecțiilor în rândul pacienților ≥ 65 de ani, comparativ cu pacienții tineri. Este necesară precauție în cazul tratării pacienților vârstnici și trebuie acordată o atenție specială având în vedere apariția infecțiilor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul concomitent cu metotrexat, corticosteroizi, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) și analgezice, bazat pe o analiză farmacocinetică populațională, nu a evidențiat niciun efect asupra farmacocineticii certolizumabului pegol.

Nu este recomandată utilizarea de certolizumab pegol în asocieri cu anakinra sau abatacept (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de Cimzia cu metotrexat nu a avut efecte semnificative asupra farmacocineticii metotrexatului. În cazul comparării studiilor, farmacocinetica certolizumabului pegol a fost similară cu cea observată anterior la subiecții sănătoși.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Pentru femeile cu potențial fertil trebuie avută în vedere utilizarea mijloacelor contraceptive adecvate. Pentru femeile care intenționează să rămână gravide, se poate considera continuarea contracepției timp de 5 luni după ultima doză de Cimzia din cauza ratei de eliminare a acesteia (vezi pct. 5.2), dar trebuie avută în vedere și necesitatea tratamentului pentru femeie (a se vedea mai jos).

Sarcina

Datele colectate prospectiv de la mai mult de 1 300 de sarcini expuse la Cimzia, cu rezultate cunoscute, care au inclus peste 1 000 de sarcini cu expunere în timpul primului trimestru, nu indică niciun efect referitor la malformații al Cimzia.

Se colectează date suplimentare, deoarece experiența clinică disponibilă este în continuare prea limitată pentru a concluziona că nu există nicio creștere a riscului asociat cu administrarea Cimzia în timpul sarcinii.

Studiile la animale utilizând un anticorp de rozătoare anti TNF α de șobolan nu au evidențiat dovezi de afectare a fertilității sau de efecte nocive asupra fătului. Dar acestea sunt insuficiente în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere la om (vezi pct. 5.3). Administrarea Cimzia în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acțiunii medicamentului de inhibare a TNF α .

Cimzia trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Studiile non-clinice sugerează un nivel redus sau neglijabil al transferului placentar pentru un fragment Fab omolog al certolizumab pegol (fără fragment Fc) (vezi pct. 5.3.).

Într-un studiu clinic, 16 femei au fost tratate în timpul sarcinii cu certolizumab pegol (200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni). Concentrațiile plasmatice de certolizumab pegol măsurate la 14 nou-născuți la naștere au fost sub limita de detecție (BLQ, Below the Limit of Quantification) în 13 probe; una dintre acestea a fost de 0,042 μ g/ml, cu un raport plasmatic nou-născut/mamă la naștere de 0,09 %. La săptămâna 4 și săptămâna 8, toate concentrațiile la nou-născuți au fost BLQ. Semnificația clinică a concentrațiilor scăzute de certolizumab pegol pentru nou-născuți nu se cunoaște. Se recomandă să se aștepte cel puțin 5 luni după ultima administrare a Cimzia la mamă în timpul sarcinii înainte de administrarea vaccinurilor cu virus viu sau cu virus viu atenuat (de exemplu, vaccin BCG), cu excepția cazului în care beneficiul vaccinării depășește net riscul teoretic asociat cu administrarea vaccinurilor cu virus viu sau cu virus viu atenuat la nou-născuți.

Alăptarea

Într-un studiu clinic realizat pe 17 femei tratate cu Cimzia, care alăptau, a fost observat un transfer minimal de certolizumab pegol din plasmă în lapte. Procentul din doza maternă de certolizumab pegol care ajunge la sugar într-o perioadă de 24 de ore a fost estimat între 0,04 % și 0,30 %. În plus, deoarece certolizumab pegol este o proteină care este degradată în tractul gastro-intestinal după administrarea orală, biodisponibilitatea absolută se preconizează a fi foarte redusă la un sugar alăptat la sân.

În consecință, Cimzia poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Au fost observate efecte asupra măsurătorilor motilității spermatozoizilor și o tendință de reducere a numărului lor la masculii de rozătoare, fără efect evident asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

Într-un studiu clinic efectuat în vederea evaluării efectului certolizumab pegol asupra parametrilor de calitate ai spermei, au fost randomizați 20 de subiecți sănătoși de sex masculin pentru a li se administra o singură doză subcutanată de 400 mg de certolizumab pegol sau placebo. Pe parcursul

perioadei de urmărire de 14 săptămâni, nu a fost observat niciun efect al tratamentului cu certolizumab pegol asupra parametrilor calității spermei în comparație cu administrarea de placebo.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cimzia poate avea o influențamică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea Cimzia poate să apară amețeală (inclusiv vertij, tulburări de vedere și fatigabilitate) (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Poliartrită reumatoidă

Cimzia a fost studiat la 4049 pacienți cu poliartrită reumatoidă în cadrul unor studii clinice controlate și deschise, pe o perioadă de până la 92 luni.

În studiile controlate cu placebo, pacienții cărora li s-a administrat Cimzia au prezentat o durată de expunere de aproximativ 4 ori mai mare decât în grupul cu placebo. Această diferență în ceea ce privește expunerea se datorează în principal faptului că este mai probabil ca pacienții cu placebo să se retragă precoce din studiu. În plus, studiile RA-I și RA-II impuneau excluderea pacienților care nu răspundeau la tratament la săptămâna 16, majoritatea acestora fiind din grupul cu placebo.

Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada studiilor clinice controlate a fost de 4,4 % pentru pacienții tratați cu Cimzia și de 2,7 % pentru pacienții la care s-a administrat placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au făcut parte din clasa „Infecții și infestări” a clasificării pe aparate, sisteme și organe, fiind raportate la 14,4 % dintre pacienții tratați cu Cimzia și la 8,0 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, din clasa „Tulburări generale și la nivelul locului de administrare”, fiind raportate la 8,8,0 % dintre pacienții tratați cu Cimzia și la 7,4 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo și tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat, fiind raportate la 7,0 % dintre pacienții tratați cu Cimzia și 2,4 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Spondilartrită axială

Cimzia a fost studiat inițial la un număr de 325 pacienți cu spondilartrită axială activă (inclusiv spondilita anchilozantă și spondilartrită axială non-radiografică) într-un studiu clinic AS001 pe o durată de până la 4 ani, care includea o fază placebo-controlată de 24 săptămâni, urmată de o perioadă cu doză oarbă de 24 săptămâni și o perioadă de tratament în regim deschis de 156 săptămâni. Cimzia a fost studiată ulterior la 317 pacienți cu spondilartrită axială non-radiografică în cadrul unui studiu controlat cu placebo timp de 52 de săptămâni (AS0006). Cimzia a fost studiată și la pacienții cu spondilartrită axială (inclusiv spondilita anchilozantă și spondilartrita axială non-radiografică) în cadrul unui studiu clinic de până la 96 de săptămâni, care a inclus o fază de introducere în regim deschis de 48 de săptămâni (N=736) urmată de o fază controlată cu placebo de 48 de săptămâni (N=313) pentru pacienții cu remisie susținută (C-OPTIMISE). Cimzia a fost studiat, de asemenea, într-un studiu în regim deschis cu durată de 96 de săptămâni la 89 de pacienți cu axSpA cu antecedente de pusee de uveită, documentate anterior. În toate cele 4 studii, profilul de siguranță pentru acești pacienți a fost în concordanță cu profilul de siguranță la pacienții cu poliartrită reumatoidă și cu experiența anterioară cu Cimzia.

Artrită psoriazică

Cimzia a fost studiat la un număr de 409 pacienți cu artrită psoriazică într-un studiu clinic PsA001 pe o durată de până la 4 ani, care includea o fază placebo-controlată de 24 săptămâni, urmată de o perioadă cu doză oarbă de 24 săptămâni și o perioadă de tratament în regim deschis de 168 săptămâni. Profilul de siguranță pentru pacienții cu artrită psoriazică tratați cu Cimzia a fost în concordanță cu profilul de siguranță la pacienții cu poliartrită reumatoidă și cu experiența anterioară cu Cimzia.

Psoriazis în plăci

Cimzia a fost studiat la 1112 pacienți cu psoriazis în studii controlate și în regim deschis cu durata de până la 3 ani. În programul de fază III, perioada inițială și cea de întreținere au fost urmate de o perioadă de tratament în regim deschis cu durata de 96 săptămâni (vezi pct. 5.1). Profilul de siguranță pe termen lung al Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni și al Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni a fost în general similar și în concordanță cu experiența anterioară cu Cimzia.

În timpul studiilor clinice controlate până la săptămâna 16, procentul pacienților cu evenimente adverse grave a fost de 3,5 % pentru Cimzia și 3,7 % pentru placebo.

Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse în cadrul studiilor clinice controlate a fost de 1,5 % pentru Cimzia și 1,4 % pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate până în săptămâna 16 au fost incluse în clasele de organe, aparate și sisteme Infecții și infestări, raportate la 6,1 % dintre pacienții în tratament cu Cimzia și 7 % dintre pacienții cărora li se administra placebo, Tulburări generale și la nivelul locului de administrare, raportate la 4,1 % dintre pacienții în tratament cu Cimzia și 2,3 % dintre pacienții cărora li se administra placebo și Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat, raportate la 3,5 % dintre pacienții în tratament cu Cimzia și 2,8 % dintre pacienții cărora li se administra placebo.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse bazate în principal pe experiența din studiile clinice placebo controlate și cazurile ulterioare punerii pe piață, pentru care exista cel puțin o posibilitate de a fi asociate cu Cimzia, sunt menționate în Tabelul 1 de mai jos, în funcție de frecvență și clasificarea pe aparate, organe și sisteme. Categoriile de frecvență au fost definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacțiile adverse în cadrul studiilor clinice și în cadrul experienței de după punerea pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente	infecții bacteriene (inclusiv abcese), infecții virale (inclusiv herpes zoster, papilomavirus, gripă)
	Mai puțin frecvente	sepsis (inclusiv insuficiență multiplă de organe, șoc septic), tuberculoză (inclusiv cea miliară, diseminată și formele extrapulmonare), infecții fungice (include infecții oportuniste)
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	malignități hematologice și limfatice (incluzând limfom și leucemie), tumori solide ale organelor, cancere cutanate altele decât melanomul, leziuni precanceroase (inclusiv leucoplakie orală, nev melanocitar), tumori benigne și chisturi (inclusiv papilom cutanat)
	Rare	tumori gastro-intestinale, melanom
	Cu frecvență necunoscută	Carcinom cu celule Merkel*, sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	tulburări ale eozinofilelor, leucopenie (inclusiv neutropenie, limfopenie)
	Mai puțin frecvente	anemie, limfadenopatie, trombocitopenie, trombocitoză
	Rare	pancitopenie, splenomegalie, eritrocitoză, anomalii morfologice ale globulelor albe

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	vasculită, lupus eritematos, hipersensibilitate la medicament (incluzând șoc anafilactic), afecțiuni alergice, autoanticorpi pozitivi
	Rare	edem angioneurotic, sarcoidoză, boala serului, paniculită (inclusiv eritem nodos), agravarea simptomelor dermatomiozitelor **
Tulburări endocrine	Rare	tulburări tiroidiene
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	dezechilibru electrolitic, dislipidemie, tulburări ale apetitului alimentar, modificări ale greutății corporale
	Rare	hemosideroză
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	anxietate și tulburări ale dispoziției (incluzând simptome asociate)
	Rare	tentativă de suicid, delir, tulburări mentale
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	cefalee (inclusiv migrenă), anomalii senzoriale
	Mai puțin frecvente	neuropatie periferică, amețeli, tremor
	Rare	convulsii, inflamarea nervilor cranieni, tulburări de coordonare sau echilibru
	Cu frecvență necunoscută	scleroză multiplă*, sindrom Guillain-Barré*
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	tulburări vizuale (inclusiv scăderea vederii), inflamație a ochilor și a pleoapelor, tulburări lacrimale
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	tinitus, vertij
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	cardiomiopatii (inclusiv insuficiență cardiacă), boală ischemică coronariană, aritmii (inclusiv fibrilație atrială), palpitații
	Rare	pericardită, bloc atrioventricular
Tulburări vasculare	Frecvente	hipertensiune arterială
	Mai puțin frecvente	hemoragii sau sângerări (la orice nivel), hipercoagulare (inclusiv tromboflebită, embolie pulmonară), sincopă, edem (inclusiv periferic, facial), echimoze (inclusiv hematom, peteșii)
	Rare	accident cerebrovascular, arterioscleroză, fenomen Raynaud, livedo reticularis, telangiectazii
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	astm bronșic și simptome înrudite, revărsat pleural și simptome pleurale, inflamație și congestie a tractului respirator, tuse
	Rare	boală pulmonară interstițială, pneumonită
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	greață
	Mai puțin frecvente	ascită, ulcer și perforație gastro-intestinală, inflamație a tractului gastro-intestinal (orice nivel), stomatită, dispepsie, distensie abdominală, uscăciune oro-faringiană
	Rare	odinofagie, hipermotilitate
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	hepatită (inclusiv creșterea enzimelor hepatice)
	Mai puțin frecvente	hepatopatie (inclusiv ciroză), coleastă, creșterea concentrației sanguine de bilirubină
	Rare	litiază biliară

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	erupții cutanate
	Mai puțin frecvente	alopecie, apariția sau agravarepsoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmo-plantar) și afecțiuni înrudite, dermatită și eczemă, afecțiuni ale glandelor sudoripare, ulcer cutanat, fotosensibilitate, acnee, modificări de culoare ale pielii, piele uscată, afecțiuni ale unghiilor și ale patului unghial
	Rare	exfoliere și descuamare cutanată, afecțiuni buloase, tulburări ale texturii părului, Sindromul Stevens-Johnson **, eritemul multiform **, reacții lichenoide
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	tulburări musculare, creșterea concentrației sanguine a creatinfosfokinazei,
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	insuficiență renală, hematurie, simptome vezicale și uretrale
	Rare	nefropatie (inclusiv nefrită)
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Mai puțin frecvente	tulburări ale ciclului menstrual și tulburări hemoragice uterine (inclusiv amenoree), afecțiuni ale sânelui
	Rare	disfuncție sexuală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	febră, durere (la orice nivel), astenie, prurit (la orice nivel), reacție la locul de injectare
	Mai puțin frecvente	frisoane, sindrom pseudogripal, percepție alterată a temperaturii, transpirații nocturne, eritem facial
	Rare	fistule (orice localizare)
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	creșterea concentrației sanguine a fosfatazei alcaline, prelungirea timpului de coagulare
	Rare	creșterea concentrației sanguine de acid uric
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	leziuni cutanate, tulburări de vindecare

* Aceste evenimente au fost legate de clasa antagoniștilor de TNF, dar incidența în cazul folosirii certolizumab pegol nu este cunoscută.

** Aceste evenimente sunt cunoscute drept efecte de clasă ale antagoniștilor TNF.

Următoarele reacții adverse suplimentare au fost observate mai puțin frecvente în cazul folosirii Cimzia pentru alte indicații: stenoza și obstrucții gastro-intestinale, alterarea stării generale, avort spontan și azoospermie.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

Rata incidenței cazurilor noi de infecții în studiile clinice controlate cu placebo cu poliartrită reumatoidă a fost de 1,03 per pacient-an pentru toți pacienții tratați cu Cimzia și 0,92 per pacient-an pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Infecțiile au fost reprezentate în primul rând de infecții de tract respirator superior, infecții ale căilor urinare, infecții de tract respirator inferior și infecții virale herpetice (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În studiile clinice controlate cu placebo în artrita reumatoidă au existat mai multe cazuri noi de infecții grave la grupurile de pacienți tratați cu Cimzia (0,07 per pacient-an pentru toate dozele), comparativ cu placebo (0,02 per pacient-an). Cele mai frecvente infecții grave au inclus pneumonia, tuberculoză. Infecțiile grave au inclus și infecțiile oportuniste invazive (de exemplu pneumocistoza,

esofagită fungică, nocardiază și herpes zoster diseminat). Nu există nicio dovadă de creștere a riscului de infecții în cazul continuării expunerii în timp (vezi pct. 4.4).

Rata de incidență a noilor cazuri de infecții în cadrul studiilor clinice placebo controlate în psoriazis a fost de 1,37 per pacient-an pentru toți pacienții tratați cu Cimzia și 1,59 per pacient-an pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Infecțiile au fost reprezentate în principal de infecții la nivelul tractului respirator și infecții virale (incluzând infecții herpetice). Incidența infecțiilor grave a fost de 0,02 per pacient-an la pacienții tratați cu Cimzia. Nu s-au raportat infecții grave la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Nu există dovezi cu privire la un risc crescut de infecții în cazul expunerii continuate în timp.

Tulburări maligne și limfoproliferative

În studiile clinice cu Cimzia în poliartrita reumatoidă în care au fost tratați un total de 4049 pacienți, reprezentând 9277 pacienți-ani, au fost detectate 121 tulburări maligne, inclusiv 5 cazuri de limfom, exceptând afecțiunile maligne non-melanom. În studiile clinice cu Cimzia în poliartrita reumatoidă, cazurile de limfoame au apărut cu o incidență de 0,05 per 100 pacienți-ani, iar melanomul cu o incidență de 0,08 per 100 pacienți-ani (vezi pct. 4.4). Un caz de limfom a fost observat și în studiul clinic de fază III în artrita psoriazică.

Cu excepția cancerului de tip non-melanom, s-au observat 11 cazuri de malignități, inclusiv 1 caz de limfom, în studiile clinice Cimzia psoriazis, în care au fost tratați un număr total de 1112 pacienți, reprezentând 2300 pacienți-ani.

Autoimunitate

În studiile pivot în artrita reumatoidă, dintre subiecții care au fost ANA negativi la momentul inițial, 16,7 % dintre cei tratați cu Cimzia au dezvoltat titruri pozitive de ANA, comparativ cu 12,0 % dintre subiecții din grupul cu placebo. Dintre subiecții care au fost anticorpi anti-ADN negativi la momentul inițial, 2,2 % dintre cei tratați cu Cimzia au dezvoltat titruri de anticorpi anti-ADN, comparativ cu 1,0 % dintre subiecții din grupul cu placebo. Atât în studiile clinice controlate cu placebo cât și în cele de monitorizare deschise, pentru poliartrita reumatoidă, a fost raportat mai puțin frecvent sindrom pseudolupic. Au existat raportări rare de alte afecțiuni mediate imun; legătura cauzală cu Cimzia nu este cunoscută. Impactul pe termen lung al tratamentului cu Cimzia asupra dezvoltării bolilor autoimune nu este cunoscut.

Reacții la locul de injectare

În studiile controlate cu placebo pentru poliartrita reumatoidă, 5,8 % dintre pacienții tratați cu Cimzia au prezentat reacții la locul de injectare precum eritem, prurit, hematom, durere, edem sau echimoze, comparativ cu 4,8 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Durerea la locul injectării a fost observată la 1,5 % dintre pacienții tratați cu Cimzia, niciun caz neducând la retragere din studiu.

Creșteri ale creatin fosfokinazei

Frecvența creșterilor creatin fosfokinazei (CPK) a fost în general mai mare la pacienții cu SpAax în comparație cu populația cu AR. Frecvența a fost crescută atât la pacienții tratați cu placebo (2,8 % vs. 0,4 % la populațiile cu SpAax și, respectiv, cu AR), cât și la pacienții tratați cu Cimzia (4,7 % vs. 0,8 % la populațiile cu SpAax și, respectiv, cu AR). Creșterile CPK în studiul SpAax au fost, în principal ușoare până la moderate, de natură tranzitorie și cu o semnificație clinică necunoscută, neexistând nici un caz care să conducă la retragerea din studiu.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. S-au administrat doze repetate de până la 800 mg subcutanat și 20 mg/kg intravenos. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacienții să fie monitorizați cu atenție pentru apariția de reacții sau efecte adverse, iar tratamentul simptomatic adecvat trebuie inițiat imediat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF α), codul ATC: L04AB05.

Mecanism de acțiune:

Cimzia are o afinitate mare pentru TNF α uman și se leagă cu o constantă de disociere (KD) de 90 pM. TNF- α este o citokină proinflamatorie cheie cu un rol central în procesul inflamator. Cimzia neutralizează selectiv TNF- α (CI₉₀ de 4 ng/ml pentru inhibarea TNF- α uman în testul *in vitro* de citotoxicitate pe fibrosarcom murin L929) dar nu neutralizează limfotoxina α (TNF- β).

S-a evidențiat faptul că Cimzia neutralizează TNF- α uman solubil și asociat membranelor într-un mod ce depinde de doză. Incubația monocitelor cu Cimzia a dus la inhibarea dependentă de doză a producerii de TNF- α și IL-1 β induse de lipopolizaharide (LPS) la nivelul monocitelor umane.

Cimzia nu conține o regiune cu fragment cristalizabil (Fc), care este prezentă în mod normal la nivelul unui anticorp complet și, de aceea, nu fixează complementul și nu determină citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi *in vitro*. Nu induce apoptoza *in vitro* a monocitelor sau limfocitelor din sângele uman periferic și nici degranularea neutrofilelor.

Eficacitate clinică:

Poliartrită reumatoidă

Eficacitatea și siguranța Cimzia au fost evaluate în 2 studii dublu-orb, randomizate, controlate cu placebo la pacienți cu vârsta ≥ 18 ani cu poliartrită reumatoidă activă diagnosticați conform criteriilor Colegiului american de reumatologie (American College of Rheumatology –ACR), RA-I (RAPID 1) și RA-II (RAPID 2). Pacienții aveau fiecare ≥ 9 articulații inflamate și dureroase și aveau PAR activă de cel puțin 6 luni la momentul inițial. În ambele studii, Cimzia s-a administrat subcutanat în asociere cu MTX pe cale orală, timp de cel puțin 6 luni, cu doze stabile de cel puțin 10 mg pe săptămână timp de 2 luni. Nu există experiență cu Cimzia în asociere cu alte MARMB (medicamente antireumatice modificatoare ale bolii) în afară de MTX.

Eficacitatea și siguranța Cimzia a fost evaluată la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, la care nu se administraseră MARMB, într-un studiu dublu-orb, placebo-controlat, randomizat (C EARLY). În studiul C EARLY pacienții erau în vârstă ≥ 18 ani și aveau fiecare ≥ 4 articulații inflamate și dureroase și trebuia să fi fost diagnosticați cu poliartrită reumatoidă activă și progresivă, moderată până la severă, în interval de 1 an (conform criteriilor de clasificare definite de ACR/Liga Europeană Împotriva Reumatismului 2010). Pacienții aveau un timp mediu de la diagnosticul inițial de 2,9 luni și cărora nu li se administraseră MARMB (inclusiv MTX). Atât pentru grupul Cimzia, cât și pentru cel placebo, MTX a fost inițiat în Săptămâna 0 (10 mg/săptămână), ulterior doza fiind crescută treptat până la doza maximă tolerată în Săptămâna 8 (min. 15 mg/săptămână, max. 25 mg/săptămână) și a fost menținută pe toată perioada de desfășurare a studiului (doza medie de MTX după Săptămâna 8 pentru placebo și Cimzia a fost de 22,3 mg/săptămână și, respectiv, 21,1 mg/săptămână).

Tabelul2 Descrierea studiului clinic

Număr studiu	Număr pacienți	Regim doză activă	Obiective studiu
RA-I (52 săptămâni)	982	400 mg (săptămânile 0,2,4) în asociere cu MTX 200 mg sau 400 mg la intervale de 2 săptămâni în asociere cu MTX	Evaluarea tratării semnelor și simptomelor și inhibării afectării structurale. Criterii finale principale combinate de evaluare: ACR 20 la săptămâna 24 și modificarea mTSS la săptămâna 52 față de momentul inițial
RA-II (24 săptămâni)	619	400 mg (săptămânile 0,2,4) în asociere cu MTX 200 mg sau 400 mg la intervale de 2 săptămâni în asociere cu MTX	Evaluarea tratării semnelor și simptomelor și inhibării afectării structurale. Criteriu final principal de evaluare: ACR 20 la săptămâna 24.
C-EARLY (până la 52 săptămâni)	879	400 mg (săptămânile 0,2,4) în asociere cu MTX 200 mg la fiecare 2 săptămâni în asociere cu MTX	Evaluarea tratării semnelor și simptomelor și inhibării afectării structurale la pacienții la care nu se administraseră MARMB. Criteriu final principal de evaluare: proporția subiecților aflați în remisie susținută* la săptămâna 52.

mTSS: modified Total Sharp Score - Scor Sharp Total modificat

*Remisia susținută în Săptămâna 52 este definită ca DAS28[VSH] <2.6, atât în săptămâna 40, cât și în săptămâna 52.

Semne și simptome

Rezultatele studiilor clinice RA-I și RA-II sunt prezentate în Tabelul 3. Comparativ cu grupul cu placebo, în ambele studii s-au obținut răspunsuri ACR 20 și ACR 50 semnificativ statistic mai mari față de săptămâna 1, respectiv săptămâna 2. Răspunsurile s-au menținut până la săptămânile 52 (RA-I) și 24 (RA-II). Din 783 pacienți randomizați inițial pe tratament activ în RA-I, 508 pacienți au terminat 52 săptămâni de tratament controlat cu placebo și au intrat în studiu de extensie în regim deschis. Din aceștia, 427 pacienți au terminat 2 ani de urmărire în studiul de extensie în regim deschis și astfel au avut o expunere totală la Cimzia de 148 săptămâni. Rata de răspuns la acest moment observată pentru ACR20 a fost de 91 %. Scăderea față de valoarea inițială a DAS28 (VSH) a fost semnificativ mai mare ($p < 0,001$) la săptămâna 52 (RA-I) și la săptămâna 24 (RA-II) comparativ cu placebo și s-a menținut timp de cel puțin 2 ani în studiul de extensie în regim deschis RA-I.

Tabelul 3 Răspuns ACR în studiile clinice RA-I și RA-II

Răspuns	Studiul RA-I Asociere cu metotrexat (24 și 52 de săptămâni)		Studiul RA-II Asociere cu metotrexat (24 de săptămâni)	
	Placebo + MTX N = 199	Cimzia 200 mg + MTX la intervale de 2 săptămâni N = 393	Placebo + MTX N = 127	Cimzia 200 mg + MTX la intervale de 2 săptămâni N = 246
ACR 20				
Săptămâna 24	14 %	59 %**	9 %	57 %**
Săptămâna 52	13 %	53 %**	N/A	N/A
ACR 50				
Săptămâna 24	8 %	37 %**	3 %	33 %**
Săptămâna 52	8 %	38 %**	N/A	N/A
ACR 70				
Săptămâna 24	3 %	21 %**	1 %	16 %*
Săptămâna 52	4 %	21 %**	N/A	N/A
Răspuns clinic major ^a	1 %	13 %**		

Cimzia comparativ cu placebo: * $p \leq 0,01$, ** $p < 0,001$

^aRăspunsul clinic major este definit ca obținerea răspunsului ACR 70 la fiecare evaluare pe o perioadă continuă de 6 luni.

Valorile p Wald sunt măsurate pentru compararea tratamentelor utilizând regresie logistică cu factori pentru tratament și regiune.

Răspunsul procentual pe baza numărului de subiecți de la care provin datele (n) pentru acel criteriu final de evaluare și moment de timp, ce poate diferi de N.

Studiul C-EARLY a îndeplinit criteriile finale primare și secundare de evaluare. Rezultatele cele mai importante ale acestui studiu sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4: Studiul C-EARLY: procentul pacienților aflați în remisie susținută și cu activitate redusă a bolii, susținută, în Săptămâna 52.

Răspuns	Placebo+MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Remisie susținută* (DAS28(VSH) <2,6 atât în Săptămâna 40, cât și în Săptămâna 52)	15,0 %	28,9 %**
Activitate redusă a bolii, susținută (DAS28(VSH) ≤3,2, atât în Săptămâna 40, cât și în Săptămâna 52)	28,6 %	43,8 %**

*Criteriu final principal de evaluare al studiului C-EARLY (în Săptămâna 52)

Set complet de analiză, imputare ca non-respondent pentru valorile lipsă.

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

Valoarea p a fost estimată dintr-un model de regresie logistică incluzând ca factori tratamentul, regiunea și intervalul de timp de la diagnosticul artritei reumatoide la momentul inițial (≤4 luni vs >4 luni)

Pacienții din grupul Cimzia+MTX au avut o reducere mai mare față de momentul inițial a DAS 28 (VSH) în comparație cu grupul placebo+MTX, observant încă din Săptămâna 2 și continuat până în săptămâna 52 ($p < 0,001$ la fiecare vizită). Evaluările privind remisia (DAS28(VSH) <2,6), statusul de Activitate Redusă a Bolii, ACR50 și ACR70 la fiecare vizită au demonstrat că tratamentul Cimzia+MTX determină răspunsuri mai rapide și mai mari față de tratamentul PBO+MTX. Aceste rezultate s-au menținut pe parcursul celor 52 de săptămâni de tratament la subiecți care nu mai fuseseră tratați cu MARMB.

Răspunsul radiografic

În Studiul RA-I, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare a Scorului Sharp Total (mTSS) modificat și a componentelor sale, a scorului de eroziune și a scorului de îngustare a spațiului articular (JSN) la săptămâna 52, comparativ cu momentul inițial. La săptămâna 24 și Săptămâna 52 pacienții tratați cu Cimzia au demonstrat o evoluție radiografică semnificativ mai redusă comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi Tabelul 4). În grupul cu placebo, 52 % dintre pacienți nu au prezentat nicio evoluție radiografică (mTSS \leq 0,0) la săptămâna 52, comparativ cu 69 % în grupul de tratament cu Cimzia 200 mg.

Tabelul 5 Modificări pe parcursul a 12 luni în Studiul RA-I

	Placebo + MTX Nr=199 Medie (DS)	Cimzia 200mg + MTX Nr=393 Medie (DS)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Diferență medie
mTSS			
Săptămâna 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Scorul de eroziune			
Săptămâna 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
Scorul JSN			
Săptămâna 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

Valorile p au fost $<0,001$ atât pentru mTSS cât și pentru scorul de eroziune și $\leq 0,01$ pentru scorul JSN. S-a ajustat o analiză ANCOVA pentru modificarea evaluată față de momentul inițial pentru fiecare măsurătoare, regiunea și tratamentul fiind factori și gradul la momentul inițial fiind covariată.

Din 783 pacienți randomizați inițial pe tratament activ în RA-I, 508 pacienți au terminat 52 săptămâni de tratament controlat cu placebo și au intrat în studiu de extensie în regim deschis. Inhibarea susținută a progresiei afectării structurale a fost demonstrată pe un subgrup de 449 din acești pacienți care au terminat cel puțin 2 ani de tratament cu Cimzia (studiul RA-I și studiul de extensie în regim deschis) și au avut date evaluabile la sfârșitul acestor 2 ani.

În C-EARLY, Cimzia+ MTX a determinat inhibiția progresiei radiografice în comparație cu placebo+MTX, la săptămâna 52 (vezi Tabelul 6). În grupul placebo+MTX, 49,7 % din pacienți nu au avut progresie radiografică (modificare a mTSS $\leq 0,5$) la săptămâna 52, în comparație cu 70,3 % în grupul Cimzia+MTX ($p < 0,001$).

Tabelul 6 Modificare radiografică în Săptămâna 52 în studiul C-EARLY

	Placebo +MTX N= 163 Medie (DS)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Medie (DS)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX Diferență*
mTSS			
Săptămâna 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Scor de eroziune			
Săptămâna 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
Scor de îngustare a spațiului articular			
Săptămâna 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Set radiografic cu extrapolare lineară.

* Estimată punctual Hodges-Lehmann al variației și interval de încredere 95 % asimptotic (Moses).

**Cimzia+MTX vs placebo+MTX $p < 0,001$. Valoarea p a fost estimată dintr-un model ANCOVA pe baza rangurilor cu tratamentul, regiunea, intervalul de timp de la diagnosticul inițial (≤ 4 luni vs > 4 luni) ca factori și rangul de la inițierea studiului drept covariată.

Răspunsul în ceea ce privește funcționalitatea și rezultatele legate de sănătate

În studiile RA-I și RA-II, pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificative ale funcționalității, evaluate prin Chestionarul de Evaluare a Sănătății – Indexul de incapacitate (Health Assessment Questionnaire – Disability Index - HAQ-DI) și ale oboselei (fatigabilității) evaluate cu Scala de evaluare a fatigabilității (FAS – Fatigue Assessment Scale) începând de la săptămâna 1 și

până la finalul studiilor, comparativ cu placebo. În ambele studii clinice, pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificativ mai mari comparativ cu pacienții cu placebo în ceea ce privește Rezumatul Componentelor Fizice și Mentale (PCS - Physical Component Summary and Mental Component Summary – MCS) din Formularul prescurtat 36 (SF-36) și în scorurile tuturor domeniilor. Ameliorările funcționalității și CVIS s-au menținut timp de 2 ani la studiul de extensie RA-I în regim deschis. Pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificative statistic în Chestionarul de Productivitate a Muncii comparativ cu pacienții cu placebo.

În C-EARLY, pacienții tratați cu Cimzia+MTX au raportat ameliorări semnificative, la săptămâna 52 în comparație cu placebo+MTX, ale durerii evaluate prin Scala de Evaluarea de către Pacient a Durerii Artrite (Patient Assessment of Arthritis Pain, PAAP) - 48,5 comparativ cu - 44,0 (p<0,05).

Studiul clinic DoseFlex:

În cadrul unui studiu clinic dublu-orb, placebo-controlat, randomizat, cu o durată de 16 săptămâni, precedat de o perioadă de pre-randomizare (*run-in*), deschisă, de 18 săptămâni, la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă diagnosticați conform criteriilor ACR, care avuseseră un răspuns inadecvat la MTX au fost evaluate eficacitatea și siguranța administrării a două doze (200 mg o dată la 2 săptămâni și 400 mg o dată la 4 săptămâni) de Cimzia comparativ cu administrarea de placebo.

Pacienților li s-au administrat doze de încărcare de Cimzia 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4, urmate de Cimzia 200 mg o dată la două săptămâni în cursul perioadei inițiale, deschise. Respondenții (care au atins ACR 20) din săptămâna 16 au fost randomizați în săptămâna 18 la administrare de Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, Cimzia 400 o dată la 4 săptămâni sau administrare de placebo în asociere cu MTX pentru încă 16 săptămâni (durata totală a studiului: 34 săptămâni). Aceste trei grupuri au fost bine echilibrate în privința răspunsului clinic în urma perioadei de pre-randomizare active (ACR 20: 83-84 % în săptămâna 18).

Criteriul final de evaluare primar al studiului a fost rata respondenților ACR 20 în săptămâna 34. Rezultatele din săptămâna 34 sunt prezentate în Tabelul 7. Ambele doze de Cimzia administrate au prezentat răspuns clinic susținut și au fost semnificative statistic la săptămâna 34 comparativ cu administrarea de placebo. Criteriul final de evaluare ACR 20 a fost obținut atât pentru Cimzia 200 mg administrat o dată la 2 săptămâni, cât și pentru 400 mg administrat o dată la 4 săptămâni.

Tabelul 7 Răspunsul ACR în studiul clinic DoseFlex în săptămâna 34

Schemă de tratament în săptămânile 0-16	Cimzia 400 mg + MTX în săptămânile 0, 2 și 4, urmat de Cimzia 200 mg + MTX o dată la 2 săptămâni		
	Placebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX o dată la 2 săptămâni N=70	Cimzia 400 mg + MTX o dată la 4 săptămâni N=69
Schemă de tratament randomizat, dublu-orb, în săptămânile 18-34			
ACR 20	45 %	67 %	65 %
Valoarea-p*	N/A	0.009	0.017
ACR 50	30 %	50 %	52 %
Valoarea-p*	N/A	0.020	0.010
ACR 70	16 %	30 %	38 %
Valoarea-p*	N/A	0.052	0.005

N/A: Nu este aplicabil.

* Valorile-p Wald pentru comparațiile Cimzia 200 mg vs. placebo și Cimzia 400 mg vs. placebo sunt estimate dintr-un model de regresie logistică cu factori pentru tratament.

Spondilartrita axială (subpopulații cu spondilartrită axială non-radiografică și spondilită anchilozantă)

AS001

Eficacitatea și siguranța Cimzia au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu orb, controlat placebo (AS001) la 325 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu spondilartrită axială cu debut la vârsta adultă timp de cel puțin 3 luni, definită conform Criteriilor de Clasificare ale Societății Internaționale pentru Evaluarea Spondilartritei (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*, ASAS). Populația globală cu spondilartrită axială a inclus subpopulații cu și fără dovadă radiografică (spondilartrită axială non-radiografică [SpAax-nr]) de spondilită anchilozantă (SA) (cunoscută și sub denumirea de spondilartrită axială radiografică). Pacienții au avut boală activă, definită conform Indicelui Bath de Activitate a Bolii pentru Spondilita Anchilozantă (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) ≥ 4 , durere spinală ≥ 4 pe o Scală de Evaluare Numerică (*Numerical Rating Scale*, NRS) de la 0 la 10 și PCR crescută sau dovezi actuale de sacroileită la Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN). Pacienții trebuiau să fie intoleranți la AINS sau să aibă un răspuns inadecvat la cel puțin un AINS. Per ansamblu, 16 % dintre pacienți au fost expuși anterior la antagoniști-TNF. Pacienții au fost tratați cu o doză de încărcare de Cimzia de 400 mg în săptămânile 0,2 și 4 (ambele grupe de tratament) sau placebo, urmată fie de 200 mg Cimzia din două în două săptămâni, fie de 400 mg Cimzia din patru în patru săptămâni sau placebo. La 87,7 % dintre pacienți s-au administrat concomitent AINS. Criteriul final de eficacitate primar a fost rata de răspuns ASAS20 în săptămâna a 12-a.

Perioada de tratament de 24 săptămâni a studiului dublu-orb, controlat cu placebo, a fost urmată de o perioadă de tratament de 24 de săptămâni cu doză oarbă, și o perioadă de tratament de 156 săptămâni în regim deschis. Durata maximă a studiului a fost de 204 săptămâni. Toți pacienții au primit Cimzia în ambele perioade de urmărire, doză oarbă și regim deschis. Un total de 199 pacienți (61,2 % dintre pacienți) au finalizat studiul până la sfârșitul săptămânii 204.

Rezultate cheie privind eficacitatea

În studiul clinic AS001, în săptămâna a 12-a, s-au obținut răspunsuri ASAS20 la 58 % dintre pacienții la care s-a administrat Cimzia 200 mg din 2 în 2 săptămâni și la 64 % dintre pacienții la care s-a administrat Cimzia 400 mg din 4 în 4 săptămâni, în comparație cu 38 % dintre pacienții la care s-a administrat placebo ($p < 0,01$). În populația globală, procentajul respondenților ASAS20 a fost relevant din punct de vedere clinic și semnificativ mai crescut pentru grupurile de tratament cu Cimzia 200 mg din 2 în 2 săptămâni și Cimzia 400 mg din 4 în 4 săptămâni, în comparație cu grupul placebo la fiecare vizită din săptămâna 1 până în săptămâna 24 ($p \leq 0,001$ la fiecare vizită). La săptămâna a 12-a și a 24-a, procentajul subiecților cu un răspuns ASAS40 a fost mai mare la grupurile tratate cu Cimzia în comparație cu placebo.

Rezultate similare au fost obținute și la subpopulația cu spondilită anchilozantă și la cea cu spondilartrită axială non-radiografică. La femei, răspunsurile ASAS20 nu au fost semnificativ statistic diferite față de placebo decât după săptămâna a 12-a.

Ameliorările în ASAS 5/6, Remisia Parțială și BASDAI-50 au fost semnificative statistic în săptămâna a 12-a și săptămâna a 24-a și s-au menținut până în săptămâna 48 în populația globală, precum și în subpopulații. Rezultatele cheie privind eficacitatea din studiul clinic AS001 sunt prezentate în Tabelul 8.

Printre pacienții rămași în studiu, ameliorări în toate rezultatele cheie privind eficacitatea, menționate anterior, s-au menținut până în săptămâna 204 în populația globală, precum și în subpopulații.

Tabelul 8 Rezultatele cheie privind eficacitatea în studiul clinic AS001 (procentul pacienților)

Parametri	Spondilită anchilozantă		Spondilartrită axială non-radiografică		Spondilartrită axială Populația globală	
	Placebo N=57	Cimzia toate schemele de tratament ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia toate schemele de tratament ^(a) N=97	Placebo N=107	Cimzia toate schemele de tratament ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
Săptămâna 12	37 %	60 %*	40 %	61 %*	38 %	61 %**
Săptămâna 24	33 %	69 %**	24 %	68 %**	29 %	68 %**
ASAS40^(c,d)						
Săptămâna 12	19 %	45 %**	16 %	47 %**	18 %	46 %**
Săptămâna 24	16 %	53 %**	14 %	51 %**	15 %	52 %**
ASAS 5/6^(c,d)						
Săptămâna 12	9 %	42 %**	8 %	44 %**	8 %	43 %**
Săptămâna 24	5 %	40 %**	4 %	45 %**	5 %	42 %**
Remisie parțială^(c,d)						
Săptămâna 12	2 %	20 %**	6 %	29 %**	4 %	24 %**
Săptămâna 24	7 %	28 %**	10 %	33 %**	9 %	30 %**
BASDAI 50^(c,d)						
Săptămâna 12	11 %	41 %**	16 %	49 %**	13 %	45 %**
Săptămâna 24	16 %	49 %**	20 %	57 %**	18 %	52 %**

(a) Cimzia toate schemele de tratament = datele de la Cimzia 200 mg administrat din 2 în 2 săptămâni, precedat de o doză de încărcare de 400 mg în săptămânile 0,2 și 4 plus Cimzia 400 mg administrat din 4 în 4 săptămâni, precedat de o doză de 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4.

(b) Rezultatele provin din setul randomizat

(c) Valorile p Wald sunt citate pentru comparația tratamentelor utilizând regresia logistică cu factori pentru tratament și regiune

(d) Setul complet de analiză

NA = informațiile nu sunt disponibile

* $p \leq 0,05$, Cimzia vs placebo

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

Mobilitatea coloanei vertebrale

Mobilitatea coloanei vertebrale a fost evaluată în perioada dublu-orb, controlată cu placebo prin utilizarea BASMI la mai multe intervale de timp, inclusiv la inițierea studiului, în săptămâna 12 și în săptămâna 24. S-a demonstrat existența unor diferențe relevante clinic și semnificative statistic între pacienții tratați cu Cimzia și pacienții tratați cu placebo la fiecare vizită după inițierea studiului. Diferența față de placebo a tins să fie mai mare la subpopulația SpAax-nr decât la subpopulația SA, ceea ce poate fi consecința leziunilor structurale cronice mai reduse la pacienții cu SpAax-nr. Ameliorarea scorului liniar BASMI, atins în săptămâna 24, a fost menținută până în săptămâna 204 pentru pacienții care au rămas în studiu.

Răspunsul în ce privește funcția fizică și rezultate legate de sănătate

În studiul clinic AS001 pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificative ale funcției fizice, evaluate prin BASFI și ale durerii evaluate prin scalele de durere NRS pentru Durerea Totală și Nocturnă de spate, în comparație cu placebo. Pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificative în oboseală (fatigabilitate), raportate prin componentul BASDAI-oboeseală și în calitatea vieții legată de sănătate, măsurată prin QoL (ASQoL) pentru spondilită anchilozantă și Rezumatul Componentelor Fizice și Mentale (Physical and Mental Component Summaries) din SF-36 și toate scorurile domeniului în comparație cu placebo. Pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificative în productivitatea legată de spondilartrita axială la muncă și în gospodărie, raportate prin

Chestionarul de Productivitate a Muncii în comparație cu placebo. Pentru pacienții rămași în studiu, ameliorări ale tuturor rezultatelor precizate anterior s-au menținut în mare parte până în săptămâna 204.

Inhibarea inflamației evidențiată prin Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN)

Într-un sub-studiu imagistic incluzând 153 de pacienți, semnele inflamației au fost evaluate prin RMN în săptămâna a 12-a și exprimate ca modificare față de valorile inițiale în scorul SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*, Consorțiul pentru Cercetarea Spondilartritei din Canada) pentru articulațiile sacroiliace și scorul ASspiMRI-a cu modificările Berlin pentru coloana vertebrală. În săptămâna 12, s-a observat inhibarea semnificativă a semnelor inflamatorii în ambele articulații sacroiliace și în coloana vertebrală la pacienții tratați cu Cimzia (ambele doze), în populația globală cu spondilartrită axială, precum și în sub-populațiile cu spondilită anchilozantă și spondilartrită axială non-radiografică.

Printre pacienții rămași în studiu, care au avut ambele valori inițiale și în săptămâna 204, inhibarea semnelor inflamatorii în ambele articulații sacroiliace ($n = 72$) și în coloana vertebrală ($n = 82$) a fost menținută în mare parte până în săptămâna 204, în populația globală cu spondilartrită axială, precum și în sub-populațiile cu spondilită anchilozantă și spondilartrită axială non-radiografică.

C-OPTIMISE

Eficacitatea și siguranța reducerii dozei și întreruperii tratamentului la pacienții cu remisie susținută au fost evaluate la pacienții adulți (vârste cuprinse între 18 și 45 de ani) cu SpAax activă timpurie (durata simptomelor mai mică de 5 ani), un scor ASDAS $\geq 2,1$ (și criterii de includere pentru boli similare ca și în studiul AS001) și care au prezentat un răspuns inadecvat la cel puțin 2 AINS sau intoleranță sau contraindicație la AINS. Pacienții înrolați au inclus ambele subpopulații cu SA și SpAax-nr ale populației cu SpAax și au fost înrolați într-o perioadă de introducere în regim deschis de 48 de săptămâni (Partea A) în timpul căreia tuturor li s-au administrat 3 doze de încărcare de Cimzia 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4 urmate de Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni din Săptămâna 6 până în săptămâna 46.

Pacienții care au obținut remisie susținută (definită ca boală inactivă [ASDAS $< 1,3$]) pentru o perioadă de cel puțin 12 săptămâni și care au rămas în remisie în săptămâna 48 au fost randomizați în Partea B și li s-a administrat Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni ($N=104$), Cimzia 200 mg la fiecare 4 săptămâni (reducerea dozei, $N=105$) sau placebo (întreruperea tratamentului, $N=104$) timp de 48 de săptămâni.

Variabila de eficacitate primară a fost procentul de pacienți care nu au prezentat un episod de exacerbare în timpul Părții B.

Pacienții care au prezentat un episod de exacerbare în Partea B, respectiv, au avut un scor ASDAS $\geq 2,1$ la 2 vizite consecutive sau un scor ASDAS $> 3,5$ la orice vizită în timpul Părții B, au primit tratament de salvare cu Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni timp de cel puțin 12 săptămâni (cu o doză de încărcare de Cimzia 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4 la pacienții tratați cu placebo).

Răspuns clinic

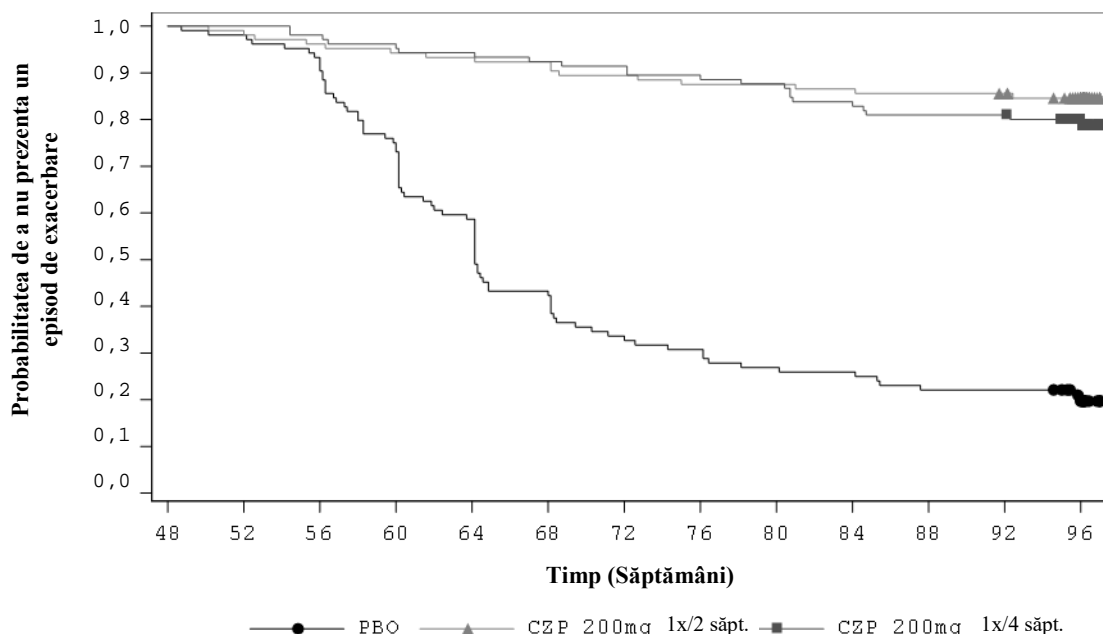
Procentul de pacienți care au obținut remisie susținută în săptămâna 48 în Partea A a fost de 43,9% pentru populația generală cu SpAax și a fost similar în cadrul subpopulațiilor cu SpAax-nr (45,3%) și cu SA (42,8%).

Printre pacienții care au fost randomizați în Partea B ($N=313$), o proporție mai mare semnificativă statistic ($p < 0,001$, NRI) de pacienți nu a prezentat un episod de exacerbare la continuarea tratamentului cu Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni (83,7%) sau Cimzia 200 mg la fiecare 4 săptămâni (79,0%) în comparație cu întreruperea tratamentului (20,2%).

Diferența de timp până la episodul de exacerbare între grupul cu întreruperea tratamentului și oricare dintre grupurile de tratament cu Cimzia a fost semnificativă statistic ($p < 0,001$ pentru fiecare

comparație) și semnificativă clinic. În grupul cu placebo, episoadele de exacerbare au debutat la aproximativ 8 săptămâni după retragerea Cimzia, majoritatea episoadelor de exacerbare survenind în decurs de 24 de săptămâni de la retragerea tratamentului (Figura 1).

Figura 1 Curba de timp Kaplan-Meier până la episodul de exacerbare



S-a folosit metoda Imputării Non-respondenților (*Non-responder Imputation*, NRI); Rezultatele sunt pentru Setul randomizat
 Notă: Timpul până la episodul de exacerbare a fost definit ca timpul de la data randomizării până la data episodului de exacerbare. Pentru participanții la studiu care nu au prezentat un episod de exacerbare, timpul până la episodul de exacerbare a fost oprit la Vizita din săptămâna 96.

Curba Kaplan-Meier a fost trunchiată la 97 de săptămâni când <5% dintre participanți rămăseseră în studiu.

Rezultatele pentru Partea B sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9 Menținerea răspunsului clinic în Partea B la săptămâna 96

Criteria finale de evaluare	Placebo (întreruperea tratamentului) N=104	CIMZIA 200 mg la fiecare 2 săptămâni N=104	CIMZIA 200 mg la fiecare 4 săptămâni N=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Intrarea în studiu Partea B (săptămâna 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Săptămâna 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Intrarea în studiu Partea B (săptămâna 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Săptămâna 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
Modificarea BASDAI de la Intrarea în studiu Partea B (săptămâna 48), media LS (SE)²			
Săptămâna 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
Modificarea ASDAS de la Intrarea în studiu Partea B (săptămâna 48), media LS (SE)²			
Săptămâna 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ S-a folosit metoda Imputării Non-respondenților (NRI); Rezultatele sunt pentru Setul randomizat

² S-a folosit modelul mixt cu măsurători repetate (*Mixed model with repeated measures*, MMRM); Rezultatele sunt pentru Setul randomizat ASDAS-MI = Îmbunătățirea majoră a Scorului de activitate a bolii pentru spondilită anchilozantă; ASAS: Societatea Internațională pentru Evaluarea Spondilartritei; ASAS40 = criteriile de răspuns ASAS40%; SE = Eroare standard; Notă: Îmbunătățirea majoră a ASDAS este definită drept reducerea $\geq 2,0$ de la Intrarea în studiu. Notă: S-a utilizat Intrarea în studiu Partea A drept referință pentru a defini variabilele de îmbunătățire clinică ASDAS și variabilele ASAS * p <0,001 nominal, CIMZIA vs. Placebo

Inhibarea inflamației evidențiată prin Imagistică prin Rezonanță Magnetică (IRM)

În Partea B, semnele inflamației au fost evaluate prin IRM în săptămâna 48 și săptămâna 96 și exprimate ca modificare față de valoarea inițială a scorului SIJ SPARCC și ASSpiMRI-a Berlin modificat. Pacienții care au prezentat remisie susținută în săptămâna 48 nu au avut sau au prezentat inflamații extrem de reduse și nicio creștere semnificativă a inflamației nu a fost observată în săptămâna 96, indiferent de grupul lor de tratament.

Reluarea tratamentului la pacienții care prezintă un episod de exacerbare

În Partea B, 70% (73/104) dintre pacienții tratați cu placebo, 14% (15/105) dintre pacienții tratați cu Cimzia 200 mg la fiecare 4 săptămâni și 6,7% (7/104) dintre pacienții tratați cu Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni au prezentat un episod de exacerbare și au fost tratați ulterior cu Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni.

Printre cei 15 pacienți care au prezentat episod de exacerbare din grupul alocat pentru Cimzia 200 mg la fiecare 4 săptămâni, toți pacienții au finalizat cele 12 săptămâni de tratament de salvare cu Cimzia și au avut date ASDAS disponibile, dintre care 12 (80%) au avut un scor ASDAS de boală cu activitate redusă sau inactivă (adică toate ASDAS <2,1) după 12 săptămâni de la reluarea tratamentului în regim deschis.

Printre cei 73 de pacienți care au prezentat episod de exacerbare din grupul alocat pentru întreruperea tratamentului, 71 de pacienți au finalizat cele 12 săptămâni de tratament de salvare cu Cimzia și au avut date ASDAS disponibile, dintre care 64 (90%) au avut un scor ASDAS de boală cu activitate redusă sau inactivă (adică ASDAS <2,1) după 12 săptămâni de la reluarea tratamentului în regim deschis.

Pe baza rezultatelor provenite din studiul C-OPTIMISE, poate fi luată în considerare o reducere a dozei la pacienții cu remisie susținută după un an de tratament cu Cimzia (vezi pct. 4.2). Întreruperea tratamentului cu Cimzia este asociată cu un risc crescut de exacerbare.

Spondilartrită axială non-radiografică (nr-axSpA)

Eficacitatea și siguranța Cimzia au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni (AS0006) la 317 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu spondilartrită axială cu debut la vârstă adultă și dureri de spate timp de cel puțin 12 luni. Pacienții trebuiau să îndeplinească criteriile ASAS pentru nr-axSpA (care nu au inclus antecedentele familiale și răspunsul bun la AINS) și au prezentat semne obiective de inflamație indicate de nivelurile proteinei C-reactive (CRP) peste limita superioară a normalului și/sau sacroiliită decelată imagistic prin rezonanță magnetică, semne care indică o boală inflamatorie [CRP pozitiv (> LSN) și/sau IRM pozitiv], dar fără evidențe radiografice clare ale deteriorării structurale a articulațiilor sacroiliace. Pacienții au avut boală activă conform BASDAI ≥ 4 , și durere vertebrală ≥ 4 pe o scală numerică NRS de la 0 la 10. Pacienții trebuia să fie intoleranți sau să prezinte un răspuns inadecvat la cel puțin două medicamente AINS. Pacienții au fost tratați cu placebo sau o doză de încărcare de Cimzia de 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4, urmate de 200 mg de Cimzia la fiecare 2 săptămâni. Utilizarea și ajustarea dozei de medicamente de îngrijire standard (ÎS) (de ex., AINS, DMARD, corticosteroizi, analgezice) au fost permise în orice moment. Variabila primară de eficacitate a fost reprezentată de răspunsul măsurat ca îmbunătățirea majoră a Scorului de activitate a bolii pentru spondilită anchilozantă (ASDAS-MI) în săptămâna 52. Răspunsul ASDAS-MI a fost definit de o reducere (îmbunătățire) ASDAS $\geq 2,0$ față de valoarea inițială sau de atingerea celui mai scăzut scor posibil. ASAS 40 a reprezentat criteriul final de evaluare secundar.

La intrarea în studiu, 37% și 41% dintre pacienți au prezentat o activitate crescută a bolii (ASDAS $\geq 2,1$; $\leq 3,5$), iar 62% și 58% dintre pacienți au prezentat o activitate foarte crescută a bolii (ASDAS >3,5) în grupul Cimzia și, respectiv, grupul placebo.

Răspunsul clinic

Studiul AS0006, efectuat la subiecții fără semne radiografice de inflamație la nivelul articulațiilor sacroiliace, a confirmat efectul demonstrat anterior în cadrul acestui subgrup din studiul AS001.

În săptămâna 52, o proporție semnificativ mai mare din punct de vedere statistic de pacienți tratați cu Cimzia au obținut un răspuns ASDAS-MI comparativ cu pacienții tratați cu placebo. Pacienții tratați cu Cimzia au prezentat, de asemenea, îmbunătățiri comparativ cu placebo la nivelul mai multor componente ale activității spondilartritei axiale, inclusiv CRP. În săptămânile 12 și 52, răspunsurile ASAS 40 au fost semnificativ mai mari față de placebo. Rezultatele cheie sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10: Răspunsurile ASDAS-MI și ASAS 40 în AS0006 (procent de pacienți)

Parametri	Placebo N=158	Cimzia ^a 200 mg la fiecare 2 săptămâni N=159
ASDAS-MI Săptămâna 52	7%	47%*
ASAS 40 Săptămâna 12	11%	48%*
Săptămâna 52	16%	57%*

^a Cimzia administrat la fiecare 2 săptămâni precedat de o doză de încărcare de 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4

* p<0,001

Toate procentele reflectă proporția de pacienți din setul complet de analiză.

În săptămâna 52, procentul de pacienți care a obținut ASDAS pentru boală inactivă (ASDAS < 1,3) a fost de 36,4% pentru grupul Cimzia în comparație cu 11,8% pentru grupul placebo.

În săptămâna 52, pacienții tratați cu Cimzia au prezentat o îmbunătățire semnificativă clinic pentru MASES în comparație cu placebo (modificare media LS față de valoare inițială – 2,4; respectiv 0,2).

Artrită psoriazică

Eficacitatea și siguranța Cimzia au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric, placebo-controlat, dublu-orb, randomizat (PsA001) pe un număr de 409 pacienți ≥ 18 ani cu artrită psoriazică activă cu debut la vârsta adultă de cel puțin 6 luni, definite de criteriile CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, *Criterii de Clasificare pentru Artrita Psoriazică*). Pacienții au avut ≥ 3 articulații inflamate și dureroase și niveluri ridicate ale reactanților de fază acută. De asemenea, pacienții au avut leziuni psoriazice active ale pielii sau un istoric de psoriazis susținut cu documente și înregistraseră un eșec terapeutic la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii. A fost permis tratamentul anterior cu un antagonist ai TNF și 20 % dintre pacienți au avut o expunere anterioară la antagoniști ai TNF. Pacienților li s-a administrat o doză de încărcare de Cimzia 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4 (pentru ambele grupuri de tratament) sau placebo, urmată fie de administrare de Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, fie de 400 mg o dată la 4 săptămâni sau placebo o dată la 2 săptămâni. Pacienții la care s-au administrat concomitent AINS și medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii au reprezentat 72,6 % și, respectiv, 70,2 %. Cele două criterii finale de evaluare primare au fost procentul pacienților care au obținut un răspuns ACR20 în săptămâna 12 și o modificare față de valorile inițiale a Scorului Sharp Total modificat (SSTm) în săptămâna 24. Eficacitatea și siguranța Cimzia la pacienți cu artrită psoriazică ale căror simptome au fost sacroileita sau spondilartrita axială nu au fost analizate separat.

Perioada de tratament de 24 săptămâni a studiului dublu-orb, controlat cu placebo, a fost urmată de o perioadă de tratament de 24 de săptămâni cu doză oarbă, și o perioadă de tratament de 168 săptămâni în regim deschis. Durata maximă a studiului a fost de 216 săptămâni. Toți pacienții au primit Cimzia

în ambele perioade de urmărire, doză oarbă și regim deschis. Un total de 264 pacienți (64,5 % dintre pacienți) au finalizat studiul până la sfârșitul săptămânii 216.

Răspunsul ACR

Pacienții tratați cu Cimzia au avut o rată a răspunsului ACR20 semnificativ superioară din punct de vedere statistic în săptămâna 12 și săptămâna 24 în comparație cu pacienții tratați cu placebo ($p < 0,001$). Procentul respondenților ACR20 a fost relevant din punct de vedere clinic pentru grupurile de tratament Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni și Cimzia 400 mg o dată la 4 săptămâni la fiecare vizită după inițierea tratamentului, de-a lungul studiului până în săptămâna 24 (p nominal $p \leq 0,001$ la fiecare vizită). De asemenea, pacienții tratați cu Cimzia au avut îmbunătățiri semnificative ale ratelor de răspuns ACR 50 și 70. În săptămâna 12 și 24, ameliorări în parametrii activității periferice caracteristice pentru artrita psoriazică (de ex. numărul de articulații inflamate, numărul de articulații dueroase/sensibile, dactilită și entezită) au fost observate la pacienții tratați cu Cimzia (valoarea p nominală $p < 0,01$).

Rezultatele cheie privind eficacitatea din studiul clinic PsA001 sunt prezentate în Tabelul 11.

Tabelul 11 Rezultate cheie privind eficacitatea în studiul clinic PsA001 (procente ale pacienților)

Răspuns	Placebo N=136	Cimzia ^(a) 200 mg O dată la 2 săptămâni N=138	Cimzia ^(b) 400 mg O dată la 4 săptămâni N=135
ACR 20			
Săptămâna 12	24 %	58 %**	52 %**
Săptămâna 24	24 %	64 %**	56 %**
ACR 50			
Săptămâna 12	11 %	36 %**	33 %**
Săptămâna 24	13 %	44 %**	40 %**
ACR 70			
Săptămâna 12	3 %	25 %**	13 %*
Săptămâna 24	4 %	28 %**	24 %**
Răspuns	Placebo N=86	Cimzia ^(a) 200 mg O dată la 2 săptămâni N=90	Cimzia ^(b) 400 mg O dată la 4 săptămâni N=76
PASI 75^(c)			
Săptămâna 12	14 %	47 %***	47 %***
Săptămâna 24	15 %	62 %***	61 %***
Săptămâna 48	N/A	67 %	62 %

(a) Cimzia administrat o dată la 2 săptămâni, precedat de o doză de încărcare de 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4

(b) Cimzia administrat o dată la 4 săptămâni, precedat de o doză de încărcare de 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4

(c) La subiecți cu cel puțin 3 % din suprafața corporală cu psoriazis la inițierea tratamentului

* $p < 0,01$, Cimzia vs placebo

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

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

Rezultatele provin din setul randomizat. Diferența de tratament: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (intervalele de încredere 95 % și valoarea p) sunt estimate utilizând un test asimptotic Wald bilateral al erorilor standard. Pentru pacienții la care nu s-a administrat tratamentul sau care au avut date lipsă s-a utilizat metoda Imputării Non-respondenților (*Non-responder Imputation*, NRI).

Printre cei 273 de pacienți randomizați inițial pentru Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni și Cimzia 400 mg o dată la 4 săptămâni, 237 (86,8 %) erau încă pe acest tratament în săptămâna 48. Din cei 138 de pacienți randomizați pentru Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, 92, 68 și 48 au avut un

răspuns ACR 20, 50 și, respectiv, 70. Din cei 135 de pacienți randomizați pentru Cimzia 400 mg la fiecare 4 săptămâni, 89, 62 și 41 de pacienți au avut în săptămână 48 un răspuns ACR 20, 50 și, respective, 70. Pacienții tratați cu Cimzia au avut și ameliorări semnificative ale ratelor de răspuns ACR 50 și 70.

Printre pacienții rămași în studiu, ratele de răspuns ACR 20, 50 și 70 s-au menținut până în săptămâna 216. Acesta a fost, de asemenea, cazul pentru ceilalți parametri ai activității periferice (de exemplu, numărul articulațiilor tumefiate, numărul de articulații dureroase/sensibile, dactilita și entezita).

Răspunsul radiografic

În studiul clinic PsA001, inhibarea progresiei afectării structurale a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare a scorului Sharp total modificat (SSTm) și a componentelor acestuia, Scorul de Eroziune (SE) și scorul Îngustării Spațiului Articular (*Joint Space Narrowing*, JSN) în săptămâna 24, în comparație cu valorile inițiale. Scorul SSTm a fost modificat pentru artrita psoriazică prin adăugarea articulațiilor interfalangeiene distale de la mână. Tratamentul cu Cimzia a inhibat progresia radiografică în comparație cu tratamentul placebo în săptămâna 24, inhibare măsurată prin modificarea față de valorile inițiale ale Scorului SSTm (scorul mediu LS[±SE] a fost de 0,28 [±0,07] în grupul placebo comparativ cu 0,06[± 0,06] în grupul ambelor doze de Cimzia; p=0,007). Inhibarea progresiei radiografice s-a menținut pentru tratamentul cu Cimzia până în săptămâna 48 în subsetul de pacienți cu risc mai mare de progresie radiografică (pacienți cu un scor SSTm inițial > 6). Inhibarea progresiei radiografice s-a menținut în continuare până la săptămâna 216 pentru pacienții care au rămas în studiu.

Răspunsul în ce privește funcția fizică și rezultate legate de sănătate

În studiul clinic PsA001, pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări ale funcției fizice evaluate prin Chestionarul de Evaluare a Sănătății – Indice de Dizabilitate (HAQ-DI, *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*), ale durerii evaluate prin Evaluarea de către Pacient a Durerii din Artrită și ale oboselii (fatigabilității) raportată prin intermediul Scalei de Evaluare a Fatigabilității (FAS, *Fatigue Assessment Scale*) în comparație cu placebo. Pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificative în calitatea vieții legată de sănătate, măsurată prin QoL (PsAQoL) și Componentele Fizică și Mentală din SF-36 și în productivitatea legată de artrita psoriazică la muncă și în gospodărie, raportate prin Chestionarul de Productivitate a Muncii, în comparație cu placebo. Ameliorări ale tuturor rezultatelor precizate anterior s-au menținut în mare parte până în săptămâna 216.

Psoriazis în plăci

Eficacitatea și siguranța Cimzia au fost evaluate în două studii placebo controlate (CIMPASI-1 și CIMPASI-2) și un studiu controlat placebo și comparator activ (CIMPACT) efectuate pe pacienți cu vârsta ≥18 ani, cu psoriazis în plăci cronic, moderat până la sever, timp de cel puțin 6 luni. Pacienții aveau un scor al Indicelui de severitate a suprafetelor de psoriazis (PASI) ≥ 12, implicare a suprafeței corporale (BSA) ≥ 10 %, o valoare la Evaluarea globală de către medic (PGA) ≥ 3 și erau eligibili pentru terapia sistemică și/sau fototerapie, și/sau chimioterapie. Pacienții clasificați în mod „primar” cu absența răspunsului la orice terapie biologică anterioară (definită ca absența răspunsului în primele 12 săptămâni de tratament) au fost excluși din studiile de fază III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 și CIMPACT). Eficacitatea și siguranța Cimzia au fost evaluate în comparație cu etanercept în studiul CIMPACT.

În studiile CIMPASI-1 și CIMPASI-2, criteriile finale de evaluare co-primare ale eficacității au fost reprezentate de proporția pacienților la care s-au obținut valori PASI 75 și PGA de „curat” sau „aproape curat” (cu o reducere de cel puțin 2 puncte față de valoarea inițială) la săptămâna 16. În studiul CIMPACT, criteriul final primar de eficacitate a fost reprezentat de proporția de pacienți care au atins PASI 75 la săptămâna 12. PASI75 și PGA la săptămâna 16 au reprezentat criterii finale de evaluare secundare importante. PASI 90 la săptămâna 16 a reprezentat un criteriu final de evaluare secundar în toate cele 3 studii.

CIMPASI-1 și CIMPASI-2 au evaluat 234 pacienți și respectiv 227 pacienți. În ambele studii pacienții au fost randomizați pentru a li se administra placebo sau Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni (după o

doză de încărcare de Cimzia 400 mg la săptămânile 0, 2 și 4) sau Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni. La săptămâna 16, pacienților randomizați pentru administrarea Cimzia, la care s-a obținut un răspuns PASI 50 li s-a administrat în continuare Cimzia până în săptămâna 48 în aceeași doză randomizată. Pacienților randomizați inițial pentru placebo, la care s-a obținut un răspuns PASI 50, dar nu și un răspuns PASI 75 la săptămâna 16, li s-a administrat Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni (cu o doză de încărcare de Cimzia 400 mg la săptămânile 16, 18 și 20). Pacienții cu un răspuns inadecvat la săptămâna 16 (fără răspuns PASI 50) au fost eligibili pentru a li se administra Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni în regim deschis, pe o perioadă de maximum 128 săptămâni.

Studiul CIMPACT a evaluat 559 pacienți. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra placebo sau Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni (dupa o doză de încărcare de Cimzia 400 mg la săptămânile 0, 2 și 4) sau Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni până la săptămâna 16 sau etanercept 50 mg de două ori pe săptămână, până la săptămâna 12. Pacienții randomizați pentru administrarea Cimzia, la care s-a obținut un răspuns PASI 75 la săptămâna 16 au fost randomizați din nou în funcție de schema de administrare inițială. Pacienții cărora li se administra Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni au fost randomizați din nou pentru a li se administra Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, Cimzia 400 mg o dată la 4 săptămâni sau placebo. Pacienții cărora li se administra Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni au fost randomizați din nou pentru a li se administra Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni, Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni sau placebo. Pacienții au fost evaluați în regim dublu-orb, controlat cu placebo, până la săptămâna 48. Toți subiecții la care nu s-a obținut un răspuns PASI 75 la săptămâna 16 au intrat într-un grup de tratament de „salvare” și li s-a administrat Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni în regim deschis, pe o perioadă de maximum 128 săptămâni.

În toate cele trei studii, perioada de întreținere în regim orb cu durata de 48 de săptămâni a fost urmată de o perioadă de tratament în regim deschis cu durata de 96 de săptămâni pentru pacienții cu răspuns PASI 50 în săptămâna 48. Toți acești pacienți, inclusiv cei cărora li s-a administrat Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni, au început perioada în regim deschis cu Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni.

Pacienții era predominant bărbați (64 %),caucazieni (94 %), cu o medie de vârstă de 45,7 ani (18 - 80 ani); dintre aceștia, 7,2 %erau \geq 65 ani. Din cei 850 de pacienți randomizați pentru a li se administra placebo sau Cimzia în aceste studii controlate cu placebo, 29 % dintre pacienți nu fuseseră anterior expuși la terapie sistemică pentru tratarea psoriazisului. La 47 % dintre aceștia se administrase anterior fototerapie sau chimioterapie și la 30 % se administrase anterior terapie biologică pentru tratarea psoriazisului. Din cei 850 de pacienți, la 14 % s-a administrat cel puțin un antagonist al TNF, la 13 % s-a administrat un medicament anti-IL-17, iar la 5 % s-a administrat un medicament anti-IL 12/23. Optsprezece procente dintre pacienți au raportat un istoric de artrită psoriazică la momentul inițial. Scorul PASI mediu la momentul inițial era 20 și varia între 12 și 69. Scorul PGA la momentul inițial varia de la moderat (70 %) până la sever (30 %). Valoarea BSA medie la momentul inițial era 25 % și varia între 10 % și 96 %.

Răspunsul clinic la săptămâna 16 și 48

Rezultatele importante ale studiilor CIMPASI-1 și CIMPASI-2 sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12: Răspunsul clinic în studiile CIMPASI-1 și CIMPASI-2 la săptămâna 16 și săptămâna 48

	Săptămâna 16			Săptămâna 48	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni N=88	Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni N=95	Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni N=88
PGA „curat” sau „aproape curat” ^{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 o dată la 2 săptămâni a) N=91	Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni N=87	Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni N= 91	Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni N= 87
PGA „curat” sau „aproape curat” ^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 administrat o dată la 2 săptămâni, precedat de o doză de încărcare de 400 mg în săptămâna 0, 2, 4.

b) Scala PGA cu 5 categorii. Succesul tratamentului exprimat prin „curat” (0) sau „aproape curat” (1) a fost reprezentat de absența semnelor de psoriazis sau de colorația normală spre roz a leziunilor, absența îngroșării plăcii și exfoliere focală absentă până la minimă.

* Cimzia față de placebo: $p < 0,0001$.

Ratele de răspuns și valorile p pentru PASI și PGA au fost estimate pe baza unui model de regresie logistică în care datele lipsă au fost imputate utilizând imputarea multiplă pe baza metodei MCMC. Subiecții incluși în grupul cu tratament de salvare sau retrași (pe baza faptului că nu s-a obținut răspunsul PASI 50) au fost tratați ca subiecți fără răspuns la tratament la săptămâna 48.

Rezultatele provin din Setul randomizat.

Rezultatele importante ale studiului CIMPACT sunt prezentate în Tabelul 13.

Tabelul 13: Răspunsul clinic în studiul CIMPACT la săptămâna 12 și săptămâna 16

	Săptămâna 12			Etanercept 50 mg BiW N=170	Săptămâna 16		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâ ni ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâ ni N=167		Placebo N=57	Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâ ni N=165	Cimzia 400 mg o dată la 2 săpt ămâni 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 „curat” sau „aproape curat” ^{b)}	1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

a) Cimzia 200 mg administrat o dată la 2 săptămâni, precedat de o doză de încărcare de 400 mg în săptămâna 0, 2, 4.

b) Scala PGA cu 5 categorii. Succesul tratamentului exprimat prin „curat” (0) sau „aproape curat” (1) a fost reprezentat de absența semnelor de psoriazis sau de colorația normală spre roz a leziunilor, absența îngroșării plăcii și exfoliere focală absentă până la minimă.

* Cimzia față de placebo: $p < 0,0001$.

[§] Administrarea de Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni față de etanercept 50 mg de două ori pe săptămână a dus la concluzia de non-inferioritate (diferențiat între etanercept și Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni a fost de 8,0 %, 95 % ÎI -2,9, 18,9, pe baza unei marje de non-inferioritate specificate în prealabil de 10 %).

^{§§} Cimzia 400 mg la fiecare 2 săptămâni față de etanercept 50 mg de două ori pe săptămână s-a dovedit superior ($p < 0,05$)

** Cimzia față de placebo $p < 0,001$. Ratele de răspuns și valorile pe baza unui model de regresie logistică.

Datele lipsă au fost imputate utilizând imputarea multiplă pe baza metodei MCMC. Rezultatele provin din Setul randomizat.

În toate cele 3 studii, rata de răspuns PASI 75 a fost semnificativ mai mare pentru Cimzia comparativ cu placebo, începând cu săptămâna 4.

Ambele doze de Cimzia au demonstrat eficacitate în comparație cu placebo, indiferent de vârstă, sex, greutate corporală, IMC, durata bolii psoriazice, tratamentul anterior cu terapii sistemice și tratamentul anterior cu medicamente biologice.

Menținerea răspunsului

În cadrul unei analize integrate a studiilor CIMPASI-1 și CIMPASI-2, în rândul pacienților cu răspuns PASI 75 la săptămâna 16, cărora li s-a administrat Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni (N=134 din 175 subiecți randomizați) sau Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni (N=132 din 186 subiecți randomizați), menținerea răspunsului la săptămâna 48 a fost de 98,0 % și respectiv 87,5 %. În rândul pacienților cu PGA „curat” sau „aproape curat” la săptămâna 16, cărora li s-a administrat Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni (N=103 din 175) sau Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni (N=95 din 186), menținerea răspunsului la săptămâna 48 a fost de 85,9 % și respectiv 84,3 %.

După o perioadă suplimentară de 96 de săptămâni de tratament în regim deschis (săptămâna 144), a fost evaluată menținerea răspunsului. Douăzeci și unu la sută dintre toți subiecții randomizați au fost pierduți din urmărire înainte de săptămâna 144. La aproximativ 27% dintre subiecții care au finalizat studiul și au intrat în tratamentul în regim deschis între săptămânile 48 și 144 cu Cimzia de 200 mg o dată la 2 săptămâni, doza a fost crescută la Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni pentru menținerea răspunsului. Într-o analiză în cadrul căreia toți pacienții cu eșec terapeutic au fost considerați nerespondenți, menținerea răspunsului la grupul de tratament cu Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni pentru criteriul final de evaluare respectiv, după o perioadă suplimentară de 96 de săptămâni de tratament în regim deschis, a fost de 84,5% pentru PASI 75 în cazul subiecților de studiu care au prezentat răspuns în săptămâna 16 și de 78,4% pentru PGA de „curat” sau „aproape curat”. Menținerea răspunsului la grupul de tratament cu Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni care a intrat în perioada în regim deschis cu Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni a fost de 84,7% pentru PASI 75 în cazul subiecților de studiu care au prezentat răspuns în săptămâna 16 și de 73,1% pentru PGA de „curat” sau „aproape curat”.

Aceste rate de răspuns s-au bazat pe model de regresie logistică în care datele lipsă au fost imputate pe o perioadă de 48 sau 144 săptămâni utilizând imputarea multiplă (metoda MCMC) combinată cu NRI pentru eșecurile la tratament.

În studiul CIMPACT, în rândul pacienților cu răspuns PASI 75 la săptămâna 16 cărora li s-a administrat Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni și care au fost randomizați din nou pentru a li se administra fie Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni, Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, fie placebo, a existat un procent mai crescut de pacienți cu răspuns PASI 75 la săptămâna 48 în grupurile de tratament cu Cimzia comparativ cu placebo (98,0 %, 80,0 % și respectiv 36,0 %). În rândul pacienților cu răspuns PASI 75 la săptămâna 16 cărora li s-a administrat Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni și care au fost randomizați din nou pentru a li se administra fie Cimzia 400 mg o dată la 4 săptămâni, Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, fie placebo, a existat de asemenea un procent mai crescut de pacienți cu răspuns PASI 75 la săptămâna 48 în grupurile de tratament cu Cimzia comparativ cu placebo (88,6 %, 79,5 % și respectiv 45,5 %). Pentru datele lipsă s-a utilizat imputarea pe baza subiecților fără răspuns.

Calitatea vieții / Rezultate raportate de pacienți

S-au constatat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic privind Indicele calității vieții din punct de vedere dermatologic (DLQI) la săptămâna 16 (CIMPASI-1 și CIMPASI-2) față de momentul inițial, comparativ cu placebo. Scăderea medie (ameliorare) a scorului DLQI față de momentul inițial a variat între -8,9 și -11,1 cu Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, comparativ cu între -9,6 și -10,0 cu Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni, față de între -2,9 și -3,3 pentru placebo la săptămâna 16.

În plus, la săptămâna 16, tratamentul cu Cimzia a fost asociat cu o proporție mai crescută a pacienților la care s-a obținut un scor DLQI de 0 sau 1 (Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni, 45,5 % și

respectiv 50,6 %; Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, 47,4 % și respectiv 46,2 % comparativ cu placebo, 5,9 % și respectiv 8,2 %).

Îmbunătățirile scorului DLQI au fost susținute sau ușor scăzute până în săptămâna 144, inclusiv.

Pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări mai mari cu privire la scorul pe Scala de anxietate și depresie în spital (HADS)-D, în comparație cu placebo.

Imunogenitate

Datele de mai jos reflectă procentul de pacienți ale căror rezultate la teste au fost considerate pozitive pentru anticorpul anti-certolizumab pegol la un test ELISA și, ulterior, la o metodă cu sensibilitate mai ridicată, și sunt foarte dependente de sensibilitatea și specificitatea testului. Incidența observată a pozitivității anticorpilor (inclusiv anticorpi de neutralizare) la un test depinde de mai mulți factori, inclusiv sensibilitatea și specificitatea testului, metodologia testului, modul de manipulare a probei, momentul colectării probei, medicamentele concomitente și boala subiacentă. Din aceste motive, compararea incidenței anticorpilor anti-certolizumab pegol în cadrul studiilor descrise mai jos cu incidența anticorpilor din alte studii sau la alte produse poate fi neconcludentă.

Poliartrită reumatoidă

Procentul global de pacienți cu anticorpi anti-Cimzia detectabili cel puțin o dată a fost de 9,6 % în studiile controlate cu placebo pentru PAR. Aproximativ o treime din pacienții cu anticorpi pozitivi aveau anticorpi cu activitate neutralizantă *in vitro*. Pacienții tratați concomitent cu imunosupresoare (MTX) au avut o rată mai mică de dezvoltare de anticorpi față de pacienții care nu luau imunosupresoare la momentul inițial. Producerea de anticorpi s-a asociat cu concentrații plasmatice mai mici de medicament și, la unii pacienți, cu scăderea eficacității.

În două studii deschise pe termen lung (până la 5 ani de expunere), procentul global de pacienți cu anticorpi anti-Cimzia detectabili cel puțin o dată a fost de 13 % (8,4 % din totalul pacienților au format trecător anticorpi și încă 4,7 % din pacienți au format permanent anticorpi anti-Cimzia). Procentul total de pacienți care au dezvoltat anticorpi pozitiv cu o reducere constantă a concentrației plasmatice a medicamentului a fost estimat la 9,1 %. Similar studiilor controlate cu placebo, la unii pacienți pozitivitatea anticorpilor a fost asociată cu scăderea eficacității.

Un model farmacodinamic bazat pe datele studiilor de Fază III prezice că aproximativ 15 % din pacienți dezvoltă anticorpi în 6 luni la regimul de doză recomandat (200 mg la intervale de 2 săptămâni după o doză de încărcare) fără tratament concomitent cu MTX. Acest număr scade cu creșterea dozelor de tratament concomitent cu MTX. Aceste date sunt în mod rezonabil în concordanță cu datele observate.

Artrită psoriazică

Procentul global al pacienților cu anticorpi anti-Cimzia detectabili cel puțin o dată până în săptămâna 24 a fost de 11,7 % în studiul clinic placebo-controlat de fază III la pacienții cu artrită psoriazică. Formarea anticorpilor a fost asociată cu concentrații plasmatice mai reduse ale medicamentului.

Pe parcursul întregului studiu (până la 4 ani de expunere), procentul total de pacienți cu anticorpi anti-Cimzia detectabili cel puțin o dată a fost de 17,3 % (8,7 % din totalul pacienților au format trecător anticorpi și încă 8,7 % din pacienți au format permanent anticorpi anti-Cimzia). În general, procentul de pacienți care au dezvoltat anticorpi pozitiv cu o reducere constantă a concentrației plasmatice a medicamentului a fost estimat la 11,5 %.

Psoriazis în plăci

În cadrul studiilor de fază III placebo controlate și comparator activ, procentul de pacienți cu rezultat pozitiv la anticorpul împotriva Cimzia în cel puțin o ocazie în timpul tratamentului până la săptămâna 48 a fost de 8,3 % (22/265) și 19,2 % (54/281) pentru Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni și respectiv Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni. În studiile CIMPASI-1 și CIMPASI-2, șizeci de

pacienți au avut rezultat pozitiv din punct de vedere al anticorpilor, 27 dintre acești pacienți au fost evaluabili pentru anticorpii de neutralizare și au prezentat rezultat pozitiv la test. Primele apariții ale rezultatului pozitiv din punct de vedere al anticorpilor în perioada de tratament în regim deschis au fost observate la 2,8% (19/668) dintre pacienți. Rezultatul pozitiv din punct de vedere al anticorpilor a fost asociat cu o concentrație plasmatică mai scăzută și la unii pacienți cu eficacitate redusă.

Spondilartrită axială

AS001

Procentul global de pacienți cu anticorpi anti-Cimzia detectabili cel puțin o dată până în săptămâna 24 a fost de 4,4% în studiul clinic AS001 controlat cu placebo, de fază III, la pacienții cu spondilartrită axială (subpopulațiile cu spondilită anchilozantă și spondilartrită axială non-radiografică). Formarea de anticorpi s-a asociat cu concentrații plasmatice mai reduse ale medicamentului.

Pe parcursul întregului studiu (până la 192 de săptămâni), procentul total de pacienți cu anticorpi anti-Cimzia detectabili cel puțin o dată a fost de 9,6% (la 4,8% din totalul pacienților s-au format tranzitoriu anticorpi și la încă 4,8% din pacienți s-au format permanent anticorpi anti-Cimzia). În general, procentul de pacienți care au dezvoltat anticorpi cu o reducere constantă a concentrației plasmatice a medicamentului a fost estimat la 6,8%.

AS006 și C-OPTIMISE

Pentru prima dată, în cadrul studiului AS0006, a fost utilizat un test mai sensibil și tolerant la medicament (și ulterior în studiul C-OPTIMISE), care a dus la o proporție mai mare de probe care au cantități măsurabile de anticorpi anti-Cimzia și, astfel, la o incidență mai mare a clasificării pacienților drept pozitivi la anticorpi. În AS0006, incidența generală a pacienților care au avut valori pozitive de anticorpi anti-Cimzia a fost de 97% (248/255 pacienți) după maximum 52 de săptămâni de tratament. Numai cele mai mari titruri au fost asociate cu niveluri plasmatice reduse de Cimzia; cu toate acestea, nu s-a observat nici un impact asupra eficacității. Rezultate similare în ceea ce privește anticorpii anti-Cimzia au fost observate în C-OPTIMISE. Rezultatele din C-OPTIMISE au indicat și că o reducere a dozei la Cimzia 200 mg la fiecare 4 săptămâni nu a modificat rezultatele imunogenității.

Aproximativ 22% (54/248) dintre pacienții din AS0006 testați pozitiv la anticorpi anti-Cimzia în orice moment, au prezentat anticorpi clasificați drept neutralizanți. Statusul neutralizant al anticorpilor din C-OPTIMISE nu a fost evaluat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Concentrațiile plasmatice de certolizumab pegol au fost în mare parte proporționale cu doza. Parametrii de farmacocinetică observați la pacienți cu poliartrită reumatoidă și psoriazis au fost în concordanță cu cei observați la subiecții sănătoși.

Absorbție

După administrarea subcutanată, concentrațiile plasmatice maxime de certolizumab pegol au fost atinse la 54-171 de ore după injectare. Certolizumab pegol are o biodisponibilitate (F) de aproximativ 80 % (interval 76 %-88 %) după administrarea subcutanată comparativ cu administrarea intravenoasă.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție (V/F) a fost estimat la 8,01 l în cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu poliartrită reumatoidă și la 4,71 l la o analiză de farmacocinetică populațională a pacienților cu psoriazis în plăci.

Metabolizare și eliminare

PEGilarea, legarea covalentă a polimerilor PEG de peptide, întârzie eliminarea acestor structuri din circulație prin diverse mecanisme, inclusiv scăderea clearance-ului renal, scăderea proteolizei și scăderea antigenității. Prin urmare, certolizumab pegol este un fragment Fab' de anticorp conjugat cu

PEG pentru a prelungi timpul de înjumătățire plasmatică terminal prin eliminare a Fab' la o valoare comparabilă cu a unui produs cu un anticorp întreg. Timpul de înjumătățire al fazei de eliminare terminale ($t_{1/2}$) a fost de aproximativ 14 zile pentru toate dozele testate.

Clearance-ul după administrarea subcutanată a fost estimat la 21,0 ml/h, în cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu poliartrită reumatoidă cu o variabilitate între subiecți de 30,8 % (CV) și cu o variabilitate între momente diferite de 22 %. La evaluarea prin metoda ELISA anterioară, prezența anticorpilor anti-certolizumab pegol duce la o creștere de aproximativ trei ori a clearance-ului. Clearance-ul este cu 29 % mai mic, respectiv cu 38 % mai mare la pacienții cu PAR ce cântăresc 40 kg, respectiv 120 kg, comparativ cu o persoană de 70 kg. Clearance-ul în urma administrării subcutanate la pacienții cu psoriazis a fost de 14 ml/oră cu o variabilitate inter-subiect de 22,2 % (CV).

Fragmentul Fab' cuprinde compușii proteici și se așteaptă să fie degradați la peptide și aminoacizi prin proteoliză. Componentul PEG neconjugat este eliminat rapid din plasmă și este excretat renal într-o proporție necunoscută.

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii clinice specifice pentru evaluarea efectului insuficienței renale asupra farmacocineticii certolizumabului pegol sau a fracțiunii sale PEG. Cu toate acestea, analiza de farmacocinetică populațională bazată pe subiecți cu insuficiență renală ușoară nu a evidențiat niciun efect asupra clearance-ului creatininei. Există insuficiente date pentru a furniza recomandări privind dozele în insuficiența renală moderată și severă. Este de așteptat ca farmacocinetica fracțiunii PEG din certolizumab pegol să depindă de funcția renală, dar nu a fost evaluată la pacienți cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice specifice pentru evaluarea efectului insuficienței hepatice asupra farmacocineticii certolizumabului pegol.

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Nu au fost efectuate studii clinice specifice la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, nu s-a observat niciun efect al vârstei asupra farmacocineticii în cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu poliartrită reumatoidă în care 78 de subiecți (13,2 % din populație) aveau vârste de minimum 65 de ani, iar cel mai vârstnic pacient avea 83 de ani. Nu s-a observat niciun efect al vârstei la o analiză de farmacocinetică populațională a pacienților adulți cu psoriazis în plăci.

Sex

Nu există diferențe de farmacocinetică a certolizumab pegol în funcție de sex. Deoarece clearance-ul scade odată cu scăderea greutății corporale, subiecții de sex feminin pot obține, în general, o expunere sistemică la certolizumab pegol ceva mai mare.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Pe baza datelor din studiile clinice de fază II și III provenite de la pacienții cu poliartrită reumatoidă, a fost stabilită o relație populațională expunere-răspuns între concentrația plasmatică medie de certolizumab pegol în timpul unui interval de administrare (C_{med}) și eficacitate (definiția pacienților cu răspuns ACR 20). C_{med} tipică care produce jumătate din probabilitatea maximă de răspuns ACR 20 (EC50) a fost de 17 $\mu\text{g/ml}$ (II95 %: 10-23 $\mu\text{g/ml}$). În mod similar, pe baza datelor din studiile clinice de fază III provenite de la pacienții cu psoriazis, a fost stabilită o relație populațională expunere-răspuns între concentrația plasmatică de certolizumab pegol și PASI cu o CE90 de 11,1 $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile pivot de siguranță non-clinice au fost efectuate la maimuțe cynomolgus. La șobolani și maimuțe, la doze mai mari decât cele administrate la om, examenul histopatologic a evidențiat vacuolizare celulară, prezentă în special la nivelul macrofagelor, în mai multe organe (noduli limfatici, locuri de injectare, splină, suprarenală, uter, col uterin, plex coroid cerebral și în celulele epiteliale ale plexului coroid). Este posibil ca acest lucru să fie cauzat de recaptarea celulară a componentei PEG. Studiile funcționale *in vitro* cu macrofage umane vacuolizate au evidențiat păstrarea tuturor funcțiilor testate. Studiile la șobolani au evidențiat faptul că > 90 % din PEG administrat a fost eliminat în 3 luni după o doză unică, calea urinară fiind principala cale de eliminare.

Certolizumab pegol nu reacționează încrucișat cu TNF de rozătoare. De aceea, studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au fost efectuate cu un reactiv omolog pentru recunoașterea TNF de șobolan. Valoarea acestor date pentru evaluarea riscului la om poate fi limitată. Nu au fost evidențiate reacții adverse asupra stării de sănătate materne sau fertilității feminine, indicilor reproductivi embrio-fetali, peri- și post-natali la șobolani utilizând un Fab' PEGilat anti TNF α (cTN3 PF) de șobolan de la rozătoare, după supresia susținută a TNF α . La șobolani masculi, s-a observat reducerea motilității spermatozoizilor și o tendință de scădere a numărului de spermatozoizi.

Studiile de distribuție au demonstrat că trecerea prin placentă și lapte a cTN3 PF în circulația fetală și neonatală este neglijabilă. Certolizumab pegol nu se leagă de receptorul Fc neonatal uman (FcRn). Date provenite dintr-un model *ex vivo* de transfer cu circuit închis prin placentă umană sugerează un transfer redus sau neglijabil către compartimentul fetal. În plus, experimentele privind transcitoza mediată prin FcRn în celulele transfectate cu FcRn uman au evidențiat un transfer neglijabil (vezi pct. 4.6).

În studiile preclinice nu s-au evidențiat efecte mutagene sau clastogene. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu certolizumab pegol.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Vezi și pct. 6.4 pentru perioada de valabilitate aferentă păstrării la temperatura camerei de până la maximum 25°C

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Seringile preumplute pot fi păstrate la temperatura camerei (de până la 25°C) pentru o perioadă unică de maximum 10 zile, protejându-le de lumină. La sfârșitul acestei perioade, seringile preumplute **trebuie utilizate sau eliminate.**

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Siringă preumplută (sticlă de tip I) a un ml cu un cap de piston (cauciuc bromobutalic), care conține cetolizumab pegol 200 mg. Protecția pentru ac este un cauciuc butadien-stirenice care conține un derivat de latex din cauciuc natural (vezi pct. 4.4).

Cutie cu 2 seringi preumplute și 2 tamponi cu alcool.

Ambalaj multiplu care conține 6 seringi preumplute (3 cutii cu câte 2 seringi) și 6 tamponi cu alcool (3 cutii cu câte 2 tamponi).

Ambalaj multiplu care conține 10 seringi preumplute (5 cutii cu câte 2 seringi) și 10 tamponi cu alcool (5 cutii cu câte 2 tamponi).

Cutie cu 2 seringi preumplute cu teacă protectoare a acului și 2 tamponi cu alcool (pentru utilizarea numai de către profesioniștii din domeniul sănătății).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni detaliate privind pregătirea și administrarea Cimzia în seringă preumplută sunt prezentate în prospect.

Acest medicament este de unică folosință. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 01 octombrie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 Mai 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut a un ml conține certolizumab pegol 200 mg.

Certolizumab pegol este un fragment Fab' de anticorp umanizat, recombinant, împotriva factorului de necroză tumorală alfa (TNF α), produs în *Escherichia coli* și conjugat cu polietilen glicol (PEG).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluția este limpede până la opalescentă, incoloră până la galben. pH-ul soluției este aproximativ 4,7.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

Cimzia, în asociere cu metotrexatul (MTX), este indicat pentru:

- tratamentul poliartritei reumatoide active, moderată până la severă, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), inclusiv MTX, este inadecvat. Cimzia poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la MTX sau atunci când tratamentul continuu cu MTX este inadecvat.
- Tratamentul poliartritei reumatoide severe, active și progresive, la adulți care nu au fost tratați anterior cu MTX sau alte MARMB.

S-a demonstrat că Cimzia reduce rata progresiei distrucției articulare evidențiată radiografic și ameliorează funcționalitatea articulară, atunci când este administrat în asociere cu MTX.

Spondilartrită axială

Cimzia este indicat în tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială activă severă, incluzând:

Spondilita anchilozantă (SA) (cunoscută și sub denumirea de spondilartrită axială radiografică)

Adulți cu spondilită anchilozantă activă severă care au un răspuns inadecvat sau intoleranță la antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Spondilartrita axială fără dovadă radiografică de SA (cunoscută și sub denumirea de spondilartrită axială non-radiografică)

Adulți cu spondilartrită axială activă severă fără dovadă radiografică de SA, dar cu semne obiective de inflamație manifestate prin proteina C reactivă (PCR) crescută și/sau rezonanță magnetică nucleară (RMN), care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la AINS.

Artrită psoriazică

Cimzia, în asociere cu MTX, este indicat în tratamentul artritei psoriazice active la adulți când răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat.

Cimzia poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la metotrexat sau când continuarea tratamentului cu metotrexat este inadecvată.

Psoriazis în plăci

Cimzia este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapia sistemică.

Pentru detalii privind efectele terapeutice, vezi pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Cimzia. Pacienții trebuie să primească un card special de reamintire.

Doze

Poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilartrită axială, psoriazis în plăci

Doza de încărcare

Doza recomandată pentru începerea tratamentului cu Cimzia la pacienții adulți este de 400 mg (administrat ca 2 injecții subcutanate, de 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 și 4. Pentru artrita reumatoidă și artrita psoriazică, după caz, tratamentul cu MTX trebuie continuat pe durata tratamentului cu Cimzia.

Doza de întreținere

Poliartrită reumatoidă

După doza de încărcare, doza de întreținere a Cimzia pentru pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă este de 200 mg la fiecare două săptămâni. Atunci când este obținut răspuns clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. După caz, tratamentul cu MTX trebuie continuat pe durata tratamentului cu Cimzia.

Spondilartrită axială

După doza de încărcare, doza de întreținere a Cimzia pentru pacienții adulți cu spondilartrită axială este de 200 mg la fiecare 2 săptămâni sau 400 mg la fiecare 4 săptămâni. După cel puțin 1 an de tratament cu Cimzia, la pacienții cu remisie susținută, poate fi luată în considerare o doză de menținere redusă de 200 mg la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Artrită psoriazică

După doza inițială, doza de întreținere recomandată pentru Cimzia la pacienții adulți cu artrită psoriazică este de 200 mg o dată la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspuns clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. După caz, tratamentul cu MTX trebuie continuat pe durata tratamentului cu Cimzia.

Pentru indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienților la care nu s-a evidențiat un beneficiu terapeutic pe parcursul primelor 12 săptămâni de tratament.

Psoriazis în plăci

Doza de întreținere de Cimzia pentru pacienții adulți cu psoriazis în plăci după doza de început este de 200 mg o dată la 2 săptămâni. Poate fi luată în considerare o doză de 400 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții care nu răspund corespunzător (vezi pct. 5.1).

Datele disponibile pentru adulții cu psoriazis în plăci sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în decurs de 16 săptămâni de tratament. Continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție la

pacienții care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în primele 16 săptămâni de tratament. Unii pacienți cu răspuns parțial inițial pot înregistra o ameliorare ulterioară în urma continuării tratamentului după perioada de 16 săptămâni.

Doza uitată

Pacienții care uită o doză trebuie să fie sfătuiți să injecteze următoarea doză de Cimzia de îndată ce își reamintesc și apoi să continue injectarea dozelor ulterioare, așa cum au fost instruiți.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți (< 18 ani)

Siguranța și eficacitatea Cimzia la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu există date disponibile.

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei. Analizele de farmacocinetică populațională nu au evidențiat niciun efect al vârstei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică și renală

Cimzia nu a fost studiat în cazul acestor grupe de pacienți. Nu se pot face recomandări privind doza (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Tot conținutul pen-ului preumplut (1 ml) trebuie administrat doar ca injecție subcutanată. Locuri potrivite pentru injecție sunt coapsa sau abdomenul.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injecție, pacienții pot să-și autoadministreze Cimzia utilizând pen-ul preumplut, dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat și dacă se asigură supravegherea medicală în funcție de necesități. Medicul trebuie să discute cu pacientul care opțiune de injecție din cele prezentate este cea mai potrivită.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tuberculoză activă sau alte infecții severe, cum sunt stări septice sau infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficiența cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecții

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea semnelor și simptomelor de infecție, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul și după tratamentul cu Cimzia. Deoarece eliminarea de certolizumab pegol poate dura până la 5 luni, monitorizarea trebuie continuată pe tot parcursul acestei perioade (vezi pct. 4.3).

Tratamentul cu Cimzia nu trebuie inițiat în cazul pacienților cu infecții active importante din punct de vedere clinic, inclusiv infecții cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate (vezi pct. 4.3).

Pacienții care dezvoltă o infecție nouă pe durata tratamentului cu Cimzia trebuie monitorizați cu atenție. Administrarea Cimzia trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecție gravă până

când infecția este controlată. Este necesară prudență din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Cimzia la pacienții cu antecedente de infecții recidivante ori oportuniste sau cu condiții subiacente care pot predispuce pacienții la infecții, incluzând utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

Pacienții cu poliartrită reumatoidă pot să nu prezinte simptomele tipice de infecție, inclusiv febră, din cauza bolii lor și a medicamentelor concomitente. De aceea, identificare precoce a oricărei infecții, mai ales recunoașterea precoce a prezentărilor clinice atipice ale infecțiilor grave este esențială pentru reducerea la minim a întârzierii diagnosticării și pentru inițierea tratamentului.

Infecții grave, inclusiv sepsis și tuberculoză (inclusiv cea miliară, diseminată și formele extrapulmonare) și alte infecții oportuniste (de exemplu histoplasmoză, nocardia, candidoză) au fost raportate la pacienții care utilizează Cimzia. Unele dintre aceste evenimente au fost letale.

Tuberculoză

Înainte de inițierea tratamentului cu Cimzia, toți pacienții trebuie evaluați atât pentru depistarea tuberculozei active cât și a celei inactivă (latente). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată a pacienților cu antecedente personale de tuberculoză, sau un posibil contact anterior cu pacienți cu tuberculoză activă, precum și tratament imunosupresor anterior și/sau prezent. La toți pacienții trebuie efectuate testele de screening adecvate, de exemplu intradermoreacția la tuberculină și radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în cardul de reamintire al pacientului. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament de riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții care sunt grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, înainte de inițierea sau în timpul tratamentului, tratamentul cu Cimzia nu trebuie inițiat sau trebuie să fie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Dacă este suspectată tuberculoza inactivă (latentă), trebuie solicitat consultul unui medic specialist în tratamentul tuberculozei. În toate situațiile descrise în continuare, trebuie analizat cu foarte mare atenție raportul risc/beneficiu al tratamentului cu Cimzia.

Dacă este diagnosticată tuberculoză latentă, înainte de inițierea tratamentului cu Cimzia trebuie inițiat un tratament antituberculos corespunzător în conformitate cu recomandările locale. Utilizarea tratamentului antituberculos trebuie, de asemenea, luată în considerare înainte de inițierea tratamentului cu Cimzia la pacienții cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă pentru care nu se poate confirma o perioadă corespunzătoare de tratament, și la pacienții care au factori de risc semnificativ pentru tuberculoză în ciuda testului negativ pentru tuberculoză latentă. Testele biologice pentru screening-ul tuberculozei trebuie luate în considerare înainte de începerea tratamentului cu Cimzia dacă există posibilitatea unei infecții tuberculoase latente, indiferent de vaccinarea BCG.

Chiar dacă s-a efectuat tratament profilactic anterior sau concomitent pentru tuberculoză, au apărut cazuri de tuberculoză activă la pacienții tratați cu antagoniști de TNF, inclusiv Cimzia. Unii pacienți care au fost tratați cu succes pentru tuberculoză activă, au dezvoltat din nou tuberculoză în timpul tratamentului cu Cimzia.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite consult medical dacă în timpul sau după tratamentul cu Cimzia apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de exemplu tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate, apatie).

Reactivarea virusului hepatic B (VHB)

Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții tratați cu un antagonist de TNF, inclusiv certolizumab pegol, care sunt purtători cronici ai acestui virus (adică, pozitivi pentru antigenul de suprafață). Unele cazuri au avut un deznodământ letal.

Înainte de inițierea tratamentului cu Cimzia, pacienții trebuie testați dacă au infecție cu VHB. Pentru cazul pacienților care prezintă test pozitiv pentru infecția cu VHB, se recomandă consultarea cu un medic cu expertiză în tratamentul hepatitei de tip B.

Purtătorii de VHB care necesită tratament cu Cimzia trebuie monitorizați îndeaproape pentru descoperirea semnelor și simptomelor infecției active cu VHB pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate cu privire la tratamentul pacienților purtători de VHB cu antivirale în asociere cu antagoniști de TNF, pentru prevenția reactivării infecției cu VHB. La pacienții la care se produce reactivarea infecției cu VHB, administrarea Cimzia trebuie oprită și trebuie început un tratament anti-viral eficace alături de terapie de susținere adecvată.

Afecțiuni maligne și tulburări limfoproliferative

Nu se cunoaște rolul potențial al tratamentului cu antagonist de TNF în ceea ce privește apariția afecțiunilor maligne. Este necesară precauție când se ia în considerare tratamentul cu antagoniști de TNF la pacienții cu antecedente de afecțiuni maligne sau când se ia în considerare continuarea tratamentului la pacienții la care apar afecțiuni maligne.

Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariției limfoamelor, a leucemiei sau a altor afecțiuni maligne la pacienții tratați cu antagoniști de TNF.

În studiile clinice cu Cimzia și alți antagoniști de TNF, au fost raportate mai multe cazuri de limfom și alte afecțiuni maligne în cazul pacienților cărora li s-au administrat antagoniști de TNF, comparativ cu pacienții din grupul de control cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.8). În experiența de după punerea pe piață au fost raportate cazuri de leucemie la pacienți tratați cu un antagonist de TNF. Există un risc de fond crescut privind apariția limfoamelor și a leucemiei la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă și de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc.

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienți cu afecțiuni maligne în antecedente sau pacienți care au continuat tratamentul cu Cimzia după apariția de boli maligne în timpul acestui tratament.

Cancere cutanate

Melanomul și carcinomul cu celule Merkel au fost raportate la pacienți cărora li s-au administrat antagoniști de TNF, inclusiv certolizumab pegol (vezi pct. 4.8). Se recomandă examinarea periodică a pielii la toți pacienții, în special la cei care prezintă factori de risc pentru cancerul cutanat.

Afecțiuni maligne la copii și adolescenți

În experiența de după punerea pe piață au fost raportate afecțiuni maligne, unele letale, în cazul copiilor, adolescenților și tinerilor adulți (cu vârsta până la 22 ani) tratați cu antagoniști de TNF (tratamentul a fost inițiat la o vârstă mai mică sau egală cu 18 ani). Aproximativ jumătate din cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au fost reprezentate de o varietate de malignități, inclusiv malignități rare, asociate de obicei cu suprimarea funcției imune. Riscul dezvoltării malignităților la copii și adolescenți tratați cu antagoniști de TNF nu poate fi exclus.

După punerea pe piață s-au raportat cazuri de limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT) la pacienți tratați cu antagoniști TNF. Acest tip rar de limfom cu celule T este o afecțiune cu evoluție gravă și de obicei este letală. Majoritatea cazurilor raportate pentru antagoniști de TNF au apărut la pacienți adolescenți și tineri adulți cu boală Crohn sau colită ulceroasă. Aproape tuturor acestor pacienți li se administrase tratament cu imunosupresivele azatioprină și/sau 6-mercaptopurină concomitent cu un antagonist de TNF la momentul diagnosticului sau anterior acestuia. Nu poate fi exclus riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu Cimzia.

Boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Într-un studiu clinic de tatonare evaluând utilizarea altui antagonist de TNF, infliximab, au fost raportate mai multe cazuri de afecțiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului, la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) moderată până la severă, tratați cu

infiximab, comparativ cu un grup de control. Toți pacienții aveau un istoric de fumat în exces. De aceea, este necesară precauție atunci când se utilizează orice antagonist de TNF la pacienții cu BPOC, precum și la pacienții cu risc crescut pentru afecțiunile maligne cauzate de fumatul excesiv.

Insuficiență cardiacă congestivă

Cimzia este contraindicat la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată sau severă (vezi pct. 4.3). Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist de TNF, a fost observată agravarea insuficienței cardiace congestive și creșterea mortalității determinate de insuficiența cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de insuficiență cardiacă congestivă la pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu Cimzia. Cimzia trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Tratamentul cu Cimzia trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele preexistente.

Reacții hematologice

Au fost raportate cazuri rare de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică, în cazul tratamentului cu antagoniști de TNF. În cazul tratamentului cu Cimzia au fost raportate reacțiile adverse la nivelul sistemului hematopoietic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu leucopenie, pancitopenie, trombocitopenie) (vezi pct. 4.8). Toți pacienții tratați cu Cimzia trebuie atenționați să solicite imediat consult medical dacă apar semne și simptome care sugerează tulburări hematologice (de exemplu febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Cimzia trebuie luată în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Evenimente neurologice

Utilizarea de antagoniști de TNF a fost asociată în cazuri rare cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice și/sau a parametrilor radiografici de boală demielinizantă, inclusiv a sclerozei multiple. În cazul pacienților cu afecțiuni demielinizante preexistente sau cu debut recent, beneficiile și riscurile tratamentului cu antagonist de TNF trebuie monitorizate cu atenție înainte de începerea tratamentului cu Cimzia. La pacienții tratați cu Cimzia au fost raportate cazuri rare de tulburări neurologice, inclusiv tulburări convulsive, nevrită și neuropatie periferică.

Hipersensibilitate

Au fost raportate cazuri rare de reacții severe de hipersensibilitate după administrarea Cimzia. Unele dintre aceste reacții au apărut după prima administrare a Cimzia. Dacă apar reacții severe, administrarea Cimzia trebuie să fie întreruptă imediat și trebuie instituit tratament corespunzător.

Există date limitate privind utilizarea Cimzia la pacienții care au prezentat o reacție severă de hipersensibilitate la un alt antagonist de TNF; la acești pacienți este necesară precauție.

Sensibilitate la latex

Protecția pentru ac în interiorul capacului detașabil al stiloului injector (pen) preumplut Cimzia conține un derivat de latex din cauciuc natural (vezi pct. 6.5).

Contactul cu latexul din cauciuc natural poate cauza reacții alergice severe la persoanele sensibile la latex. Nu a fost detectată proteină antigenică din latex, până în prezent, în capacul detașabil pentru acul stiloului injector (pen) preumplut Cimzia. Cu toate acestea, un risc potențial de hipersensibilitate nu poate fi exclus complet la persoanele sensibile la latex.

Imunodeprimare

Deoarece factorul de necroză tumorală (TNF) mediază inflamația și modulează răspunsul imun celular, există posibilitatea ca antagoniștii de TNF, inclusiv Cimzia, să provoace imunodeprimare, care afectează apărarea gazdei împotriva infecțiilor și neoplaziilor.

Autoimunitate

Tratamentul cu Cimzia poate determina formarea de anticorpi antinucleari (ANA) și, mai puțin frecvent, apariția unui sindrom pseudolupic (vezi pct. 4.8). Nu este cunoscut impactul pe termen lung al tratamentului cu Cimzia privind dezvoltarea bolilor autoimune. Tratamentul cu Cimzia trebuie

întrerupt dacă la un pacient apar simptome sugestive de sindrom asemănător lupusului. Tratamentul cu Cimzia nu a fost studiat în mod special la pacienți cu lupus (vezi pct. 4.8).

Vaccinări

Pacienților tratați cu Cimzia li se pot efectua vaccinări, cu excepția vaccinurilor cu virus viu. Nu sunt disponibile date privind răspunsul la vaccinările cu virus viu sau transmiterea secundară a infecției de către vaccinurile cu virus viu la pacienți tratați cu Cimzia. Vaccinurile cu virus viu nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Cimzia.

Într-un studiu clinic controlat placebo efectuat la pacienți cu poliartrită reumatoidă, a fost observat un răspuns umoral similar între tratamentul cu Cimzia și administrarea de placebo atunci când vaccinul polizaharidic pneumococic și vaccinul gripal au fost administrate simultan cu Cimzia. Pacienții la care s-a administrat concomitent Cimzia și metotrexat au avut un răspuns umoral mai redus în comparație cu pacienții la care s-a administrat Cimzia în monoterapie. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei constatări.

Utilizarea concomitentă cu alte produse biologice

În cadrul studiilor clinice în care s-a utilizat concomitent anakinra (un antagonist de interleukină-1) sau abatacept (un modulator CD28) și un alt antagonist de TNF, etanercept, au fost raportate infecții severe și neutropenie, fără evidențierea unor beneficii suplimentare comparativ cu administrarea de antagonist de TNF în monoterapie. Din cauza tipului de evenimente adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane cu antagonist de TNF, fie abatacept, fie anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea, și în cazul administrării concomitente de anakinra sau abatacept și alți antagoniști de TNF. De aceea, nu este recomandată utilizarea Cimzia în asocieri cu anakinra sau abatacept (vezi pct. 4.5).

Chirurgie

Există experiență limitată cu privire la siguranța procedurilor chirurgicale la pacienții tratați cu Cimzia. Dacă se intenționează să se efectueze o intervenție chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire de 14 zile al certolizumab pegol. În cazul în care un pacient necesită intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Cimzia, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecțiilor și trebuie luate măsuri corespunzătoare.

Teste ale timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT)

La pacienții tratați cu Cimzia a fost identificată interferența cu anumite teste de coagulare. Cimzia poate cauza creșterea eronată a valorilor aPTT la pacienții cu anomalii de coagulare. Acest efect s-a observat în cazul testului PTT- anticoagulant lupic (AL) și a testelor automate pentru timpul de tromboplastină parțial activată țintă standard (STA-PTT) de la Diagnostica Stago și a testelor cu lichid HemosIL APTT-SP și cu HemosIL cu dioxid de siliciu liofilizat de la Instrumentation Laboratories. De asemenea, pot fi afectate și alte teste aPTT. Nu există nicio dovadă ca tratamentul cu Cimzia ar avea vreun efect asupra coagulării *in vivo*. După ce pacienții sunt tratați cu Cimzia, trebuie acordată atenție la interpretarea rezultatelor de coagulare anormale. Nu s-au observat interferențe cu testele timpului de trombină (TT) și ale timpului de protrombină (TP).

Pacienți vârstnici

Deși experiența este limitată în cadrul studiilor clinice, se pare că a existat o incidență mai mare a infecțiilor în rândul pacienților ≥ 65 de ani, comparativ cu pacienții tineri. Este necesară precauție în cazul tratării pacienților vârstnici și trebuie acordată o atenție specială având în vedere apariția infecțiilor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul concomitent cu metotrexat, corticosteroizi, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) și analgezice, bazat pe o analiză farmacocinetică populațională, nu a evidențiat niciun efect asupra farmacocineticii certolizumabului pegol.

Nu este recomandată utilizarea de certolizumab pegol în asociere cu anakinra sau abatacept (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de Cimzia cu metotrexat nu a avut efecte semnificative asupra farmacocineticii metotrexatului. În cazul comparării studiilor, farmacocinetica certolizumabului pegol a fost similară cu cea observată anterior la subiecții sănătoși.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Pentru femeile cu potențial fertil trebuie avută în vedere utilizarea mijloacelor contraceptive adecvate. Pentru femeile care intenționează să rămână gravide, se poate considera continuarea contracepției timp de 5 luni după ultima doză de Cimzia din cauza ratei de eliminare a acesteia (vezi pct. 5.2), dar trebuie avută în vedere și necesitatea tratamentului pentru femeie (a se vedea mai jos).

Sarcina

Datele colectate prospectiv de la mai mult de 1 300 de sarcini expuse la Cimzia, cu rezultate cunoscute, care au inclus peste 1 000 de sarcini cu expunere în timpul primului trimestru, nu indică niciun efect referitor la malformații ale Cimzia.

Se colectează date suplimentare, deoarece experiența clinică disponibilă este în continuare prea limitată pentru a concluziona că nu există nicio creștere a riscului asociat cu administrarea Cimzia în timpul sarcinii.

Studiile la animale utilizând un anticorp de rozătoare anti TNF α de șobolan nu au evidențiat dovezi de afectare a fertilității sau de efecte nocive asupra fătului. Dar acestea sunt insuficiente în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere la om (vezi pct. 5.3). Administrarea Cimzia în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acțiunii medicamentului de inhibare a TNF α .

Cimzia trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Studiile non-clinice sugerează un nivel redus sau neglijabil al transferului placentar pentru un fragment Fab omolog cu al certolizumab pegol (fără fragment Fc) (vezi pct. 5.3.).

Într-un studiu clinic, 16 femei au fost tratate în timpul sarcinii cu certolizumab pegol (200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni). Concentrațiile plasmatiche de certolizumab pegol măsurate la 14 nou-născuți la naștere au fost sub limita de detecție (BLQ, Below the Limit of Quantification) în 13 probe; una dintre acestea a fost de 0,042 $\mu\text{g/ml}$, cu un raport plasmatic nou-născut/mamă la naștere de 0,09 %. La săptămâna 4 și săptămâna 8, toate concentrațiile la nou-născuți au fost BLQ. Semnificația clinică a concentrațiilor scăzute de certolizumab pegol pentru nou-născuți nu se cunoaște. Se recomandă să se aștepte cel puțin 5 luni după ultima administrare a Cimzia la mamă în timpul sarcinii înainte de administrarea vaccinurilor cu virus viu sau cu virus viu atenuat (de exemplu, vaccin BCG), cu excepția cazului în care beneficiul vaccinării depășește net riscul teoretic asociat cu administrarea vaccinurilor cu virus viu sau cu virus viu atenuat la nou-născuți.

Alăptarea

Într-un studiu clinic realizat pe 17 femei tratate cu Cimzia care alăptau, a fost observat un transfer minimal de certolizumab pegol din plasmă în lapte. Procentul din doza maternă de certolizumab pegol care ajunge la sugar într-o perioadă de 24 de ore a fost estimat între 0,04 % și 0,30 %. În plus, deoarece certolizumab pegol este o proteină care este degradată în tractul gastro-intestinal după administrarea orală, biodisponibilitatea absolută se preconizează a fi foarte redusă la un sugar alăptat la sân.

În consecință, Cimzia poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Au fost observate efecte asupra măsurătorilor motilității spermatozoizilor și o tendință de reducere a numărului lor la masculii de rozătoare, fără efect evident asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

Într-un studiu clinic efectuat în vederea evaluării efectului certolizumab pegol asupra parametrilor de calitate ai spermei, au fost randomizați 20 de subiecți sănătoși de sex masculin pentru a li se administra o singură doză subcutanată de 400 mg de certolizumab pegol sau placebo. Pe parcursul perioadei de urmărire de 14 săptămâni, nu a fost observat niciun efect al tratamentului cu certolizumab pegol asupra parametrilor calității spermei în comparație cu administrarea de placebo.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cimzia poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea Cimzia poate să apară amețeală (inclusiv vertij, tulburări de vedere și fatigabilitate) (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Poliartrită reumatoidă

Cimzia a fost studiat la 4049 pacienți cu poliartrită reumatoidă în cadrul unor studii clinice controlate și deschise, pe o perioadă de până la 92 luni.

În studiile controlate cu placebo, pacienții cărora li s-a administrat Cimzia au prezentat o durată de expunere de aproximativ 4 ori mai mare decât în grupul cu placebo. Această diferență în ceea ce privește expunerea se datorează în principal faptului că este mai probabil ca pacienții cu placebo să se retragă precoce din studiu. În plus, studiile RA-I și RA-II impuneau excluderea pacienților care nu răspundeau la tratament la săptămâna 16, majoritatea acestora fiind din grupul cu placebo.

Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada studiilor clinice controlate a fost de 4,4 % pentru pacienții tratați cu Cimzia și de 2,7 % pentru pacienții la care s-a administrat placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au făcut parte din clasa „Infecții și infestări” a clasificării pe aparate, sisteme și organe, fiind raportate la 14,4 % dintre pacienții tratați cu Cimzia și la 8,0 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, din clasa „Tulburări generale și la nivelul locului de administrare”, fiind raportate la 8,8,0 % dintre pacienții tratați cu Cimzia și la 7,4 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo și tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat, fiind raportate la 7,0 % dintre pacienții tratați cu Cimzia și 2,4 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Spondilartrită axială

Cimzia a fost studiată inițial la un număr de 325 pacienți cu spondilartrită axială activă (inclusiv spondilita anchilozantă și spondilartrită axială non-radiografică) într-un studiu clinic AS001 pe o durată de până la 4 ani, care includea o fază placebo-controlată de 24 săptămâni, urmată de o perioadă cu doză oarbă de 24 săptămâni și o perioadă de tratament în regim deschis de 156 săptămâni. Cimzia a fost studiată ulterior la 317 pacienți cu spondilartrită axială non-radiografică în cadrul unui studiu controlat cu placebo timp de 52 de săptămâni (AS0006). Cimzia a fost studiată și la pacienții cu spondilartrită axială (inclusiv spondilita anchilozantă și spondilartrita axială non-radiografică) în cadrul unui studiu clinic de până la 96 de săptămâni, care a inclus o fază de introducere în regim deschis de 48 de săptămâni (N=736) urmată de o fază controlată cu placebo de 48 de săptămâni (N=313) pentru pacienții cu remisie susținută (C-OPTIMISE). Cimzia a fost studiat, de asemenea, într-un studiu în regim deschis cu durată de 96 de săptămâni la 89 de pacienți cu axSpA cu antecedente de pusee de uveită, documentate anterior. În toate cele 4 studii, profilul de siguranță pentru acești pacienți a fost în concordanță cu profilul de siguranță la pacienții cu poliartrită reumatoidă și cu experiența anterioară cu Cimzia.

Artrită psoriazică

Cimzia a fost studiat la un număr de 409 pacienți cu artrită psoriazică într-un studiu clinic PsA001 pe o durată de până la 4 ani, care includea o fază placebo-controlată de 24 săptămâni, urmată de o

perioadă cu doză oarbă de 24 săptămâni și o perioadă de tratament în regim deschis de 168 săptămâni. Profilul de siguranță pentru pacienții cu artrită psoriatică tratați cu Cimzia a fost în concordanță cu profilul de siguranță la pacienții cu poliartrită reumatoidă și cu experiența anterioară cu Cimzia.

Psoriazis în plăci

Cimzia a fost studiat la 1112 pacienți cu psoriazis în studii controlate și în regim deschis cu durata de până la 3 ani. În programul de fază III, perioada inițială și cea de întreținere au fost urmate de o perioadă de tratament în regim deschis cu durata de 96 săptămâni (vezi pct. 5.1). Profilul de siguranță pe termen lung al Cimzia 400mg o dată la 2 săptămâni și al Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni a fost în general similar și în concordanță cu experiența anterioară cu Cimzia.

În timpul studiilor clinice controlate până la săptămâna 16, procentul pacienților cu evenimente adverse grave a fost de 3,5 % pentru Cimzia și 3,7 % pentru placebo. Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse în cadrul studiilor clinice controlate a fost de 1,5 % pentru Cimzia și 1,4 % pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate până în săptămâna 16 au fost incluse în clasele de organe, aparate și sisteme Infecții și infestări, raportate la 6,1 % dintre pacienții în tratament cu Cimzia și 7 % dintre pacienții cărora li se administra placebo, Tulburări generale și la nivelul locului de administrare, raportate la 4,1 % dintre pacienții în tratament cu Cimzia și 2,3 % dintre pacienții cărora li se administra placebo și Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat, raportate la 3,5 % dintre pacienții în tratament cu Cimzia și 2,8 % dintre pacienții cărora li se administra placebo.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse bazate în principal pe experiența din studiile clinice placebo controlate și cazurile ulterioare punerii pe piață, pentru care exista cel puțin o posibilitate de a fi asociate cu Cimzia, sunt menționate în Tabelul 1 de mai jos, în funcție de frecvență și clasificarea pe aparate, organe și sisteme. Categoriile de frecvență au fost definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacțiile adverse în cadrul studiilor clinice și în cadrul experienței de după punerea pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente	infecții bacteriene (inclusiv abcese), infecții virale (inclusiv herpes zoster, papilomavirus, gripă)
	Mai puțin frecvente	sepsis (inclusiv insuficiență multiplă de organe, șoc septic), tuberculoză (inclusiv cea miliară, diseminată și formele extrapulmonare), infecții fungice (include infecții oportuniste)
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	malignități hematologice și limfatice (incluzând limfom și leucemie), tumori solide ale organelor, cancere cutanate altele decât melanomul, leziuni precanceroase (inclusiv leucoplakie orală, nev melanocitar), tumori benigne și chisturi (inclusiv papilom cutanat)
	Rare	tumori gastro-intestinale, melanom
	Cu frecvență necunoscută	Carcinom cu celule Merkel*, sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	tulburări ale eozinofilelor, leucopenie (inclusiv neutropenie, limfopenie)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
	Mai puțin frecvente	anemie, limfadenopatie, trombocitopenie, trombocitoză
	Rare	pancitopenie, splenomegalie, eritrocitoză, anomalii morfologice ale globulelor albe
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	vasculită, lupus eritematos, hipersensibilitate la medicament (incluzând șoc anafilactic), afecțiuni alergice, autoanticorpi pozitivi
	Rare	edem angioneurotic, sarcoidoză, boala serului, paniculită (inclusiv eritem nodos), agravarea simptomelor dermatomiozitelor**
Tulburări endocrine	Rare	tulburări tiroidiene
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	dezechilibru electrolitic, dislipidemie, tulburări ale apetitului alimentar, modificări ale greutății corporale
	Rare	Hemosideroză
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	anxietate și tulburări ale dispoziției (incluzând simptome asociate)
	Rare	tentativă de suicid, delir, tulburări mentale
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	cefalee (inclusiv migrenă), anomalii senzoriale
	Mai puțin frecvente	neuropatie periferică, amețeli, tremor
	Rare	convulsii, inflamarea nervilor cranieni, tulburări de coordonare sau echilibru
	Cu frecvență necunoscută	scleroză multiplă*, sindrom Guillain-Barré*
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	tulburări vizuale (inclusiv scăderea vederii), inflamație a ochilor și a ploapelor, tulburări lacrimale
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	tinitus, vertij
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	cardiomiopatii (inclusiv insuficiență cardiacă), boală ischemică coronariană, aritmii (inclusiv fibrilație atrială), palpitații
	Rare	pericardită, bloc atrioventricular
Tulburări vasculare	Frecvente	hipertensiune arterială
	Mai puțin frecvente	hemoragii sau sângerări (la orice nivel), hipercoagulare (inclusiv tromboflebită, embolie pulmonară), sincopă, edem (inclusiv periferic, facial), echimoze (inclusiv hematom, peteșii)
	Rare	accident cerebrovascular, arterioscleroză, fenomen Raynaud, livedo reticularis, telangiectazii
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	astm bronșic și simptome înrudite, revărsat pleural și simptome pleurale, inflamație și congestie a tractului respirator, tuse
	Rare	boală pulmonară interstițială, pneumonită
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	greață
	Mai puțin frecvente	ascită, ulcer și perforație gastro-intestinală, inflamație a tractului gastro-intestinal (orice nivel), stomatită, dispepsie, distensie abdominală, uscăciune oro-faringiană
	Rare	odinofagie, hipermotilitate

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	hepatită (inclusiv creșterea enzimelor hepatice)
	Mai puțin frecvente	hepatopatie (inclusiv ciroză), coleastă, creșterea concentrației sanguine de bilirubină
	Rare	litiază biliară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	erupții cutanate
	Mai puțin frecvente	alopecie, apariția sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmo-plantar) și afecțiuni înrudite, dermatită și eczemă, afecțiuni ale glandelor sudoripare, ulcer cutanat, fotosensibilitate, acnee, modificări de culoare ale pielii, piele uscată, afecțiuni ale unghiilor și ale patului unghial
	Rare	exfoliere și descumare cutanată, afecțiuni buloase, tulburări ale texturii părului, Sindromul Stevens-Johnson **, eritemul multiform **, reacții lichenoide
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	tulburări musculare, creșterea concentrației sanguine a creatinfosfokinazei,
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	insuficiență renală, hematurie, simptome vezicale și uretrale
	Rare	nefropatie (inclusiv nefrită)
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Mai puțin frecvente	tulburări ale ciclului menstrual și tulburări hemoragice uterine (inclusiv amenoree), afecțiuni ale sânelor
	Rare	disfuncție sexuală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	febră, durere (la orice nivel), astenie, prurit (la orice nivel), reacție la locul de injectare
	Mai puțin frecvente	frisoane, sindrom pseudogripal, percepție alterată a temperaturii, transpirații nocturne, eritem facial
	Rare	fistule (orice localizare)
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	creșterea concentrației sanguine a fosfatazei alcaline, prelungirea timpului de coagulare
	Rare	creșterea concentrației sanguine de acid uric
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	leziuni cutanate, tulburări de vindecare

* Aceste evenimente au fost legate de clasa antagoniștilor de TNF, dar incidența în cazul folosirii certolizumab pegol nu este cunoscută.

** Aceste evenimente au fost legate de clasa antagoniștilor TNF.

Următoarele reacții adverse suplimentare au fost observate mai puțin frecvente în cazul folosirii Cimzia pentru alte indicații: stenoză și obstrucții gastro-intestinale, alterarea stării generale, avort spontan și azoospermie.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

Rata incidenței cazurilor noi de infecții în studiile clinice controlate cu placebo cu poliartrită reumatoidă a fost de 1,03 per pacient-an pentru toți pacienții tratați cu Cimzia și 0,92 per pacient-an pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Infecțiile au fost reprezentate în primul rând de infecții de tract respirator superior, infecții ale căilor urinare, infecții de tract respirator inferior și infecții virale herpetice (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În studiile clinice controlate cu placebo în artrita reumatoidă au existat mai multe cazuri noi de infecții grave la grupurile de pacienți tratați cu Cimzia (0,07 per pacient-an pentru toate dozele), comparativ cu placebo (0,02 per pacient-an). Cele mai frecvente infecții grave au inclus pneumonia, infecții de tuberculoză. Infecțiile grave au inclus și infecțiile oportuniste invazive (de exemplu pneumocistoză, esofagită fungică, nocardiază și herpes zoster diseminat). Nu există nicio dovadă de creștere a riscului de infecții în cazul continuării expunerii în timp (vezi pct. 4.4).

Rata de incidență a noilor cazuri de infecții în cadrul studiilor clinice placebo controlate în psoriazis a fost de 1,37 per pacient-an pentru toți pacienții tratați cu Cimzia și 1,59 per pacient-an pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Infecțiile au fost reprezentate în principal de infecții la nivelul tractului respirator și infecții virale (incluzând infecții herpetice). Incidența infecțiilor grave a fost de 0,02 per pacient-an la pacienții tratați cu Cimzia. Nu s-au raportat infecții grave la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Nu există dovezi cu privire la un risc crescut de infecții în cazul expunerii continuate în timp

Tulburări maligne și limfoproliferative

În studiile clinice cu Cimzia în poliartrita reumatoidă în care au fost tratați un total de 4049 pacienți, reprezentând 9277 pacienți-ani, au fost detectate 121 tulburări maligne, inclusiv 5 cazuri de limfom, exceptând afecțiunile maligne non-melanom. În studiile clinice cu Cimzia în poliartrita reumatoidă, cazurile de limfoame au apărut cu o incidență de 0,05 per 100 pacienți-ani, iar melanomul cu o incidență de 0,08 per 100 pacienți-ani (vezi pct. 4.4). Un caz de limfom a fost observat și în studiul clinic de fază III în artrita psoriazică.

Cu excepția cancerului de tip non-melanom, s-au observat 11 cazuri de malignități, inclusiv 1 caz de limfom, în studiile clinice Cimzia psoriazis, în care au fost tratați un număr total de 1112 pacienți, reprezentând 2300 pacienți-ani.

Autoimunitate

În studiile pivot în artrita reumatoidă, dintre subiecții care au fost ANA negativi la momentul inițial, 16,7 % dintre cei tratați cu Cimzia au dezvoltat titruri pozitive de ANA, comparativ cu 12,0 % dintre subiecții din grupul cu placebo. Dintre subiecții care au fost anticorpi anti-ADN negativi la momentul inițial, 2,2 % dintre cei tratați cu Cimzia au dezvoltat titruri de anticorpi anti-ADN, comparativ cu 1,0 % dintre subiecții din grupul cu placebo. Atât în studiile clinice controlate cu placebo cât și în cele de monitorizare deschise, pentru poliartrita reumatoidă, a fost raportat mai puțin frecvent sindrom pseudolupic. Au existat raportări rare de alte afecțiuni mediate imun; legătura causală cu Cimzia nu este cunoscută. Impactul pe termen lung al tratamentului cu Cimzia asupra dezvoltării bolilor autoimune nu este cunoscut.

Reacții la locul de injectare

În studiile controlate cu placebo pentru poliartrita reumatoidă, 5,8 % dintre pacienții tratați cu Cimzia au prezentat reacții la locul de injectare precum eritem, prurit, hematom, durere, edem sau echimoze, comparativ cu 4,8 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Durerea la locul injectării a fost observată la 1,5 % dintre pacienții tratați cu Cimzia, niciun caz neducând la retragere din studiu.

Creșteri ale creatin fosfokinazei

Frecvența creșterilor creatin fosfokinazei (CPK) a fost în general mai mare la pacienții cu SpAax în comparație cu populația cu AR. Frecvența a fost crescută atât la pacienții tratați cu placebo (2,8 % vs. 0,4 % la populațiile cu SpAax și, respectiv, cu AR), cât și la pacienții tratați cu Cimzia (4,7 % vs. 0,8 % la populațiile cu SpAax și, respectiv, cu AR). Creșterile CPK în studiul SpAax au fost, în principal ușoare până la moderate, de natură tranzitorie și cu o semnificație clinică necunoscută, neexistând nici un caz care să conducă la retragerea din studiu.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. S-au administrat doze repetate de până la 800 mg subcutanat și 20 mg/kg intravenos. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacienții să fie monitorizați cu atenție pentru apariția de reacții sau efecte adverse, iar tratamentul simptomatic adecvat trebuie inițiat imediat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF α), codul ATC: L04AB05.

Mecanism de acțiune:

Cimzia are o afinitate mare pentru TNF α uman și se leagă cu o constantă de disociere (KD) de 90 pM. TNF- α este o citokină proinflamatorie cheie cu un rol central în procesul inflamator. Cimzia neutralizează selectiv TNF- α (CI₉₀ de 4 ng/ml pentru inhibarea TNF- α uman în testul *in vitro* de citotoxicitate pe fibrosarcom murin L929) dar nu neutralizează limfotoxina α (TNF- β).

S-a evidențiat faptul că Cimzia neutralizează TNF- α uman solubil și asociat membranelor într-un mod ce depinde de doză. Incubația monocitelor cu Cimzia a dus la inhibarea dependentă de doză a producerii de TNF- α și IL-1 β induse de lipopolizaharide (LPS) la nivelul monocitelor umane.

Cimzia nu conține o regiune cu fragment cristalizabil (Fc), care este prezentă în mod normal la nivelul unui anticorp complet și, de aceea, nu fixează complementul și nu determină citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi *in vitro*. Nu induce apoptoza *in vitro* a monocitelor sau limfocitelor din sângele uman periferic și nici degranularea neutrofilelor.

Eficacitate clinică:

Poliartrită reumatoidă

Eficacitatea și siguranța Cimzia au fost evaluate în 2 studii dublu-orb, randomizate, controlate cu placebo la pacienți cu vârsta ≥ 18 ani cu poliartrită reumatoidă activă diagnosticați conform criteriilor Colegiului american de reumatologie (American College of Rheumatology –ACR), RA-I (RAPID 1) și RA-II (RAPID 2). Pacienții aveau fiecare ≥ 9 articulații inflamate și dureroase și aveau PAR activă de cel puțin 6 luni la momentul inițial. În ambele studii, Cimzia s-a administrat subcutanat în asociere cu MTX pe cale orală, timp de cel puțin 6 luni, cu doze stabile de cel puțin 10 mg pe săptămână timp de 2 luni. Nu există experiență cu Cimzia în asociere cu alte MARMB (medicamente antireumatice modificatoare ale bolii) în afară de MTX.

Eficacitatea și siguranța Cimzia a fost evaluată la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, la care nu se administraseră MARMB, într-un studiu dublu-orb, placebo-controlat, randomizat (C EARLY). În studiul C EARLY pacienții erau în vârstă ≥ 18 ani și aveau fiecare ≥ 4 articulații inflamate și dureroase și trebuia să fi fost diagnosticați cu poliartrită reumatoidă activă și progresivă, moderată până la severă, în interval de 1 an (conform criteriilor de clasificare definite de ACR/Liga Europeană Împotriva Reumatismului 2010). Pacienții aveau un timp mediu de la diagnosticul inițial de 2,9 luni și cărora nu li se administraseră MARMB (inclusiv MTX). Atât pentru grupul Cimzia, cât și pentru cel placebo, MTX a fost inițiat în Săptămâna 0 (10 mg/săptămână), ulterior doza fiind crescută treptat până la doza maximă tolerată în Săptămâna 8 (min. 15 mg/săptămână, max. 25 mg/săptămână) și a fost menținută pe toată perioada de desfășurare a studiului (doza medie de MTX după Săptămâna 8 pentru placebo și Cimzia a fost de 22,3 mg/săptămână și, respectiv, 21,1 mg/săptămână).

Tabelul 2 Descrierea studiului clinic

Număr studiu	Număr pacienți	Regim doză activă	Obiective studiu
RA-I (52 săptămâni)	982	400 mg (săptămânile 0, 2, 4) în asociere cu MTX 200 mg sau 400 mg la intervale de 2 săptămâni în asociere cu MTX	Evaluarea tratării semnelor și simptomelor și inhibării afectării structurale. Criterii finale principale combinate de evaluare: ACR 20 la săptămâna 24 și modificarea mTSS la săptămâna 52 față de momentul inițial
RA-II (24 săptămâni)	619	400 mg (săptămânile 0, 2, 4) în asociere cu MTX 200 mg sau 400 mg la intervale de 2 săptămâni în asociere cu MTX	Evaluarea tratării semnelor și simptomelor și inhibării afectării structurale. Criteriu final principal de evaluare: ACR 20 la săptămâna 24.
C-EARLY (până la 52 săptămâni)	879	400 mg (săptămânile 0,2,4) în asociere cu MTX 200 mg la fiecare 2 săptămâni în asociere cu MTX	Evaluarea tratării semnelor și simptomelor și inhibării afectării structurale la pacienții la care nu se administraseră MARMB. Criteriu final principal de evaluare: proporția subiecților aflați în remisie susținută* la săptămâna 52.

mTSS: modified Total Sharp Score - Scor Sharp Total modificat

*Remisia susținută în Săptămâna 52 este definită ca DAS28[VSH] <2.6, atât în săptămâna 40, cât și în săptămâna 52.

Semne și simptome

Rezultatele studiilor clinice RA-I și RA-II sunt prezentate în Tabelul 3. Comparativ cu grupul cu placebo, în ambele studii s-au obținut răspunsuri ACR 20 și ACR 50 semnificativ statistic mai mari față de săptămâna 1, respectiv săptămâna 2. Răspunsurile s-au menținut până la săptămânile 52 (RA-I) și 24 (RA-II). Din 783 pacienți randomizați inițial pe tratament activ în RA-I, 508 pacienți au terminat 52 săptămâni de tratament controlat cu placebo și au intrat în studiu de extensie în regim deschis. Din aceștia, 427 pacienți au terminat 2 ani de urmărire în studiul de extensie în regim deschis și astfel au avut o expunere totală la Cimzia de 148 săptămâni. Rata de răspuns la acest moment observată pentru ACR 20 a fost de 91 %. Scăderea față de valoarea inițială a DAS28 (VSH) a fost semnificativ mai mare ($p < 0,001$) la săptămâna 52 (RA-I) și la săptămâna 24 (RA-II) comparativ cu placebo și s-a menținut timp de cel puțin 2 ani în studiul de extensie în regim deschis RA-I.

Tabelul 3 Răspuns ACR în studiile clinice RA-I și RA-II

Răspuns	Studiul RA-I Asociere cu metotrexat (24 și 52 de săptămâni)		Studiul RA-II Asociere cu metotrexat (24 de săptămâni)	
	Placebo + MTX N = 199	Cimzia 200 mg + MTX la intervale de 2 săptămâni N = 393	Placebo + MTX N = 127	Cimzia 200 mg + MTX la intervale de 2 săptămâni N = 246
ACR 20				
Săptămâna 24	14 %	59 %**	9 %	57 %**
Săptămâna 52	13 %	53 %**	N/A	N/A
ACR 50				
Săptămâna 24	8 %	37 %**	3 %	33 %**
Săptămâna 52	8 %	38 %**	N/A	N/A
ACR 70				
Săptămâna 24	3 %	21 %**	1 %	16 %*
Săptămâna 52	4 %	21 %**	N/A	N/A
Răspuns clinic major ^a .	1 %	13 %**		

Cimzia comparativ cu placebo: * $p \leq 0,01$, ** $p < 0,001$

^aRăspunsul clinic major este definit ca obținerea răspunsului ACR 70 la fiecare evaluare pe o perioadă continuă de 6 luni.

Valorile p Wald sunt măsurate pentru compararea tratamentelor utilizând regresie logistică cu factori pentru tratament și regiune.

Răspunsul procentual pe baza numărului de subiecți de la care provin datele (n) pentru acel criteriu final de evaluare și moment de timp, ce poate diferi de N.

Studiul C-EARLY a îndeplinit criteriile finale primare și secundare de evaluare. Rezultatele cele mai importante ale acestui studiu sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4: Studiul C-EARLY: procentul pacienților aflați în remisie susținută și cu activitate redusă a bolii, susținută, în Săptămâna 52.

Răspuns	Placebo+MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Remisie susținută* (DAS28(VSH) <2,6 atât în Săptămâna 40, cât și în Săptămâna 52)	15,0 %	28,9 %**
Activitate redusă a bolii, susținută (DAS28(VSH) $\leq 3,2$, atât în Săptămâna 40, cât și în Săptămâna 52)	28,6 %	43,8 %**

*Criteriu final principal de evaluare al studiului C-EARLY (în Săptămâna 52)

Set complet de analiză, imputare ca non-respondent pentru valorile lipsă.

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

Valoarea p a fost estimată dintr-un model de regresie logistică incluzând ca factori tratamentul, regiunea și intervalul de timp de la diagnosticul artritei reumatoide la momentul inițial (≤ 4 luni vs > 4 luni)

Pacienții din grupul Cimzia+MTX au avut o reducere mai mare față de momentul inițial a DAS 28 (VSH) în comparație cu grupul placebo+MTX, observant încă din Săptămâna 2 și continuat până în săptămâna 52 ($p < 0,001$ la fiecare vizită). Evaluările privind remisia (DAS28(VSH) <2,6), statusul de Activitate Redusă a Bolii, ACR50 și ACR70 la fiecare vizită au demonstrat că tratamentul Cimzia+MTX determină răspunsuri mai rapide și mai mari față de tratamentul PBO+MTX. Aceste rezultate s-au menținut pe parcursul celor 52 de săptămâni de tratament la subiecți care nu mai fuseseră tratați cu MARMB.

Răspunsul radiografic

În Studiul RA-I, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare a Scorului Sharp Total (mTSS) modificat și a componentelor sale, a scorului de eroziune și a scorului de îngustare a spațiului articular (JSN) la săptămâna 52, comparativ cu momentul inițial. La săptămâna 24 și Săptămâna 52 pacienții tratați cu Cimzia au demonstrat o evoluție radiografică semnificativ mai redusă comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi Tabelul 4). În grupul cu placebo, 52 % dintre pacienți nu au prezentat nicio evoluție radiografică (mTSS \leq 0,0) la săptămâna 52, comparativ cu 69 % în grupul de tratament cu Cimzia 200 mg.

Tabelul 5 Modificări pe parcursul a 12 luni în Studiul RA-I

	Placebo + MTX Nr=199 Medie (DS)	Cimzia 200mg + MTX Nr=393 Medie (DS)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Diferență medie
mTSS			
Săptămâna 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Scorul de eroziune			
Săptămâna 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
Scorul JSN			
Săptămâna 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

Valorile p au fost $<0,001$ atât pentru mTSS cât și pentru scorul de eroziune și $\leq 0,01$ pentru scorul JSN. S-a ajustat o analiză ANCOVA pentru modificarea evaluată față de momentul inițial pentru fiecare măsurătoare, regiunea și tratamentul fiind factori și gradul la momentul inițial fiind covariată.

Din 783 pacienți randomizați inițial pe tratament activ în RA-I, 508 pacienți au terminat 52 săptămâni de tratament controlat cu placebo și au intrat în studiu de extensie în regim deschis. Inhibarea susținută a progresiei afectării structurale a fost demonstrată pe un subgrup de 449 din acești pacienți care au terminat cel puțin 2 ani de tratament cu Cimzia (studiul RA-I și studiul de extensie în regim deschis) și au avut date evaluabile la sfârșitul acestor 2 ani.

În C-EARLY, Cimzia+ MTX a determinat inhibiția progresiei radiografice în comparație cu placebo+MTX, la săptămâna 52 (vezi Tabelul 6). În grupul placebo+MTX, 49,7 % din pacienți nu au avut progresie radiografică (modificare a mTSS $\leq 0,5$) la săptămâna 52, în comparație cu 70,3 % în grupul Cimzia+MTX ($p < 0,001$).

Tabelul 6 Modificare radiografică în Săptămâna 52 în studiul C-EARLY

	Placebo +MTX N= 163 Medie (DS)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Medie (DS)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX Diferență*
mTSS Săptămâna 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Scor de eroziune Săptămâna 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
Scor de îngustare a spațiului articular Săptămâna 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Set radiografic cu extrapolare lineară.

* Estimată punctual Hodges-Lehmann al variației și interval de încredere 95 % asimptotic (Moses).

**Cimzia+MTX vs placebo+MTX $p < 0,001$. Valoarea p a fost estimată dintr-un model ANCOVA pe baza rangurilor cu tratamentul, regiunea, intervalul de timp de la diagnosticul inițial (≤ 4 luni vs > 4 luni) ca factori și rangul de la inițierea studiului drept covariată.

Răspunsul în ceea ce privește funcționalitatea și rezultatele legate de sănătate

În studiile RA-I și RA-II, pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificative ale funcționalității, evaluate prin Chestionarul de Evaluare a Sănătății – Indexul de incapacitate (Health Assessment Questionnaire – Disability Index - HAQ-DI) și ale oboselii (fatigabilității) evaluate cu Scala de evaluare a fatigabilității (FAS – Fatigue Assessment Scale) începând de la săptămâna 1 și

până la finalul studiilor, comparativ cu placebo. În ambele studii clinice, pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificativ mai mari comparativ cu pacienții cu placebo în ceea ce privește Rezumatul Componentelor Fizice și Mentale (PCS - Physical Component Summary and Mental Component Summary – MCS) din Formularul prescurtat 36 (SF-36) și în scorurile tuturor domeniilor. Ameliorările funcționalității și CVIS s-au menținut timp de 2 ani la studiul de extensie RA-I în regim deschis. Pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificative statistic în Chestionarul de Productivitate a Muncii comparativ cu pacienții cu placebo.

În C-EARLY, pacienții tratați cu Cimzia+MTX au raportat ameliorări semnificative, la săptămâna 52 în comparație cu placebo+MTX, ale durerii evaluat prin Scala de Evaluarea de către Pacient a Durerii Artrite (Patient Assessment of Arthritis Pain, PAAP) - 48,5 comparativ cu - 44,0 ($p < 0,05$).

Studiul clinic DoseFlex:

În cadrul unui studiu clinic dublu-orb, placebo-controlat, randomizat, cu o durată de 16 săptămâni, precedat de o perioadă de pre-randomizare (*run-in*), deschisă, de 18 săptămâni, la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă diagnosticați conform criteriilor ACR, care avuseseră un răspuns inadecvat la MTX au fost evaluate eficacitatea și siguranța administrării a două doze (200 mg o dată la 2 săptămâni și 400 mg o dată la 4 săptămâni) de Cimzia comparativ cu administrarea de placebo.

Pacienților li s-au administrat doze de încărcare de Cimzia 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4, urmate de Cimzia 200 mg o dată la două săptămâni în cursul perioadei inițiale, deschise. Respondenții (care au atins ACR 20) din săptămâna 16 au fost randomizați în săptămâna 18 la administrare de Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, Cimzia 400 o dată la 4 săptămâni sau administrare de placebo în asociere cu MTX pentru încă 16 săptămâni (durata totală a studiului: 34 săptămâni). Aceste trei grupuri au fost bine echilibrate în privința răspunsului clinic în urma perioadei de pre-randomizare active (ACR 20: 83-84 % în săptămâna 18).

Criteriul final de evaluare primar al studiului a fost rata respondenților ACR 20 în săptămâna 34. Rezultatele din săptămâna 34 sunt prezentate în Tabelul 7. Ambele doze de Cimzia administrate au prezentat răspuns clinic susținut și au fost semnificative statistic la săptămâna 34 comparativ cu administrarea de placebo. Criteriul final de evaluare ACR 20 a fost obținut atât pentru Cimzia 200 mg administrat o dată la 2 săptămâni, cât și pentru 400 mg administrat o dată la 4 săptămâni.

Tabelul 7 Răspunsul ACR în studiul clinic DoseFlex în săptămâna 34

Schemă de tratament în săptămânile 0-16	Cimzia 400 mg + MTX în săptămânile 0, 2 și 4, urmat de Cimzia 200 mg + MTX o dată la 2 săptămâni		
	Placebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX o dată la 2 săptămâni N=70	Cimzia 400 mg + MTX o dată la 4 săptămâni N=69
Schemă de tratament randomizat, dublu-orb, în săptămânile 18-34			
ACR 20	45 %	67 %	65 %
Valoarea-p*	N/A	0.009	0.017
ACR 50	30 %	50 %	52 %
Valoarea-p*	N/A	0.020	0.010
ACR 70	16 %	30 %	38 %
Valoarea-p*	N/A	0.052	0.005

N/A: Nu este aplicabil.

* Valorile-p Wald pentru comparațiile Cimzia 200 mg vs. placebo și Cimzia 400 mg vs. placebo sunt estimate dintr-un model de regresie logistică cu factori pentru tratament.

Spondilartrita axială (subpopulații cu spondilartrită axială non-radiografică și spondilită anchilozantă)

AS001

Eficacitatea și siguranța Cimzia au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu orb, controlat placebo (AS001) la 325 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu spondilartrită axială cu debut la vârsta adultă timp de cel puțin 3 luni, definită conform Criteriilor de Clasificare ale Societății Internaționale pentru Evaluarea Spondilartritei (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*, ASAS). Populația globală cu spondilartrită axială a inclus subpopulații cu și fără dovadă radiografică (spondilartrită axială non-radiografică [SpAax-nr]) de spondilită anchilozantă (SA) (cunoscută și sub denumirea de spondilartrită axială radiografică). Pacienții au avut boală activă, definită conform Indicelui Bath de Activitate a Bolii pentru Spondilita Anchilozantă (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) ≥ 4 , durere spinală ≥ 4 pe o Scală de Evaluare Numerică (*Numerical Rating Scale*, NRS) de la 0 la 10 și PCR crescută sau dovezi actuale de sacroileită la Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN). Pacienții trebuiau să fie intoleranți la AINS sau să aibă un răspuns inadecvat la cel puțin un AINS. Per ansamblu, 16 % dintre pacienți au fost expuși anterior la antagoniști-TNF. Pacienții au fost tratați cu o doză de încărcare de Cimzia de 400 mg în săptămânile 0,2 și 4 (ambele grupe de tratament) sau placebo, urmată fie de 200 mg Cimzia din două în două săptămâni, fie de 400 mg Cimzia din patru în patru săptămâni sau placebo. La 87,7 % dintre pacienți s-au administrat concomitent AINS. Criteriul final de eficacitate primar a fost rata de răspuns ASAS20 în săptămâna a 12-a.

Perioada de tratament de 24 săptămâni a studiului dublu-orb, controlat cu placebo, a fost urmată de o perioadă de tratament de 24 de săptămâni cu doză oarbă, și o perioadă de tratament de 156 săptămâni în regim deschis. Durata maximă a studiului a fost de 204 săptămâni. Toți pacienții au primit Cimzia în ambele perioade de urmărire, doză oarbă și regim deschis. Un total de 199 pacienți (61,2 % dintre pacienți) au finalizat studiul până la sfârșitul săptămânii 204.

Rezultate cheie privind eficacitatea

În studiul clinic AS001, în săptămâna a 12-a, s-au obținut răspunsuri ASAS20 la 58 % dintre pacienții la care s-a administrat Cimzia 200 mg din 2 în 2 săptămâni și la 64 % dintre pacienții la care s-a administrat Cimzia 400 mg din 4 în 4 săptămâni, în comparație cu 38 % dintre pacienții la care s-a administrat placebo ($p < 0,01$). În populația globală, procentajul respondenților ASAS20 a fost relevant din punct de vedere clinic și semnificativ mai crescut pentru grupurile de tratament cu Cimzia 200 mg din 2 în 2 săptămâni și Cimzia 400 mg din 4 în 4 săptămâni, în comparație cu grupul placebo la fiecare vizită din săptămâna 1 până în săptămâna 24 ($p \leq 0,001$ la fiecare vizită). La săptămâna a 12-a și a 24-a, procentajul subiecților cu un răspuns ASAS40 a fost mai mare la grupurile tratate cu Cimzia în comparație cu placebo.

Rezultate similare au fost obținute și la subpopulația cu spondilită anchilozantă și la cea cu spondilartrită axială non-radiografică. La femei, răspunsurile ASAS20 nu au fost semnificativ statistic diferite față de placebo decât după săptămâna a 12-a.

Ameliorările în ASAS 5/6, Remisia Parțială și BASDAI-50 au fost semnificative statistic în săptămâna a 12-a și săptămâna a 24-a și s-au menținut până în săptămâna 48 în populația globală, precum și în subpopulații. Rezultatele cheie privind eficacitatea din studiul clinic AS001 sunt prezentate în Tabelul 8.

Printre pacienții rămași în studiu, ameliorări în toate rezultatele cheie privind eficacitatea, menționate anterior, s-au menținut până în săptămâna 204 în populația globală, precum și în subpopulații.

Tabelul 8 Rezultatele cheie privind eficacitatea în studiul clinic AS001 (procentul pacienților)

Parametri	Spondilită anchilozantă		Spondilartrită axială non-radiografică		Spondilartrită axială Populația globală	
	Placebo N=57	Cimzia toate schemele de tratament ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia toate schemele de tratament ^(a) N=97	Placebo N=107	Cimzia toate schemele de tratament ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
Săptămâna 12	37 %	60 %*	40 %	61 %*	38 %	61 %**
Săptămâna 24	33 %	69 %**	24 %	68 %**	29 %	68 %**
ASAS40^(c,d)						
Săptămâna 12	19 %	45 %**	16 %	47 %**	18 %	46 %**
Săptămâna 24	16 %	53 %**	14 %	51 %**	15 %	52 %**
ASAS 5/6^(c,d)						
Săptămâna 12	9 %	42 %**	8 %	44 %**	8 %	43 %**
Săptămâna 24	5 %	40 %**	4 %	45 %**	5 %	42 %**
Remisie parțială^(c,d)						
Săptămâna 12	2 %	20 %**	6 %	29 %**	4 %	24 %**
Săptămâna 24	7 %	28 %**	10 %	33 %**	9 %	30 %**
BASDAI 50^(c,d)						
Săptămâna 12	11 %	41 %**	16 %	49 %**	13 %	45 %**
Săptămâna 24	16 %	49 %**	20 %	57 %**	18 %	52 %**

(a) Cimzia toate schemele de tratament = datele de la Cimzia 200 mg administrat din 2 în 2 săptămâni, precedat de o doză de încărcare de 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4 plus Cimzia 400 mg administrat din 4 în 4 săptămâni, precedat de o doză de 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4.

(b) Rezultatele provin din setul randomizat

(c) Valorile p Wald sunt citate pentru comparația tratamentelor utilizând regresia logistică cu factori pentru tratament și regiune

(d) Setul complet de analiză

NA = informațiile nu sunt disponibile

* $p \leq 0,05$, Cimzia vs placebo

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

Mobilitatea coloanei vertebrale

Mobilitatea coloanei vertebrale a fost evaluată în perioada dublu-orb, controlată cu placebo prin utilizarea BASMI la mai multe intervale de timp, inclusiv la inițierea studiului, în săptămâna 12 și în săptămâna 24. S-a demonstrat existența unor diferențe relevante clinic și semnificative statistic între pacienții tratați cu Cimzia și pacienții tratați cu placebo la fiecare vizită după inițierea studiului. Diferența față de placebo a tins să fie mai mare la subpopulația SpAax-nr decât la subpopulația SA, ceea ce poate fi consecința leziunilor structurale cronice mai reduse la pacienții cu SpAax-nr. Ameliorarea scorului liniar BASMI, atins în săptămâna 24, a fost menținută până în săptămâna 204 pentru pacienții care au rămas în studiu.

Răspunsul în ce privește funcția fizică și rezultate legate de sănătate

În studiul clinic AS001 pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificative ale funcției fizice, evaluate prin BASFI și ale durerii evaluate prin scalele de durere NRS pentru Durerea Totală și Nocturnă de spate, în comparație cu placebo. Pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificative în oboseală (fatigabilitate), raportate prin componentul BASDAI-oboeseală și în calitatea vieții legată de sănătate, măsurată prin QoL (ASQoL) pentru spondilită anchilozantă și Rezumatul Componentelor Fizice și Mentale (Physical and Mental Component Summaries) din SF-36 și toate scorurile domeniului în comparație cu placebo. Pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificative în productivitatea legată de spondilartrita axială la muncă și în gospodărie, raportate prin

Chestionarul de Productivitate a Muncii în comparație cu placebo. Pentru pacienții rămași în studiu, ameliorări ale tuturor rezultatelor precizate anterior s-au menținut în mare parte până în săptămâna 204.

Inhibarea inflamației evidențiată prin Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN)

Într-un sub-studiu imagistic incluzând 153 de pacienți, semnele inflamației au fost evaluate prin RMN în săptămâna a 12-a și exprimate ca modificare față de valorile inițiale în scorul SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*, Consorțiul pentru Cercetarea Spondilartritei din Canada) pentru articulațiile sacroiliace și scorul ASspiMRI-a cu modificările Berlin pentru coloana vertebrală. În săptămâna 12, s-a observat inhibarea semnificativă a semnelor inflamatorii în ambele articulații sacroiliace și în coloana vertebrală la pacienții tratați cu Cimzia (ambele doze), în populația globală cu spondilartrită axială, precum și în sub-populațiile cu spondilită anchilozantă și spondilartrită axială non-radiografică.

Printre pacienții rămași în studiu, care au avut ambele valori, inițială și în săptămâna 204, inhibarea semnelor inflamatorii în ambele articulații sacroiliace (n = 72) și în coloana vertebrală (n = 82) a fost menținută în mare parte până în săptămâna 204, în populația globală cu spondilartrită axială, precum și în sub-populațiile cu spondilită anchilozantă și spondilartrită axială non-radiografică.

C-OPTIMISE

Eficacitatea și siguranța reducerii dozei și întreruperii tratamentului la pacienții cu remisie susținută au fost evaluate la pacienții adulți (vârste cuprinse între 18 și 45 de ani) cu SpAax activă timpurie (durata simptomelor mai mică de 5 ani), un scor ASDAS $\geq 2,1$ (și criterii de includere pentru boli similare ca și în studiul AS001) și care au prezentat un răspuns inadecvat la cel puțin 2 AINS sau intoleranță sau contraindicație la AINS. Pacienții au inclus ambele subpopulații cu SA și SpAax-nr ale populației cu SpAax și au fost înrolați într-o perioadă de introducere în regim deschis de 48 de săptămâni (Partea A) în timpul căreia tuturor li s-au administrat 3 doze de încărcare de Cimzia 400 mg în Săptămânile 0, 2 și 4 urmate de Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni din Săptămâna 6 până la Săptămâna 46.

Pacienții care au obținut remisia susținută (definită ca boală inactivă [ASDAS <1,3]) pentru o perioadă de cel puțin 12 săptămâni și care au rămas în remisie în săptămâna 48, au fost randomizați în Partea B și li s-a administrat Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni (N=104), Cimzia 200 mg la fiecare 4 săptămâni (reducerea dozei, N=105) sau placebo (întreruperea tratamentului, N=104) timp de 48 de săptămâni.

Variabila de eficacitate primară a fost procentul de pacienți care nu au prezentat un episod de exacerbare în timpul Părții B.

Pacienții care au prezentat un episod de exacerbare în Partea B, respectiv care au avut un scor ASDAS $\geq 2,1$ la 2 vizite consecutive sau un scor ASDAS >3,5 la orice vizită în timpul Părții B, au primit tratament de salvare cu Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni timp de cel puțin 12 săptămâni (cu o doză de încărcare de Cimzia 400 mg în Săptămâna 0, 2 și 4 la pacienții tratați cu placebo).

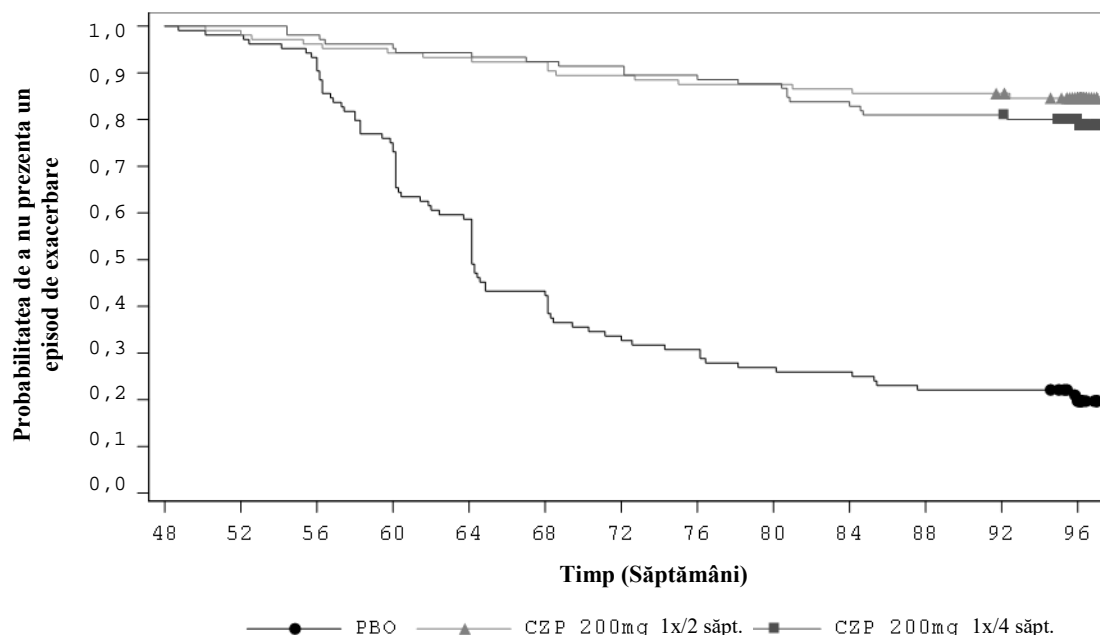
Răspuns clinic

Procentul de pacienți care au obținut remisia susținută în Săptămâna 48 în Partea A a fost de 43,9% pentru populația generală cu SpAax și a fost similar în cadrul subpopulațiilor cu SpAax-nr (45,3%) și cu SA (42,8%).

Printre pacienții care au fost randomizați în Partea B (N=313), o proporție mai mare semnificativă statistic (p <0,001, NRI) de pacienți nu a prezentat un episod de exacerbare la continuarea tratamentului cu Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni (83,7%) sau Cimzia 200 mg la fiecare 4 săptămâni (79,0%) în comparație cu întreruperea tratamentului (20,2%).

Diferența de timp până la episodul de exacerbare între grupul cu întreruperea tratamentului și oricare dintre grupurile de tratament cu Cimzia a fost semnificativă statistic ($p < 0,001$ pentru fiecare comparație) și semnificativă clinic. În grupul cu placebo, episoadele de exacerbare au debutat la aproximativ 8 săptămâni după retragerea Cimzia, majoritatea episoadelor de exacerbare survenind în decurs de 24 de săptămâni de la întreruperea tratamentului (Figura 1).

Figura 1 Curba de timp Kaplan-Meier până la episodul de exacerbare



S-a folosit metoda Imputării Non-respondenților (*Non-responder Imputation, NRI*); Rezultatele sunt pentru Setul randomizat
 Notă: Timpul până la episodul de exacerbare a fost definit ca timpul de la data randomizării până la data episodului de exacerbare. Pentru participanții la studiu care nu au prezentat un episod de exacerbare, timpul până la episodul de exacerbare a fost oprit la Vizita din Săptămâna 96.
 Curba Kaplan-Meier a fost trunchiată la 97 de săptămâni când <5% dintre participanți rămăseseră în studiu.

Rezultatele pentru Partea B sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9 Menținerea răspunsului clinic în Partea B la Săptămâna 96

Criteria finale de evaluare	Placebo (întreruperea tratamentului) N=104	CIMZIA 200 mg la fiecare 2 săptămâni N=104	CIMZIA 200 mg la fiecare 4 săptămâni N=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Intrarea în studiu Partea B (Săptămâna 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Săptămâna 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Intrarea în studiu Partea B (Săptămâna 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Săptămâna 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
Modificarea BASDAI de la Intrarea în studiu Partea B (Săptămâna 48), media LS (SE)²			
Săptămâna 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
Modificarea ASDAS de la Intrarea în studiu Partea B (Săptămâna 48), media LS (SE)²			
Săptămâna 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ S-a folosit Metoda Imputării Non-respondenților (NRI); Rezultatele sunt pentru Setul randomizat

² S-a folosit modelul mixt cu măsurători repetate (*Mixed model with repeated measures*, MMRM); Rezultatele sunt pentru Setul randomizat ASDAS-MI = Îmbunătățirea majoră a Scorului de activitate a bolii pentru spondilită anchilozantă; ASAS: Societatea Internațională pentru Evaluarea Spondilartritei; ASAS40 = criteriile de răspuns ASAS40%; SE = Eroare standard;

Notă: Îmbunătățirea majoră a ASDAS este definită drept reducerea $\geq 2,0$ de la Intrarea în studiu.

Notă: S-a utilizat Intrarea în studiu Partea A drept referință pentru a defini variabilele de îmbunătățire clinică ASDAS și variabilele ASAS

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

Inhibarea inflamației evidențiată prin Imagistică prin Rezonanță Magnetică (IRM)

În Partea B, semnele inflamației au fost evaluate prin IRM în Săptămâna 48 și Săptămâna 96 și exprimate ca modificare față de valoarea inițială a scorurilor SIJ SPARCC și ASspiMRI-a Berlin modificat. Pacienții care au prezentat remisie susținută în Săptămâna 48 nu au avut sau au prezentat inflamații extrem de reduse și nicio creștere semnificativă a inflamației nu a fost observată în săptămâna 96, indiferent de grupul lor de tratament.

Reluarea tratamentului la pacienții care prezintă un episod de exacerbare

În Partea B, 70% (73/104) dintre pacienții tratați cu placebo, 14% (15/105) dintre pacienții tratați cu Cimzia 200 mg la fiecare 4 săptămâni și 6,7% (7/104) dintre pacienții tratați cu Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni, au prezentat un episod de exacerbare și au fost tratați ulterior cu Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni.

Printre cei 15 pacienți care au prezentat episod de exacerbare din grupul alocat pentru Cimzia 200 mg la fiecare 4 săptămâni, toți pacienții au finalizat cele 12 săptămâni de tratament de salvare cu Cimzia și au avut date ASDAS disponibile, dintre care 12 (80%) au avut un scor ASDAS de boală cu activitate redusă sau inactivă (adică toate ASDAS <2,1) după 12 săptămâni de la reluarea tratamentului în regim deschis.

Printre cei 73 de pacienți care au prezentat episod de exacerbare din grupul alocat pentru întreruperea tratamentului, 71 de pacienți au finalizat cele 12 săptămâni de tratament de salvare cu Cimzia și au avut date ASDAS disponibile, dintre care 64 (90%) au avut un scor ASDAS de boală cu activitate redusă sau inactivă (adică ASDAS <2,1) după 12 săptămâni de la reluarea tratamentului în regim deschis.

Pe baza rezultatelor provenite din studiul C-OPTIMISE, poate fi luată în considerare o reducere a dozei la pacienții cu remisie susținută după un an de tratament cu Cimzia (vezi pct. 4.2). Întreruperea tratamentului cu Cimzia este asociată cu un risc crescut de exacerbare.

Spondilartrită axială non-radiografică (nr-axSpA)

Eficacitatea și siguranța Cimzia au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni (AS0006) la 317 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu spondilartrită axială cu debut la vârstă adultă și dureri de spate timp de cel puțin 12 luni. Pacienții trebuiau să îndeplinească criteriile ASAS pentru nr-axSpA (care nu au inclus antecedentele familiale și răspunsul bun la AINS) și au prezentat semne obiective de inflamație indicate de nivelurile proteinei C-reactive (CRP) peste limita superioară a normalului și/sau sacroiliită decelată imagistic prin rezonanță magnetică, semne care indică o boală inflamatorie [CRP pozitiv (> LSN) și/sau IRM pozitiv], dar fără evidențe radiografice clare ale deteriorării structurale a articulațiilor sacroiliace. Pacienții au avut boală activă conform BASDAI ≥ 4 , și durere vertebrală ≥ 4 pe o scală numerică NRS de la 0 la 10. Pacienții trebuia să fie intoleranți sau să prezinte un răspuns inadecvat la cel puțin două medicamente AINS. Pacienții au fost tratați cu placebo sau o doză de încărcare de Cimzia de 400 mg în Săptămânile 0, 2 și 4, urmate de 200 mg de Cimzia la fiecare 2 săptămâni. Utilizarea și ajustarea dozei de medicamente de îngrijire standard (ÎS) (de ex., AINS, DMARD, corticosteroizi, analgezice) au fost permise în orice moment. Variabila primară de eficacitate a fost reprezentată de răspunsul măsurat ca îmbunătățirea majoră a Scorului de activitate a bolii pentru spondilită anchilozantă (ASDAS-MI) în Săptămâna 52. Răspunsul ASDAS-MI a fost definit de o reducere (îmbunătățire) ASDAS $\geq 2,0$ față de valoarea inițială sau de atingerea celui mai scăzut scor posibil. ASAS 40 a reprezentat criteriul final de evaluare secundar.

La intrarea în studiu, 37% și 41% dintre pacienți au prezentat o activitate crescută a bolii (ASDAS $\geq 2,1$; $\leq 3,5$), iar 62% și 58% dintre pacienți au prezentat o activitate foarte crescută a bolii (ASDAS $> 3,5$) în grupul Cimzia și, respectiv, grupul placebo.

Răspunsul clinic

Studiul AS0006, efectuat la subiecții fără semne radiografice de inflamație la nivelul articulațiilor sacroiliace, a confirmat efectul demonstrat anterior în cadrul acestui subgrup din studiul AS001.

În Săptămâna 52, o proporție semnificativ mai mare din punct de vedere statistic de pacienți tratați cu Cimzia au obținut un răspuns ASDAS-MI comparativ cu pacienții tratați cu placebo. Pacienții tratați cu Cimzia au prezentat, de asemenea, îmbunătățiri comparativ cu placebo la nivelul mai multor componente ale activității spondilartritei axiale, inclusiv CRP. În Săptămânile 12 și 52, răspunsurile ASAS 40 au fost semnificativ mai mari față de placebo. Rezultatele cheie sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10: Răspunsurile ASDAS-MI și ASAS 40 în AS0006 (procent de pacienți)

Parametri	Placebo N=158	Cimzia ^a 200 mg la fiecare 2 săptămâni N=159
ASDAS-MI Săptămâna 52	7%	47%*
ASAS 40 Săptămâna 12	11%	48%*
Săptămâna 52	16%	57%*

^a Cimzia administrat la fiecare 2 săptămâni precedat de o doză de încărcare de 400 mg în Săptămânile 0, 2 și 4

* p<0,001

Toate procentele reflectă proporția de pacienți din setul complet de analiză.

În săptămâna 52, procentul de pacienți care a obținut ASDAS pentru boală inactivă (ASDAS < 1,3) a fost de 36,4% pentru grupul Cimzia în comparație cu 11,8% pentru grupul placebo.

În săptămâna 52, pacienții tratați cu Cimzia au prezentat o îmbunătățire semnificativă clinic pentru MASES în comparație cu placebo (modificare media LS față de valoare inițială – 2,4; respectiv 0,2).

Artrită psoriazică

Eficacitatea și siguranța Cimzia au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric, placebo-controlat, dublu-orb, randomizat (PsA001) pe un număr de 409 pacienți ≥ 18 ani cu artrită psoriazică activă cu debut la vârsta adultă de cel puțin 6 luni, definite de criteriile CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, *Criterii de Clasificare pentru Artrita Psoriazică*). Pacienții au avut ≥ 3 articulații inflamate și dureroase și niveluri ridicate ale reactanților de fază acută. De asemenea, pacienții au avut leziuni psoriazice active ale pielii sau un istoric de psoriazis susținut cu documente și înregistraseră un eșec terapeutic la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii. A fost permis tratamentul anterior cu un antagonist ai TNF și 20 % dintre pacienți au avut o expunere anterioară la antagoniști ai TNF. Pacienților li s-a administrat o doză de încărcare de Cimzia 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4 (pentru ambele grupuri de tratament) sau placebo, urmată fie de administrare de Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, fie de 400 mg o dată la 4 săptămâni sau placebo o dată la 2 săptămâni. Pacienții la care s-au administrat concomitent AINS și medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii au reprezentat 72,6 % și, respectiv, 70,2 %. Cele două criterii finale de evaluare primare au fost procentul pacienților care au obținut un răspuns ACR 20 în săptămâna 12 și o modificare față de valorile inițiale a Scorului Sharp Total modificat (SSTm) în săptămâna 24. Eficacitatea și siguranța Cimzia la pacienți cu artrită psoriazică ale căror simptome au fost sacroileita sau spondilartrita axială nu au fost analizate separat.

Perioada de tratament de 24 săptămâni a studiului dublu-orb, controlat cu placebo, a fost urmată de o perioadă de tratament de 24 de săptămâni cu doză oarbă, și o perioadă de tratament de 168 săptămâni în regim deschis. Durata maximă a studiului a fost de 216 săptămâni. Toți pacienții au primit Cimzia în ambele perioade de urmărire, doză oarbă și regim deschis. Un total de 264 pacienți (64,5 % dintre pacienți) au finalizat studiul până la sfârșitul săptămânii 216.

Răspunsul ACR

Pacienții tratați cu Cimzia au avut o rată a răspunsului ACR 20 semnificativ superioară din punct de vedere statistic în săptămâna 12 și săptămâna 24 în comparație cu pacienții tratați cu placebo ($p < 0,001$). Procentul respondenților ACR 20 a fost relevant din punct de vedere clinic pentru grupurile de tratament Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni și Cimzia 400 mg o dată la 4 săptămâni la fiecare vizită după inițierea tratamentului, de-a lungul studiului până în săptămâna 24 (p nominal $p \leq 0,001$ la fiecare vizită). De asemenea, pacienții tratați cu Cimzia au avut îmbunătățiri semnificative ale ratelor de răspuns ACR 50 și 70. În săptămâna 12 și 24, ameliorări în parametrii activității periferice caracteristice pentru artrita psoriazică (de ex. numărul de articulații inflamate, numărul de articulații dueroase/sensibile, dactilită și entezită) au fost observate la pacienții tratați cu Cimzia (valoarea p nominală $p < 0,01$).

Rezultatele cheie privind eficacitatea din studiul clinic PsA001 sunt prezentate în Tabelul 11.

Tabelul 11 Rezultate cheie privind eficacitatea în studiul clinic PsA001 (procente ale pacienților)

Răspuns	Placebo N=136	Cimzia ^(a) 200 mg O dată la 2 săptămâni N=138	Cimzia ^(b) 400 mg O dată la 4 săptămâni N=135
ACR 20			
Săptămâna 12	24 %	58 %**	52 %**
Săptămâna 24	24 %	64 %**	56 %**
ACR 50			
Săptămâna 12	11 %	36 %**	33 %**
Săptămâna 24	13 %	44 %**	40 %**
ACR 70			
Săptămâna 12	3 %	25 %**	13 %*
Săptămâna 24	4 %	28 %**	24 %**
Răspuns	Placebo N=86	Cimzia ^(a) 200 mg O dată la 2 săptămâni N=90	Cimzia ^(b) 400 mg O dată la 4 săptămâni N=76
PASI 75^(c)			
Săptămâna 12	14 %	47 %***	47 %***
Săptămâna 24	15 %	62 %***	61 %***
Săptămâna 48	N/A	67 %	62 %

(a) Cimzia administrat o dată la 2 săptămâni, precedat de o doză de încărcare de 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4

(b) Cimzia administrat o dată la 4 săptămâni, precedat de o doză de încărcare de 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4

(c) La subiecți cu cel puțin 3 % din suprafața corporală cu psoriazis la inițierea tratamentului

* $p < 0,01$, Cimzia vs placebo

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

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

Rezultatele provin din setul randomizat. Diferența de tratament: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (intervalele de încredere 95 % și valoarea p) sunt estimate utilizând un test asimptotic Wald bilateral al erorilor standard. Pentru pacienții la care nu s-a administrat tratamentul sau care au avut date lipsă s-a utilizat metoda Imputării Non-respondenților (*Non-responder Imputation*, NRI).

Printre cei 273 de pacienți randomizați inițial pentru Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni și Cimzia 400 mg o dată la 4 săptămâni, 237 (86,8 %) erau încă pe acest tratament în săptămâna 48. Din cei 138 de pacienți randomizați pentru Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, 92, 68 și 48 au avut un răspuns ACR 20, 50 și, respectiv, 70. Din cei 135 de pacienți randomizați pentru Cimzia 400 mg la fiecare 4 săptămâni, 89, 62 și 41 de pacienți au avut în săptămâna 48 un răspuns ACR 20, 50 și, respective, 70. Pacienții tratați cu Cimzia au avut și ameliorări semnificative ale ratelor de răspuns ACR 50 și 70.

Printre pacienții rămași în studiu, ratele de răspuns ACR 20, 50 și 70 s-au menținut până în săptămâna 216. Acesta a fost, de asemenea, cazul pentru ceilalți parametri ai activității periferice (de exemplu, numărul articulațiilor tumefiate, numărul de articulații dureroase/sensibile, dactilita și entezita).

Răspunsul radiografic

În studiul clinic PsA001, inhibarea progresiei afectării structurale a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare a scorului Sharp total modificat (SSTm) și a componentelor acestuia, Scorul de Eroziune (SE) și scorul Îngustării Spațiului Articular (*Joint Space Narrowing*, JSN) în săptămâna 24, în comparație cu valorile inițiale. Scorul SSTm a fost modificat pentru artrita psoriazică prin adăugarea articulațiilor interfalangeiene distale de la mână. Tratamentul cu Cimzia a inhibat progresia radiografică în comparație cu tratamentul placebo în săptămâna 24, inhibare măsurată prin modificarea față de valorile inițiale ale Scorului SSTm (scorul mediu LS[±SE] a fost de 0,28 [±0,07] în grupul placebo comparativ cu 0,06[± 0,06] în grupul ambelor doze de Cimzia; p=0,007). Inhibarea progresiei radiografice s-a menținut pentru tratamentul cu Cimzia până în săptămâna 48 în subsetul de pacienți cu risc mai mare de progresie radiografică (pacienți cu un scor SSTm inițial > 6). Inhibarea progresiei radiografice s-a menținut în continuare până la săptămâna 216 pentru pacienții care au rămas în studiu.

Răspunsul în ce privește funcția fizică și rezultate legate de sănătate

În studiul clinic PsA001, pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări ale funcției fizice evaluate prin Chestionarul de Evaluare a Sănătății – Indice de Dizabilitate (HAQ-DI, *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*), ale durerii evaluate prin Evaluarea de către Pacient a Durerii din Artrită și ale oboselii (fatigabilității) raportată prin intermediul Scalei de Evaluare a Fatigabilității (FAS, *Fatigue Assessment Scale*) în comparație cu placebo. Pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificative în calitatea vieții legată de sănătate, măsurată prin QoL (PsAQoL) și Componentele Fizică și Mentală din SF-36 și în productivitatea legată de artrita psoriazică la muncă și în gospodărie, raportate prin Chestionarul de Productivitate a Muncii, în comparație cu placebo. Ameliorări ale tuturor rezultatelor precizate anterior s-au menținut în mare parte până în săptămâna 216.

Psoriazis în plăci

Eficacitatea și siguranța Cimzia au fost evaluate în două studii placebo controlate (CIMPASI-1 și CIMPASI-2) și un studiu controlat placebo și comparator activ (CIMPACT) efectuate pe pacienți cu vârsta ≥18 ani, cu psoriazis în plăci cronic, moderat până la sever, timp de cel puțin 6 luni. Pacienții aveau un scor al Indicelui de severitate a suprafetelor de psoriazis (PASI) ≥ 12, implicare a suprafeței corporale (BSA) ≥ 10 %, o valoare la Evaluarea globală de către medic (PGA) ≥ 3 și erau eligibili pentru terapia sistemică și/sau fototerapie, și/sau chimioterapie. Pacienții clasificați în mod „primar” cu absența răspunsului la orice terapie biologică anterioară (definită ca absența răspunsului în primele 12 săptămâni de tratament) au fost excluși din studiile de fază III(CIMPASI-1, CIMPASI-2 și CIMPACT). Eficacitatea și siguranța Cimzia au fost evaluate în comparație cu etanercept în studiul CIMPACT.

În studiile CIMPASI-1 și CIMPASI-2, criteriile finale de evaluare co-primare ale eficacității au fost reprezentate de proporția pacienților la care s-au obținut valori PASI 75 și PGA de „curat” sau „aproape curat” (cu o reducere de cel puțin 2 puncte față de valoarea inițială) la săptămâna 16. În studiul CIMPACT, criteriul final primar de eficacitate a fost reprezentat de proporția de pacienți care au atins PASI 75 la săptămâna 12. PASI75 și PGA la săptămâna 16 au reprezentat criterii finale de

evaluare secundare importante. PASI 90 la săptămâna 16 a reprezentat un criteriu final de evaluare secundar în toate cele 3 studii.

CIMPASI-1 și CIMPASI-2 au evaluat 234 pacienți și respectiv 227 pacienți. În ambele studii pacienții au fost randomizați pentru a li se administra placebo sau Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni (după o doză de încărcare de Cimzia 400 mg la săptămânile 0, 2 și 4) sau Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni. La săptămâna 16, pacienților randomizați pentru administrarea Cimzia, la care s-a obținut un răspuns PASI 50 li s-a administrat în continuare Cimzia până în săptămâna 48 în aceeași doză randomizată. Pacienților randomizați inițial pentru placebo, la care s-a obținut un răspuns PASI 50, dar nu și un răspuns PASI 75 la săptămâna 16, li s-a administrat Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni (cu o doză de încărcare de Cimzia 400 mg la săptămânile 16, 18 și 20). Pacienții cu un răspuns inadecvat la săptămâna 16 (fără răspuns PASI 50) au fost eligibili pentru a li se administra Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni în regim deschis, pe o perioadă de maximum 128 săptămâni.

Studiul CIMPACT a evaluat 559 pacienți. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra placebo sau Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni (după o doză de încărcare de Cimzia 400 mg la săptămânile 0, 2 și 4) sau Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni până la săptămâna 16 sau etanercept 50 mg de două ori pe săptămână, până la săptămâna 12. Pacienții randomizați pentru administrarea Cimzia, la care s-a obținut un răspuns PASI 75 la săptămâna 16 au fost randomizați din nou în funcție de schema de administrare inițială. Pacienții cărora li se administra Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni au fost randomizați din nou pentru a li se administra Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, Cimzia 400 mg o dată la 4 săptămâni sau placebo. Pacienții cărora li se administra Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni au fost randomizați din nou pentru a li se administra Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni, Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni sau placebo. Pacienții au fost evaluați în regim dublu-orb, controlat cu placebo, până la săptămâna 48. Toți subiecții la care nu s-a obținut un răspuns PASI 75 la săptămâna 16 au intrat într-un grup de tratament de „salvare” și li s-a administrat Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni în regim deschis, pe o perioadă de maximum 128 săptămâni.

În toate cele trei studii, perioada de întreținere în regim orb cu durata de 48 de săptămâni a fost urmată de o perioadă de tratament în regim deschis cu durata de 96 de săptămâni pentru pacienții cu răspuns PASI 50 în Săptămâna 48. Toți acești pacienți, inclusiv cei cărora li s-a administrat Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni, au început perioada în regim deschis cu Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni.

Pacienții era predominant bărbați (64 %), caucazieni (94 %), cu o medie de vârstă de 45,7 ani (18 - 80 ani); dintre aceștia, 7,2 % erau ≥ 65 ani. Din cei 850 de pacienți randomizați pentru a li se administra placebo sau Cimzia în aceste studii controlate cu placebo, 29 % dintre pacienți nu fuseseră anterior expuși la terapie sistemică pentru tratarea psoriazisului. La 47 % dintre aceștia se administrase anterior fototerapie sau chimioterapie și la 30 % se administrase anterior terapie biologică pentru tratarea psoriazisului. Din cei 850 de pacienți, la 14 % s-a administrat cel puțin un antagonist al TNF, la 13 % s-a administrat un medicament anti-IL-17, iar la 5 % s-a administrat un medicament anti-IL 12/ 23. Optsprezece procente dintre pacienți au raportat un istoric de artrită psoriazică la momentul inițial. Scorul PASI mediu la momentul inițial era 20 și varia între 12 și 69. Scorul PGA la momentul inițial varia de la moderat (70 %) până la sever (30 %). Valoarea BSA medie la momentul inițial era 25 % și varia între 10 % și 96 %.

Răspunsul clinic la săptămâna 16 și 48

Rezultatele importante ale studiilor CIMPASI-1 și CIMPASI-2 sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12: Răspunsul clinic în studiile CIMPASI-1 și CIMPASI-2 la săptămâna 16 și săptămâna 48

	Săptămâna 16			Săptămâna 48	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni a)	Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni N=88	Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni N=95	Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni N=88

		N=95			
PGA „curat” sau „aproape curat” ^{a)}	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 o dată la 2 săptămâni ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni N=87	Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni N= 91	Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni N= 87
PGA „curat” sau „aproape curat” ^{a)}	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 administrat o dată la 2 săptămâni, precedat de o doză de încărcare de 400 mg în săptămâna 0, 2, 4.

b) Scala PGA cu 5 categorii. Succesul tratamentului exprimat prin „curat” (0) sau „aproape curat” (1) a fost reprezentat de absența semnelor de psoriazis sau de colorația normală spre roz a leziunilor, absența îngroșării plăcii și exfoliere focală absentă până la minimă.

* Cimzia față de placebo: $p < 0,0001$.

Ratele de răspuns și valorile p pentru PASI și PGA au fost estimate pe baza unui model de regresie logistică în care datele lipsă au fost imputate utilizând imputarea multiplă pe baza metodei MCMC. Subiecții incluși în grupul cu tratament de salvare sau retrași (pe baza faptului că nu s-a obținut răspunsul PASI 50) au fost tratați ca subiecți fără răspuns la tratament la săptămâna 48.

Rezultatele provin din Setul randomizat.

Rezultatele importante ale studiului CIMPACT sunt prezentate în Tabelul 13.

Tabelul 13: Răspunsul clinic în studiul CIMPACT la săptămâna 12 și săptămâna 16

	Săptămâna 12			Etanercept 50 mg BiW N=170	Săptămâna 16		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâ ni ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâ ni N=167		Placebo N=57	Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâ ni N=165	Cimzia 400 mg o dată la 2 săpt ămâni 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 „curat” sau „aproape curat” ^{a)}	1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

a) Cimzia 200 mg administrat o dată la 2 săptămâni, precedat de o doză de încărcare de 400 mg în săptămâna 0, 2, 4.

b) Scala PGA cu 5 categorii. Succesul tratamentului exprimat prin „curat” (0) sau „aproape curat” (1) a fost reprezentat de absența semnelor de psoriazis sau de colorația normală spre roz a leziunilor, absența îngroșării plăcii și exfoliere focală absentă până la minimă.

* Cimzia față de placebo: $p < 0,0001$.

§ Administrarea de Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni față de etanercept 50 mg de două ori pe săptămână a dus la concluzia de non-inferioritate (diferența dintre etanercept și Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni a fost de 8,0 %, 95 % CI - 2,9, 18,9, pe baza unei marje de non-inferioritate specificate în prealabil de 10 %).

§§ Cimzia 400 mg la fiecare 2 săptămâni față de etanercept 50 mg de două ori pe săptămână s-a dovedit superior ($p < 0,05$)

** Cimzia față de placebo $< 0,001$. Ratele de răspuns și valorile pe baza unui model de regresie logistică.

Datele lipsă au fost imputate utilizând imputarea multiplă pe baza metodei MCMC. Rezultatele provin din Setul randomizat.

În toate cele 3 studii, rata de răspuns PASI 75 a fost semnificativ mai mare pentru Cimzia comparativ cu placebo, începând cu săptămâna 4.

Ambele doze de Cimzia au demonstrat eficacitate în comparație cu placebo, indiferent de vârstă, sex, greutate corporală, IMC, durata bolii psoriazice, tratamentul anterior cu terapii sistemice și tratamentul anterior cu medicamente biologice.

Menținerea răspunsului

În cadrul unei analize integrate a studiilor CIMPASI-1 și CIMPASI-2, în rândul pacienților cu răspuns PASI 75 la săptămâna 16, cărora li s-a administrat Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni ($N=134$ din 175 subiecți randomizați) sau Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni ($N=132$ din 186 subiecți randomizați), menținerea răspunsului la săptămâna 48 a fost de 98,0 % și respectiv 87,5 %. În rândul pacienților cu PGA „curat” sau „aproape curat” la săptămâna 16, cărora li s-a administrat Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni ($N=103$ din 175) sau Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni ($N=95$ din 186), menținerea răspunsului la săptămâna 48 a fost de 85,9 % și respectiv 84,3 %.

După o perioadă suplimentară de 96 de săptămâni de tratament în regim deschis (Săptămâna 144), a fost evaluată menținerea răspunsului. Douăzeci și unu la sută dintre toți subiecții randomizați au fost pierduți din urmărire înainte de Săptămâna 144. La aproximativ 27% dintre subiecții care au finalizat studiul și au intrat în tratamentul în regim deschis între săptămânile 48 și 144 cu Cimzia de 200 mg o dată la 2 săptămâni, doza a fost crescută la Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni pentru menținerea răspunsului. Într-o analiză în cadrul căreia toți pacienții cu eșec terapeutic au fost considerați nerespondenți, menținerea răspunsului la grupul de tratament cu Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni pentru criteriul final de evaluare respectiv, după o perioadă suplimentară de 96 de săptămâni de tratament în regim deschis, a fost de 84,5% pentru PASI 75 în cazul subiecților de studiu care au prezentat răspuns în Săptămâna 16 și de 78,4% pentru PGA de „curat” sau „aproape curat”. Menținerea răspunsului la grupul de tratament cu Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni care a intrat în perioada în regim deschis cu Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni a fost de 84,7% pentru PASI 75 în cazul subiecților de studiu care au prezentat răspuns în Săptămâna 16 și de 73,1% pentru PGA de „curat” sau „aproape curat”.

Aceste rate de răspuns s-au bazat pe model de regresie logistică în care datele lipsă au fost imputate pe o perioadă de 48 sau 144 săptămâni utilizând imputarea multiplă (metoda MCMC) combinată cu NRI pentru eșecurile la tratament.

În studiul CIMPACT, în rândul pacienților cu răspuns PASI 75 la săptămâna 16 cărora li s-a administrat Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni și care au fost randomizați din nou pentru a li se administra fie Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni, Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, fie placebo, a existat un procent mai crescut de pacienți cu răspuns PASI 75 la săptămâna 48 în grupurile de tratament cu Cimzia comparativ cu placebo (98,0 %, 80,0 % și respectiv 36,0 %). În rândul pacienților cu răspuns PASI 75 la săptămâna 16 cărora li s-a administrat Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni și care au fost randomizați din nou pentru a li se administra fie Cimzia 400 mg o dată la 4 săptămâni, Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, fie placebo, a existat de asemenea un procent mai crescut de pacienți cu răspuns PASI 75 la săptămâna 48 în grupurile de tratament cu Cimzia comparativ cu placebo (88,6 %, 79,5 % și respectiv 45,5 %). Pentru datele lipsă s-a utilizat imputarea pe baza subiecților fără răspuns.

Calitatea vieții / Rezultate raportate de pacienți

S-au constatat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic privind Indicele calității vieții din punct de vedere dermatologic (DLQI) la săptămâna 16 (CIMPASI-1 și CIMPASI-2) față de momentul

inițial, comparativ cu placebo. Scăderea medie (ameliorare) a scorului DLQI față de momentul inițial a variat între -8,9 și -11,1 cu Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, comparativ cu între -9,6 și -10,0 cu Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni, față de între -2,9 și -3,3 pentru placebo la săptămâna 16.

În plus, la săptămâna 16, tratamentul cu Cimzia a fost asociat cu o proporție mai crescută a pacienților la care s-a obținut un scor DLQI de 0 sau 1 (Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni, 45,5 % și respectiv 50,6 %; Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, 47,4 % și respectiv 46,2 % comparativ cu placebo, 5,9 % și respectiv 8,2 %).

Îmbunătățirile scorului DLQI au fost susținute sau ușor scăzute până în Săptămâna 144, inclusiv.

Pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări mai mari cu privire la scorul pe Scala de anxietate și depresie în spital (HADS)-D, în comparație cu placebo.

Imunogenitate

Datele de mai jos reflectă procentul de pacienți ale căror rezultate la teste au fost considerate pozitive pentru anticorpii anti-certolizumab pegol la un test ELISA și ulterior, la o metodă cu o sensibilitate mai ridicată, și sunt foarte dependente de sensibilitatea și specificitatea testului. Incidența observată a pozitivității anticorpilor (inclusiv anticorpi de neutralizare) la un test depinde de mai mulți factori, inclusiv sensibilitatea și specificitatea testului, metodologia testului, modul de manipulare a probei, momentul colectării probei, medicamentele concomitente și boala subiacentă. Din aceste motive, compararea incidenței anticorpilor anti-certolizumab pegol în cadrul studiilor descrise mai jos cu incidența anticorpilor din alte studii sau la alte produse poate fi neconcludentă.

Poliartrită reumatoidă

Procentul global de pacienți cu anticorpi anti-Cimzia detectabili cel puțin o dată a fost de 9,6 % în studiile controlate cu placebo pentru PAR. Aproximativ o treime din pacienții cu anticorpi pozitivi aveau anticorpi cu activitate neutralizantă *in vitro*. Pacienții tratați concomitent cu imunosupresoare (MTX) au avut o rată mai mică de dezvoltare de anticorpi față de pacienții care nu luau imunosupresoare la momentul inițial. Producerea de anticorpi s-a asociat cu concentrații plasmatice mai mici de medicament și, la unii pacienți, cu scăderea eficacității.

În două studii deschise pe termen lung (până la 5 ani de expunere), procentul global de pacienți cu anticorpi anti-Cimzia detectabili cel puțin o dată a fost de 13 % (8,4 % din totalul pacienților au format trecător anticorpi și încă 4,7 % din pacienți au format permanent anticorpi anti-Cimzia). Procentul total de pacienți care au dezvoltat anticorpi pozitiv cu o reducere constantă a concentrației plasmatice a medicamentului a fost estimat la 9,1 %. Similar studiilor controlate cu placebo, la unii pacienți pozitivitatea anticorpilor a fost asociată cu scăderea eficacității.

Un model farmacodinamic bazat pe datele studiilor de Fază III prezice că aproximativ 15 % din pacienți dezvoltă anticorpi în 6 luni la regimul de doză recomandat (200 mg la intervale de 2 săptămâni după o doză de încărcare) fără tratament concomitent cu MTX. Acest număr scade cu creșterea dozelor de tratament concomitent cu MTX. Aceste date sunt în mod rezonabil în concordanță cu datele observate.

Artrită psoriazică

Procentul global al pacienților cu anticorpi anti-Cimzia detectabili cel puțin o dată până în săptămâna 24 a fost de 11,7 % în studiul clinic placebo-controlat de fază III la pacienții cu artrită psoriazică. Formarea anticorpilor a fost asociată cu concentrații plasmatice mai reduse ale medicamentului.

Pe parcursul întregului studiu (până la 4 ani de expunere), procentul total de pacienți cu anticorpi anti-Cimzia detectabili cel puțin o dată a fost de 17,3 % (8,7 % din totalul pacienților au format trecător anticorpi și încă 8,7 % din pacienți au format permanent anticorpi anti-Cimzia). În general, procentul de pacienți care au dezvoltat anticorpi pozitiv cu o reducere constantă a concentrației plasmatice a medicamentului a fost estimat la 11,5 %.

Psoriazis în plăci

În cadrul studiilor de fază III placebo controlate și comparator activ, procentul de pacienți cu rezultat pozitiv la anticorpii împotriva Cimzia în cel puțin o ocazie în timpul tratamentului până la săptămâna 48 a fost de 8,3 % (22/265) și 19,2 % (54/281) pentru Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni și respectiv Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni. În studiile CIMPASI-1 și CIMPASI-2, șaiszeci de pacienți au avut rezultat pozitiv din punct de vedere al anticorpilor, 27 dintre acești pacienți au fost evaluabili pentru anticorpii de neutralizare și au prezentat rezultat pozitiv la test. Primele apariții ale rezultatului pozitiv din punct de vedere al anticorpilor în perioada de tratament în regim deschis au fost observate la 2,8% (19/668) dintre pacienți. Rezultatul pozitiv din punct de vedere al anticorpilor a fost asociat cu o concentrație plasmatică mai scăzută și la unii pacienți cu eficacitate redusă.

Spondilartrită axială

AS001

Procentul global de pacienți cu anticorpi anti-Cimzia detectabili cel puțin o dată până în Săptămâna 24 a fost de 4,4% în studiul clinic AS001 controlat cu placebo, de fază III, la pacienții cu spondilartrită axială (subpopulațiile cu spondilită anchilozantă și spondilartrită axială non-radiografică). Formarea de anticorpi s-a asociat cu concentrații plasmatice mai reduse ale medicamentului.

Pe parcursul întregului studiu (până la 192 de săptămâni), procentul total de pacienți cu anticorpi anti-Cimzia detectabili cel puțin o dată a fost de 9,6% (la 4,8% din totalul pacienților s-au format tranzitoriu anticorpi și la încă 4,8% din pacienți s-au format permanent anticorpi anti-Cimzia). În general, procentul de pacienți care au dezvoltat anticorpi cu o reducere constantă a concentrației plasmatice a medicamentului a fost estimat la 6,8%.

AS0006 și C-OPTIMISE

Pentru prima dată, în cadrul studiului AS0006, a fost utilizat un test mai sensibil și tolerant la medicament (și ulterior în studiul C-OPTIMISE), care a dus la o proporție mai mare de probe care au cantități măsurabile de anticorpi anti-Cimzia și, astfel, o incidență mai mare a clasificării pacienților drept pozitivi la anticorpi. În AS0006, incidența generală a pacienților care au avut valori pozitive de anticorpi anti-Cimzia a fost de 97% (248/255 pacienți) după maximum 52 de săptămâni de tratament. Numai cele mai mari titruri au fost asociate cu niveluri plasmatice reduse de Cimzia; cu toate acestea, nu s-a observat nici un impact asupra eficacității. Rezultate similare în ceea ce privește anticorpii anti-Cimzia au fost observate în C-OPTIMISE. Rezultatele din C-OPTIMISE au indicat și că o reducere a dozei de Cimzia la 200 mg la fiecare 4 săptămâni nu a modificat rezultatele imunogenității.

Aproximativ 22% (54/248) dintre pacienții din AS0006 testați pozitiv la anticorpi anti-Cimzia în orice moment, au prezentat anticorpi clasificați drept neutralizanți. Statusul neutralizant al anticorpilor din C-OPTIMISE nu a fost evaluat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Concentrațiile plasmatice de certolizumab pegol au fost în mare parte proporționale cu doza. Parametrii de farmacocinetică observați la pacienții cu poliartrită reumatoidă și psoriazis au fost în concordanță cu cei observați la subiecți sănătoși.

Absorbție

După administrarea subcutanată, concentrațiile plasmatice maxime de certolizumab pegol au fost atinse la 54-171 de ore după injectare. Certolizumab pegol are o biodisponibilitate (F) de aproximativ 80 % (interval 76 %-88 %) după administrarea subcutanată comparativ cu administrarea intravenoasă.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție (V/F) a fost estimat la 8,01 l în cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu poliartrită reumatoidă și la 4,71 l la o analiză de farmacocinetică populațională a pacienților cu psoriazis în plăci.

Metabolizare și eliminare

PEGilarea, legarea covalentă a polimerilor PEG de peptide, întârzie eliminarea acestor structuri din circulație prin diverse mecanisme, inclusiv scăderea clearance-ului renal, scăderea proteolizei și scăderea antigenității. Prin urmare, certolizumab pegol este un fragment Fab' de anticorp conjugat cu PEG pentru a prelungi timpul de înjumătățire plasmatică terminal prin eliminare a Fab' la o valoare comparabilă cu a unui produs cu un anticorp întreg. Timpul de înjumătățire al fazei de eliminare terminale ($t_{1/2}$) a fost de aproximativ 14 zile pentru toate dozele testate.

Clearance-ul după administrarea subcutanată a fost estimat la 21,0 ml/h, în cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu poliartrită reumatoidă cu o variabilitate între subiecți de 30,8 % (CV) și cu o variabilitate între momente diferite de 22 %. La evaluarea prin metoda ELISA anterioară, prezența anticorpilor anti-certolizumab pegol duce la o creștere de aproximativ trei ori a clearance-ului. Clearance-ul este cu 29 % mai mic, respectiv cu 38 % mai mare la pacienții cu PAR ce cântăresc 40 kg, respectiv 120 kg, comparativ cu o persoană de 70 kg. Clearance-ul în urma administrării subcutanate la pacienții cu psoriazis a fost de 14 ml/oră cu o variabilitate inter-subiect de 22,2 % (CV).

Fragmentul Fab' cuprinde compușii proteici și se așteaptă să fie degradați la peptide și aminoacizi prin proteoliză. Componentul PEG neconjugat este eliminat rapid din plasmă și este excretat renal într-o proporție necunoscută.

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii clinice specifice pentru evaluarea efectului insuficienței renale asupra farmacocineticii certolizumabului pegol sau a fracțiunii sale PEG. Cu toate acestea, analiza de farmacocinetică populațională bazată pe subiecți cu insuficiență renală ușoară nu a evidențiat niciun efect asupra clearance-ului creatininei. Există insuficiente date pentru a furniza recomandări privind dozele în insuficiența renală moderată și severă. Este de așteptat ca farmacocinetica fracțiunii PEG din certolizumab pegol să depindă de funcția renală, dar nu a fost evaluată la pacienți cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice specifice pentru evaluarea efectului insuficienței hepatice asupra farmacocineticii certolizumabului pegol.

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Nu au fost efectuate studii clinice specifice la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, nu s-a observat niciun efect al vârstei asupra farmacocineticii în cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu poliartrită reumatoidă în care 78 de subiecți (13,2 % din populație) aveau vârste de minimum 65 de ani, iar cel mai vârstnic pacient avea 83 de ani. Nu s-a observat niciun efect al vârstei la o analiză de farmacocinetică populațională a pacienților adulți cu psoriazis în plăci.

Sex

Nu există diferențe de farmacocinetică a certolizumab pegol în funcție de sex. Deoarece clearance-ul scade odată cu scăderea greutatei corporale, subiecții de sex feminin pot obține, în general, o expunere sistemică la certolizumab pegol ceva mai mare.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Pe baza datelor din studiile clinice de fază II și III provenite de la pacienții cu poliartrită reumatoidă, a fost stabilită o relație populațională expunere-răspuns între concentrația plasmatică medie de certolizumab pegol în timpul unui interval de administrare (C_{med}) și eficacitate (definiția pacienților cu răspuns ACR 20). C_{med} tipică care produce jumătate din probabilitatea maximă de răspuns ACR 20 (EC50) a fost de 17 $\mu\text{g/ml}$ (ÎI 95 %: 10-23 $\mu\text{g/ml}$). În mod similar, pe baza datelor din studiile clinice de fază III provenite de la pacienții cu psoriazis, a fost stabilită o relație populațională expunere-răspuns între concentrația plasmatică de certolizumab pegol și PASI cu o CE90 de 11,1 $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile pivot de siguranță non-clinice au fost efectuate la maimuțe cynomolgus. La șobolani și maimuțe, la doze mai mari decât cele administrate la om, examenul histopatologic a evidențiat vacuolizare celulară, prezentă în special la nivelul macrofagelor, în mai multe organe (noduli limfatici, locuri de injectare, splină, suprarenală, uter, col uterin, plex coroid cerebral și în celulele epiteliale ale plexului coroid). Este posibil ca acest lucru să fie cauzat de recaptarea celulară a componentei PEG. Studiile funcționale *in vitro* cu macrofage umane vacuolizate au evidențiat păstrarea tuturor funcțiilor testate. Studiile la șobolani au evidențiat faptul că > 90 % din PEG administrat a fost eliminat în 3 luni după o doză unică, calea urinară fiind principala cale de eliminare.

Certolizumab pegol nu reacționează încrucișat cu TNF de rozătoare. De aceea, studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au fost efectuate cu un reactiv omolog pentru recunoașterea TNF de șobolan. Valoarea acestor date pentru evaluarea riscului la om poate fi limitată. Nu au fost evidențiate reacții adverse asupra stării de sănătate materne sau fertilității feminine, indicilor reproductivi embrio-fetali, peri- și post-natali la șobolani utilizând un Fab' PEGilat anti TNF- α (cTN3 PF) de șobolan de la rozătoare, după supresia susținută a TNF- α . La șobolani masculi, s-a observat reducerea motilității spermatozoizilor și o tendință de scădere a numărului de spermatozoizi.

Studiile de distribuție au demonstrat că trecerea prin placentă și lapte acTN3 PF în circulația fetală și neonatală este neglijabilă. Certolizumab pegol nu se leagă de receptorul Fc neonatal uman (FcRn). Date provenite dintr-un model *ex vivo* de transfer cu circuit închis prin placentă umană sugerează un transfer redus sau neglijabil către compartimentul fetal. În plus, experimentele privind transcitoza mediată prin FcRn în celulele transfectate cu FcRn uman au evidențiat un transfer neglijabil (vezi pct. 4.6).

În studiile preclinice nu s-au evidențiat efecte mutagene sau clastogene. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu certolizumab pegol.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Vezi și pct. 6.4 pentru perioada de valabilitate aferentă păstrării la temperatura camerei de până la maximum 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen-ul) preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. Stilourile injectoare (pen-urile) preumplute pot fi păstrate la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă unică de maximum 10 zile, protejându-le de lumină. La sfârșitul acestei perioade, stilourile injectoare (pen-urile) preumplute **trebuie utilizate sau eliminate**.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Stilou injector (pen) preumplut (AutoClicks) a un ml, conținând o seringă preumplută cu un cap de piston (cauciuc bromobutalic), care conține cetolizumab pegol 200 mg. Protecția pentru ac este un cauciuc butadien-stirenic care conține un derivat de latex din cauciuc natural (vezi pct. 4.4).

Cutie cu 2 stilouri preumplute și 2 tampoane cu alcool, ambalaj multiplu care conține 6 stilouri injectoare preumplute (3 cutii cu câte 2 stilouri) și 6 tampoane cu alcool (3 cutii a câte 2 tampoane) și ambalaj multiplu care conține 10 stilouri injectoare preumplute (5 cutii cu câte 2 stilouri) și 10 tampoane cu alcool (5 cutii cu câte 2 tampoane).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni detaliate privind pregătirea și administrarea Cimzia în stilou preumplut sunt prezentate în prospect.

Acest medicament este de unică folosință. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 01 octombrie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 Mai 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în cartuș dozator

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare cartuș dozator a un ml conține certolizumab pegol 200 mg.

Certolizumab pegol este un fragment Fab' de anticorp umanizat, recombinant, împotriva factorului de necroză tumorală alfa (TNF α), produs în *Escherichia coli* și conjugat cu polietilen glicol (PEG).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluția este limpede până la opalescentă, incoloră până la galben. pH-ul soluției este aproximativ 4,7.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

Cimzia, în asociere cu metotrexatul (MTX), este indicat pentru:

- tratamentul poliartritei reumatoide active, moderată până la severă, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), inclusiv MTX, este inadecvat. Cimzia poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la MTX sau atunci când tratamentul continuu cu MTX este inadecvat.
- Tratamentul poliartritei reumatoide severe, active și progresive, la adulți care nu au fost tratați anterior cu MTX sau alte MARMB.

S-a demonstrat că Cimzia reduce rata progresiei distrucției articulare evidențiată radiografic și ameliorează funcționalitatea articulară, atunci când este administrat în asociere cu MTX.

Spondilartrită axială

Cimzia este indicat în tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială activă severă, incluzând:

Spondilita anchilozantă (SA) (cunoscută și sub denumirea de spondilartrită axială radiografică)

Adulți cu spondilită anchilozantă activă severă care au un răspuns inadecvat sau intoleranță la antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Spondilartrita axială fără dovadă radiografică de SA (cunoscută și sub denumirea de spondilartrită axială non-radiografică)

Adulți cu spondilartrită axială activă severă fără dovadă radiografică de SA, dar cu semne obiective de inflamație manifestate prin proteina C reactivă (PCR) crescută și/sau rezonanță magnetică nucleară (RMN), care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la AINS.

Artrită psoriazică

Cimzia, în asociere cu MTX, este indicat în tratamentul artritei psoriazice active la adulți când răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat.

Cimzia poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la metotrexat sau când continuarea tratamentului cu metotrexat este inadecvată.

Psoriazis în plăci

Cimzia este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapia sistemică.

Pentru detalii privind efectele terapeutice, vezi pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Cimzia. Pacienții trebuie să primească un card special de reamintire.

Doze

Poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilartrită axială, psoriazis în plăci

Doza de încărcare

Doza recomandată pentru începerea tratamentului cu Cimzia la pacienții adulți este de 400 mg (administrat ca 2 injecții subcutanate, de 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 și 4. Pentru artrita reumatoidă și artrita psoriazică, după caz, tratamentul cu MTX trebuie continuat pe durata tratamentului cu Cimzia.

Doza de întreținere

Poliartrită reumatoidă

După doza de încărcare, doza de întreținere a Cimzia pentru pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă este de 200 mg la fiecare două săptămâni. Atunci când este obținut răspuns clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. După caz, tratamentul cu MTX trebuie continuat pe durata tratamentului cu Cimzia.

Spondilartrită axială

După doza de încărcare, doza de întreținere a Cimzia pentru pacienții adulți cu spondilartrită axială este de 200 mg la fiecare 2 săptămâni sau 400 mg la fiecare 4 săptămâni. După cel puțin 1 an de tratament cu Cimzia, la pacienții cu remisie susținută, poate fi luată în considerare o doză de menținere redusă, de 200 mg la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Artrită psoriazică

După doza inițială, doza de întreținere recomandată pentru Cimzia la pacienții adulți cu artrită psoriazică este de 200 mg o dată la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspuns clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. După caz, tratamentul cu MTX trebuie continuat pe durata tratamentului cu Cimzia.

Pentru indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienților la care nu s-a evidențiat un beneficiu terapeutic pe parcursul primelor 12 săptămâni de tratament.

Psoriazis în plăci

Doza de întreținere de Cimzia pentru pacienții adulți cu psoriazis în plăci după doza de început este de 200 mg o dată la 2 săptămâni. Poate fi luată în considerare o doză de 400 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții care nu răspund corespunzător (vezi pct. 5.1).

Datele disponibile pentru adulții cu psoriazis în plăci sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în decurs de 16 săptămâni de tratament. Continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție la

pacienții care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în primele 16 săptămâni de tratament. Unii pacienți cu răspuns parțial inițial pot înregistra o ameliorare ulterioară în urma continuării tratamentului după perioada de 16 săptămâni.

Doza uitată

Pacienții care uită o doză trebuie să fie sfătuiți să injecteze următoarea doză de Cimzia de îndată ce își reamintesc și apoi să continue injectarea dozelor ulterioare, așa cum au fost instruiți.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți (< 18 ani)

Siguranța și eficacitatea Cimzia la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu există date disponibile.

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei. Analizele de farmacocinetică populațională nu au evidențiat niciun efect al vârstei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică și renală

Cimzia nu a fost studiat în cazul acestor grupe de pacienți. Nu se pot face recomandări privind doza (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Tot conținutul cartușului dozator (1ml) trebuie administrat doar ca injecție subcutanată, folosind dispozitivul electromecanic de injectare. Locuri potrivite pentru injectare sunt coapsa sau abdomenul.

Cimzia soluție injectabilă în cartuș dozator este destinat pentru o singură utilizare împreună cu dispozitivul electromecanic de injectare numit ava. După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienții pot să-și autoadministreze Cimzia utilizând dispozitiv electromecanic de injectare ava cu o singură utilizare a cartușului doză-dozator, dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat și dacă se asigură supravegherea medicală în funcție de necesități. Medicul trebuie să discute cu pacientul care opțiune de injectare din cele prezentate este cea mai potrivită.

Varianta inițială a dispozitivului de injectare ava nu poate administra o doză de întreținere de 400 mg la fiecare 2 săptămâni (psoriazis în plăci) sau a unei doze de întreținere reduse de 200 mg la fiecare 4 săptămâni (spondilartrită axială); medicul este sfătuit să folosească varianta ava Connect a dispozitivului de injectare ava sau alte metode pentru pacienții cărora li se administrează aceste doze de întreținere.

Pentru administrare trebuie urmate instrucțiunile de utilizare de la sfârșitul prospectului și din manualul de utilizare furnizat împreună cu dispozitivul electromecanic de injectare ava.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tuberculoză activă sau alte infecții severe, cum sunt stări septice sau infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficiența cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecții

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea semnelor și simptomelor de infecție, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul și după tratamentul cu Cimzia. Deoarece eliminarea de certolizumab pegol poate dura până la 5 luni, monitorizarea trebuie continuată pe tot parcursul acestei perioade (vezi pct. 4.3).

Tratamentul cu Cimzia nu trebuie inițiat în cazul pacienților cu infecții active importante din punct de vedere clinic, inclusiv infecții cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate (vezi pct. 4.3).

Pacienții care dezvoltă o infecție nouă pe durata tratamentului cu Cimzia trebuie monitorizați cu atenție. Administrarea Cimzia trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecție gravă până când infecția este controlată. Este necesară prudență din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Cimzia la pacienții cu antecedente de infecții recidivante ori oportuniste sau cu condiții subiacente care pot predispuce pacienții la infecții, incluzând utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

Pacienții cu poliartrită reumatoidă pot să nu prezinte simptomele tipice de infecție, inclusiv febră, din cauza bolii lor și a medicamentelor concomitente. De aceea, identificare precoce a oricărei infecții, mai ales recunoașterea precoce a prezentărilor clinice atipice ale infecțiilor grave este esențială pentru reducerea la minim a întârzierii diagnosticării și pentru inițierea tratamentului.

Infecții grave, inclusiv sepsis și tuberculoză (inclusiv cea miliară, diseminată și formele extrapulmonare) și alte infecții oportuniste (de exemplu histoplasmoză, nocardia, candidoză) au fost raportate la pacienții care utilizează Cimzia. Unele dintre aceste evenimente au fost letale.

Tuberculoză

Înainte de inițierea tratamentului cu Cimzia, toți pacienții trebuie evaluați atât pentru depistarea tuberculozei active cât și a celei inactivă (latente). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată a pacienților cu antecedente personale de tuberculoză, sau un posibil contact anterior cu pacienți cu tuberculoză activă, precum și tratament imunosupresor anterior și/sau prezent. La toți pacienții trebuie efectuate testele de screening adecvate, de exemplu intradermoreacția la tuberculină și radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în cardul de reamintire al pacientului. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament de riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții care sunt grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, înainte de inițierea sau în timpul tratamentului, tratamentul cu Cimzia nu trebuie inițiat sau trebuie să fie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Dacă este suspectată tuberculoza inactivă (latentă), trebuie solicitat consultul unui medic specialist în tratamentul tuberculozei. În toate situațiile descrise în continuare, trebuie analizat cu foarte mare atenție raportul risc/beneficiu al tratamentului cu Cimzia.

Dacă este diagnosticată tuberculoză latentă, înainte de inițierea tratamentului cu Cimzia trebuie inițiat un tratament antituberculos corespunzător în conformitate cu recomandările locale.

Utilizarea tratamentului antituberculos trebuie, de asemenea, luată în considerare înainte de inițierea tratamentului cu Cimzia la pacienții cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă pentru care nu se poate confirma o perioadă corespunzătoare de tratament, și la pacienții care au factori de risc semnificativ pentru tuberculoză în ciuda testului negativ pentru tuberculoză latentă. Testele biologice pentru screening-ul tuberculozei trebuie luate în considerare înainte de începerea tratamentului cu Cimzia dacă există posibilitatea unei infecții tuberculoase latente, indiferent de vaccinarea BCG.

Chiar dacă s-a efectuat tratament profilactic anterior sau concomitent pentru tuberculoză, au apărut cazuri de tuberculoză activă la pacienții tratați cu antagoniști de TNF, inclusiv Cimzia. Unii pacienți care au fost tratați cu succes pentru tuberculoză activă, au dezvoltat din nou tuberculoză în timpul tratamentului cu Cimzia.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite consult medical dacă în timpul sau după tratamentul cu Cimzia apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de exemplu tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate, apatie).

Reactivarea virusului hepatic B (VHB)

Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții tratați cu un antagonist de TNF, inclusiv certolizumab pegol, care sunt purtători cronici ai acestui virus (adică, pozitivi pentru antigenul de suprafață). Unele cazuri au avut un deznodământ letal.

Înainte de inițierea tratamentului cu Cimzia, pacienții trebuie testați dacă au infecție cu VHB. Pentru cazul pacienților care prezintă test pozitiv pentru infecția cu VHB, se recomandă consultarea cu un medic cu expertiză în tratamentul hepatitei de tip B.

Purtătorii de VHB care necesită tratament cu Cimzia trebuie monitorizați îndeaproape pentru descoperirea semnelor și simptomelor infecției active cu VHB pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate cu privire la tratamentul pacienților purtători de VHB cu antivirale în asociere cu antagoniști de TNF, pentru prevenția reactivării infecției cu VHB. La pacienții la care se produce reactivarea infecției cu VHB, administrarea Cimzia trebuie oprită și trebuie început un tratament anti-viral eficace alături de terapie de susținere adecvată.

Afecțiuni maligne și tulburări limfoproliferative

Nu se cunoaște rolul potențial al tratamentului cu antagonist de TNF în ceea ce privește apariția afecțiunilor maligne. Este necesară precauție când se ia în considerare tratamentul cu antagoniști de TNF la pacienții cu antecedente de afecțiuni maligne sau când se ia în considerare continuarea tratamentului la pacienții la care apar afecțiuni maligne.

Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariției limfoamelor, a leucemiei sau a altor afecțiuni maligne la pacienții tratați cu antagoniști de TNF.

În studiile clinice cu Cimzia și alți antagoniști de TNF, au fost raportate mai multe cazuri de limfom și alte afecțiuni maligne în cazul pacienților cărora li s-au administrat antagoniști de TNF, comparativ cu pacienții din grupul de control cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.8). În experiența de după punerea pe piață au fost raportate cazuri de leucemie la pacienți tratați cu un antagonist de TNF. Există un risc de fond crescut privind apariția limfoamelor și a leucemiei la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă și de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc.

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienți cu afecțiuni maligne în antecedente sau pacienți care au continuat tratamentul cu Cimzia după apariția de boli maligne în timpul acestui tratament.

Cancere cutanate

Melanomul și carcinomul cu celule Merkel au fost raportate la pacienți cărora li s-au administrat antagoniști de TNF, inclusiv certolizumab pegol (vezi pct. 4.8). Se recomandă examinarea periodică a pielii la toți pacienții, în special la cei care prezintă factori de risc pentru cancerul cutanat.

Afecțiuni maligne la copii și adolescenți

În experiența de după punerea pe piață au fost raportate afecțiuni maligne, unele letale, în cazul copiilor, adolescenților și tinerilor adulți (cu vârsta până la 22 ani) tratați cu antagoniști de TNF (tratamentul a fost inițiat la o vârstă mai mică sau egală cu 18 ani). Aproximativ jumătate din cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au fost reprezentate de o varietate de malignități, inclusiv malignități rare, asociate de obicei cu suprimarea funcției imune. Riscul dezvoltării malignităților la copii și adolescenți tratați cu antagoniști de TNF nu poate fi exclus.

După punerea pe piață s-au raportat cazuri de limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT) la pacienți tratați cu antagoniști TNF. Acest tip rar de limfom cu celule T este o afecțiune cu evoluție gravă și de

obicei este letală. Majoritatea cazurilor raportate pentru antagoniști de TNF au apărut la pacienți adolescenți și tineri adulți cu boală Crohn sau colită ulceroasă. Aproape tuturor acestor pacienți li se administrase tratament cu imunosupresivele azatioprină și/sau 6-mercaptopurină concomitent cu un antagonist de TNF la momentul diagnosticului sau anterior acestuia. Nu poate fi exclus riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu Cimzia.

Boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Într-un studiu clinic de tatonare evaluând utilizarea altui antagonist de TNF, infliximab, au fost raportate mai multe cazuri de afecțiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului, la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) moderată până la severă, tratați cu infliximab, comparativ cu un grup de control. Toți pacienții aveau un istoric de fumat în exces. De aceea, este necesară precauție atunci când se utilizează orice antagonist de TNF la pacienții cu BPOC, precum și la pacienții cu risc crescut pentru afecțiunile maligne cauzate de fumatul excesiv.

Insuficiență cardiacă congestivă

Cimzia este contraindicat la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată sau severă (vezi pct. 4.3). Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist de TNF, a fost observată agravarea insuficienței cardiace congestive și creșterea mortalității determinate de insuficiența cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de insuficiență cardiacă congestivă la pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu Cimzia. Cimzia trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Tratamentul cu Cimzia trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele preexistente.

Reacții hematologice

Au fost raportate cazuri rare de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică, în cazul tratamentului cu antagoniști de TNF. În cazul tratamentului cu Cimzia au fost raportate reacțiile adverse la nivelul sistemului hematopoietic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu leucopenie, pancitopenie, trombocitopenie) (vezi pct. 4.8). Toți pacienții tratați cu Cimzia trebuie atenționați să solicite imediat consult medical dacă apar semne și simptome care sugerează tulburări hematologice (de exemplu febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Cimzia trebuie luată în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Evenimente neurologice

Utilizarea de antagoniști de TNF a fost asociată în cazuri rare cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice și/sau a parametrilor radiografici de boală demielinizantă, inclusiv a sclerozei multiple. În cazul pacienților cu afecțiuni demielinizante preexistente sau cu debut recent, beneficiile și riscurile tratamentului cu antagonist de TNF trebuie monitorizate cu atenție înainte de începerea tratamentului cu Cimzia. La pacienții tratați cu Cimzia au fost raportate cazuri rare de tulburări neurologice, inclusiv tulburări convulsive, nevrită și neuropatie periferică.

Hipersensibilitate

Au fost raportate cazuri rare de reacții severe de hipersensibilitate după administrarea Cimzia. Unele dintre aceste reacții au apărut după prima administrare a Cimzia. Dacă apar reacții severe, administrarea Cimzia trebuie să fie întreruptă imediat și trebuie instituit tratament corespunzător.

Există date limitate privind utilizarea Cimzia la pacienții care au prezentat o reacție severă de hipersensibilitate la un alt antagonist de TNF; la acești pacienți este necesară precauție.

Sensibilitate la latex

Protecția pentru ac în interiorul capacului detașabil al cartușului dozator Cimzia conține un derivat de latex din cauciuc natural (vezi pct. 6.5).

Contactul cu latexul din cauciuc natural poate cauza reacții alergice severe la persoanele sensibile la latex. Nu a fost detectată proteină antigenică din latex, până în prezent, în capacul detașabil pentru acul cartușului dozator Cimzia. Cu toate acestea, un risc potențial de hipersensibilitate nu poate fi exclus complet la persoanele sensibile la latex.

Imunodeprimare

Deoarece factorul de necroză tumorală (TNF) mediază inflamația și modulează răspunsul imun celular, există posibilitatea ca antagoniștii de TNF, inclusiv Cimzia, să provoace imunodeprimare, care afectează apărarea gazdei împotriva infecțiilor și neoplaziilor.

Autoimunitate

Tratamentul cu Cimzia poate determina formarea de anticorpi antinucleari (ANA) și, mai puțin frecvent, apariția unui sindrom pseudolupic (vezi pct. 4.8). Nu este cunoscut impactul pe termen lung al tratamentului cu Cimzia privind dezvoltarea bolilor autoimune. Tratamentul cu Cimzia trebuie întrerupt dacă la un pacient apar simptome sugestive de sindrom asemănător lupusului. Tratamentul cu Cimzia nu a fost studiat în mod special la pacienți cu lupus (vezi pct. 4.8).

Vaccinări

Pacienților tratați cu Cimzia li se pot efectua vaccinări, cu excepția vaccinurilor cu virus viu. Nu sunt disponibile date privind răspunsul la vaccinările cu virus viu sau transmiterea secundară a infecției de către vaccinurile cu virus viu la pacienți tratați cu Cimzia. Vaccinurile cu virus viu nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Cimzia.

Într-un studiu clinic controlat placebo efectuat la pacienți cu poliartrită reumatoidă, a fost observat un răspuns umoral similar între tratamentul cu Cimzia și administrarea de placebo atunci când vaccinul polizaharidic pneumococic și vaccinul gripal au fost administrate simultan cu Cimzia. Pacienții la care s-a administrat concomitent Cimzia și metotrexat au avut un răspuns umoral mai redus în comparație cu pacienții la care s-a administrat Cimzia în monoterapie. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei constatări.

Utilizarea concomitentă cu alte produse biologice

În cadrul studiilor clinice în care s-a utilizat concomitent anakinra (un antagonist de interleukină-1) sau abatacept (un modulator CD28) și un alt antagonist de TNF, etanercept, au fost raportate infecții severe și neutropenie, fără evidențierea unor beneficii suplimentare comparativ cu administrarea de antagonist de TNF în monoterapie. Din cauza tipului de evenimente adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane cu antagonist de TNF, fie abatacept, fie anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea, și în cazul administrării concomitente de anakinra sau abatacept și alți antagoniști de TNF. De aceea, nu este recomandată utilizarea Cimzia în asocieri cu anakinra sau abatacept (vezi pct. 4.5).

Chirurgie

Există experiență limitată cu privire la siguranța procedurilor chirurgicale la pacienții tratați cu Cimzia. Dacă se intenționează să se efectueze o intervenție chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire de 14 zile al certolizumab pegol. În cazul în care un pacient necesită intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Cimzia, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecțiilor și trebuie luate măsuri corespunzătoare.

Teste ale timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT)

La pacienții tratați cu Cimzia a fost identificată interferența cu anumite teste de coagulare. Cimzia poate cauza creșterea eronată a valorilor aPTT la pacienții cu anomalii de coagulare. Acest efect s-a observat în cazul testului PTT- anticoagulant lupic (AL) și a testelor automate pentru timpul de tromboplastină parțial activată țintă standard (STA-PTT) de la Diagnostica Stago și a testelor cu lichid HemosIL APTT-SP și cu HemosIL cu dioxid de siliciu liofilizat de la Instrumentation Laboratories. De asemenea, pot fi afectate și alte teste aPTT. Nu există nicio dovadă ca tratamentul cu Cimzia ar avea vreun efect asupra coagulării *in vivo*. După ce pacienții sunt tratați cu Cimzia, trebuie acordată atenție la interpretarea rezultatelor de coagulare anormale. Nu s-au observat interferențe cu testele timpului de trombină (TT) și ale timpului de protrombină (TP).

Pacienți vârstnici

Deși experiența este limitată în cadrul studiilor clinice, se pare că a existat o incidență mai mare a infecțiilor în rândul pacienților ≥ 65 de ani, comparativ cu pacienții tineri. Este necesară precauție în

cazul tratării pacienților vârstnici și trebuie acordată o atenție specială având în vedere apariția infecțiilor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul concomitent cu metotrexat, corticosteroizi, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) și analgezice, bazat pe o analiză farmacocinetică populațională, nu a evidențiat niciun efect asupra farmacocineticii certolizumabului pegol.

Nu este recomandată utilizarea de certolizumab pegol în asociere cu anakinra sau abatacept (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de Cimzia cu metotrexat nu a avut efecte semnificative asupra farmacocineticii metotrexatului. În cazul comparării studiilor, farmacocinetica certolizumabului pegol a fost similară cu cea observată anterior la subiecții sănătoși.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Pentru femeile cu potențial fertil trebuie avută în vedere utilizarea mijloacelor contraceptive adecvate. Pentru femeile care intenționează să rămână gravide se poate considera continuarea contracepției timp de 5 luni după ultima doză de Cimzia din cauza ratei de eliminare a acesteia (vezi pct. 5.2), dar trebuie avută în vedere și necesitatea tratamentului pentru femeie (a se vedea mai jos).

Sarcina

Datele colectate prospectiv de la mai mult de 1 300 de sarcini expuse la Cimzia, cu rezultate cunoscute, care au inclus peste 1 000 de sarcini cu expunere în timpul primului trimestru, nu indică niciun efect referitor la malformații la Cimzia.

Se colectează date suplimentare deoarece experiența clinică disponibilă este în continuare prea limitată pentru a concluziona că nu există nicio creștere a riscului asociat cu administrarea Cimzia în timpul sarcinii.

Studiile la animale utilizând un anticorp de rozătoare anti TNF α de șobolan nu au evidențiat dovezi de afectare a fertilității sau de efecte nocive asupra fătului. Dar acestea sunt insuficiente în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere la om (vezi pct. 5.3). Administrarea Cimzia în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acțiunii medicamentului de inhibare a TNF α .

Cimzia trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Studiile non-clinice sugerează un nivel redus sau neglijabil al transferului placentar pentru un fragment Fab omolog al certolizumab pegol (fără fragment Fc) (vezi pct. 5.3.).

Într-un studiu clinic, 16 femei au fost tratate în timpul sarcinii cu certolizumab pegol (200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni). Concentrațiile plasmatice de certolizumab pegol măsurate la 14 nou-născuți la naștere au fost sub limita de detecție (BLQ, Below the Limit of Quantification) în 13 probe; una dintre acestea a fost de 0,042 μ g/ml, cu un raport plasmatic nou-născut/mamă la naștere de 0,09 %. La săptămâna 4 și săptămâna 8, toate concentrațiile la nou-născuți au fost BLQ. Semnificația clinică a concentrațiilor scăzute de certolizumab pegol pentru nou-născuți nu se cunoaște. Se recomandă să se aștepte cel puțin 5 luni după ultima administrare a Cimzia la mamă în timpul sarcinii înainte de administrarea vaccinurilor cu virus viu sau cu virus viu atenuat (de exemplu, vaccin BCG), cu excepția cazului în care beneficiul vaccinării depășește net riscul teoretic asociat cu administrarea vaccinurilor cu virus viu sau cu virus viu atenuat la nou-născuți.

Alăptarea

Într-un studiu clinic realizat pe 17 femei tratate cu Cimzia care alăptau, a fost observat un transfer minimal de certolizumab pegol din plasmă în lapte. Procentul din doza maternă de certolizumab pegol care ajunge la sugar într-o perioadă de 24 de ore a fost estimat între 0,04 % și 0,30 %. În plus,

deoarece certolizumab pegol este o proteină care este degradată în tractul gastro-intestinal după administrarea orală, biodisponibilitatea absolută se preconizează a fi foarte redusă la un sugar alăptat la sân.

În consecință, Cimzia poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Au fost observate efecte asupra măsurătorilor motilității spermatozoizilor și o tendință de reducere a numărului lor la masculii de rozătoare, fără efect evident asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

Într-un studiu clinic efectuat în vederea evaluării efectului certolizumab pegol asupra parametrilor de calitate ai spermei, au fost randomizați 20 de subiecți sănătoși de sex masculin pentru a li se administra o singură doză subcutanată de 400 mg de certolizumab pegol sau placebo. Pe parcursul perioadei de urmărire de 14 săptămâni, nu a fost observat niciun efect al tratamentului cu certolizumab pegol asupra parametrilor calității spermei în comparație cu administrare de placebo.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cimzia poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea Cimzia poate să apară amețea (inclusiv vertij, tulburări de vedere și fatigabilitate) (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Poliartrită reumatoidă

Cimzia a fost studiat la 4049 pacienți cu poliartrită reumatoidă în cadrul unor studii clinice controlate și deschise, pe o perioadă de până la 92 luni.

În studiile controlate cu placebo, pacienții cărora li s-a administrat Cimzia au prezentat o durată de expunere de aproximativ 4 ori mai mare decât în grupul cu placebo. Această diferență în ceea ce privește expunerea se datorează în principal faptului că este mai probabil ca pacienții cu placebo să se retragă precoce din studiu. În plus, studiile RA-I și RA-II impuneau excluderea pacienților care nu răspundeau la tratament la săptămâna 16, majoritatea acestora fiind din grupul cu placebo.

Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada studiilor clinice controlate a fost de 4,4 % pentru pacienții tratați cu Cimzia și de 2,7 % pentru pacienții la care s-a administrat placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au făcut parte din clasa „Infecții și infestări” a clasificării pe aparate, sisteme și organe, fiind raportate la 14,4 % dintre pacienții tratați cu Cimzia și la 8,0 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, din clasa „Tulburări generale și la nivelul locului de administrare”, fiind raportate la 8,8,0 % dintre pacienții tratați cu Cimzia și la 7,4 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo și tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat, fiind raportate la 7,0 % dintre pacienții tratați cu Cimzia și 2,4 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Spondilartrită axială

Cimzia a fost studiat inițial la un număr de 325 pacienți cu spondilartrită axială activă (inclusiv spondilita anchilozantă și spondilartrită axială non-radiografică) într-un studiu clinic AS001 pe o durată de până la 4 ani, care includea o fază placebo-controlată de 24 săptămâni, urmată de o perioadă cu doză oarbă de 24 săptămâni și o perioadă de tratament în regim deschis de 156 săptămâni. Cimzia a fost studiată ulterior la 317 pacienți cu spondilartrită axială non-radiografică în cadrul unui studiu controlat cu placebo timp de 52 de săptămâni (AS0006). Cimzia a fost studiată și la pacienții cu spondilartrită axială (inclusiv spondilita anchilozantă și spondilartrita axială non-radiografică) în cadrul unui studiu clinic de până la 96 de săptămâni, care a inclus o fază de introducere în regim deschis de 48 de săptămâni (N=736) urmată de o fază controlată cu placebo de 48 de săptămâni (N=313) pentru pacienții cu remisie susținută (C-OPTIMISE). Cimzia a fost studiat, de asemenea, într-un studiu în regim deschis cu durată de 96 de săptămâni la 89 de pacienți cu axSpA cu antecedente de pusee de uveită, documentate anterior. În toate cele 4 studii, profilul de siguranță pentru acești pacienți a fost în concordanță cu profilul de siguranță la pacienții cu poliartrită reumatoidă și cu experiența anterioară cu Cimzia.

Artrită psoriazică

Cimzia a fost studiat la un număr de 409 pacienți cu artrită psoriazică într-un studiu clinic PsA001 pe o durată de până la 4 ani, care includea o fază placebo-controlată de 24 săptămâni, urmată de o perioadă cu doză oarbă de 24 săptămâni și o perioadă de tratament în regim deschis de 168 săptămâni. Profilul de siguranță pentru pacienții cu artrită psoriazică tratați cu Cimzia a fost în concordanță cu profilul de siguranță la pacienții cu poliartrită reumatoidă și cu experiența anterioară cu Cimzia.

Psoriazis în plăci

Cimzia a fost studiat la 1112 pacienți cu psoriazis în studii controlate și în regim deschis cu durată de până la 3 ani. În programul de fază III, perioada inițială și cea de întreținere au fost urmate de o perioadă de tratament în regim deschis cu durată de 96 săptămâni (vezi pct. 5.1). Profilul de siguranță pe termen lung al Cimzia 400mg o dată la 2 săptămâni și al Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni a fost în general similar și în concordanță cu experiența anterioară cu Cimzia.

În timpul studiilor clinice controlate până la săptămâna 16, procentul pacienților cu evenimente adverse grave a fost de 3,5 % pentru Cimzia și 3,7 % pentru placebo.

Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse în cadrul studiilor clinice controlate a fost de 1,5 % pentru Cimzia și 1,4 % pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate până în săptămâna 16 au fost incluse în clasele de organe, aparate și sisteme Infecții și infestări, raportate la 6,1 % dintre pacienții în tratament cu Cimzia și 7 % dintre pacienții cărora li se administra placebo, Tulburări generale și la nivelul locului de administrare, raportate la 4,1 % dintre pacienții în tratament cu Cimzia și 2,3 % dintre pacienții cărora li se administra placebo și Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat, raportate la 3,5 % dintre pacienții în tratament cu Cimzia și 2,8 % dintre pacienții cărora li se administra placebo.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse bazate în principal pe experiența din studiile clinice placebo controlate și cazurile ulterioare punerii pe piață, pentru care exista cel puțin o posibilitate de a fi asociate cu Cimzia, sunt menționate în Tabelul 1 de mai jos, în funcție de frecvență și clasificarea pe aparate, organe și sisteme. Categoriile de frecvență au fost definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacțiile adverse în cadrul studiilor clinice și în cadrul experienței de după punerea pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente	infecții bacteriene (inclusiv abcese), infecții virale (inclusiv herpes zoster, papilomavirus, gripă)
	Mai puțin frecvente	sepsis (inclusiv insuficiență multiplă de organe, șoc septic), tuberculoză (inclusiv cea miliară, diseminată și formele extrapulmonare), infecții fungice (include infecții oportuniste)
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	malignități hematologice și limfatice (incluzând limfom și leucemie), tumori solide ale organelor, cancere cutanate altele decât melanomul, leziuni precanceroase (inclusiv leucoplakie orală, nev melanocitar), tumori benigne și chisturi (inclusiv papilom cutanat)
	Rare	tumori gastro-intestinale, melanom
	Cu frecvență necunoscută	Carcinom cu celule Merkel*, sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	tulburări ale eozinofilelor, leucopenie (inclusiv neutropenie, limfopenie)
	Mai puțin frecvente	anemie, limfadenopatie, trombocitopenie, trombocitoză
	Rare	pancitopenie, splenomegalie, eritrocitoză, anomalii morfologice ale globulelor albe
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	vasculită, lupus eritematos, hipersensibilitate la medicament (incluzând șoc anafilactic), afecțiuni alergice, autoanticorpi pozitivi
	Rare	edem angioneurotic, sarcoidoză, boala serului, paniculită (inclusiv eritem nodos), agravarea simptomelor dermatomiozitelor**
Tulburări endocrine	Rare	tulburări tiroidiene
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	dezechilibru electrolitic, dislipidemie, tulburări ale apetitului alimentar, modificări ale greutății corporale
	Rare	Hemosideroză
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	anxietate și tulburări ale dispoziției (incluzând simptome asociate)
	Rare	tentativă de suicid, delir, tulburări mentale
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	cefalee (inclusiv migrenă), anomalii senzoriale
	Mai puțin frecvente	neuropatie periferică, amețeli, tremor
	Rare	convulsii, inflamarea nervilor cranieni, tulburări de coordonare sau echilibru
	Cu frecvență necunoscută	scleroză multiplă*, sindrom Guillain-Barré*
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	tulburări vizuale (inclusiv scăderea vederii), inflamație a ochilor și a ploapelor, tulburări lacrimale
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	tinitus, vertij
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	cardiomiopatii (inclusiv insuficiență cardiacă), boală ischemică coronariană, aritmii (inclusiv fibrilație atrială), palpitații

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
	Rare	pericardită, bloc atrioventricular
Tulburări vasculare	Frecvente	hipertensiune arterială
	Mai puțin frecvente	hemoragii sau sângerări (la orice nivel), hipercoagulare (inclusiv tromboflebită, embolie pulmonară), sincopă, edem (inclusiv periferic, facial), echimoze (inclusiv hematom, peteșii)
	Rare	accident cerebrovascular, arterioscleroză, fenomen Raynaud, livedo reticularis, telangiectazii
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	astm bronșic și simptome înrudite, revărsat pleural și simptome pleurale, inflamație și congestie a tractului respirator, tuse
	Rare	boală pulmonară interstițială, pneumonită
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	greață
	Mai puțin frecvente	ascită, ulcer și perforație gastro-intestinală, inflamație a tractului gastro-intestinal (orice nivel), stomatită, dispepsie, distensie abdominală, uscăciune oro-faringiană
	Rare	odinofagie, hipermotilitate
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	hepatită (inclusiv creșterea enzimelor hepatice)
	Mai puțin frecvente	hepatopatie (inclusiv ciroză), coleastă, creșterea concentrației sanguine de bilirubină
	Rare	litiază biliară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	erupții cutanate
	Mai puțin frecvente	alopecie, apariția sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmo-plantar) și afecțiuni înrudite, dermatită și eczemă, afecțiuni ale glandelor sudoripare, ulcer cutanat, fotosensibilitate, acnee, modificări de culoare ale pielii, piele uscată, afecțiuni ale unghiilor și ale patului unghial
	Rare	exfoliere și descuamare cutanată, afecțiuni buloase, tulburări ale texturii părului, Sindromul Stevens-Johnson **, eritemul multiform **, reacții lichenoide
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	tulburări musculare, creșterea concentrației sanguine a creatinfosfokinazei,
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	insuficiență renală, hematurie, simptome vezicale și uretrale
	Rare	nefropatie (inclusiv nefrită)
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Mai puțin frecvente	tulburări ale ciclului menstrual și tulburări hemoragice uterine (inclusiv amenoree), afecțiuni ale sânelui
	Rare	disfuncție sexuală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	febră, durere (la orice nivel), astenie, prurit (la orice nivel), reacție la locul de injectare
	Mai puțin frecvente	frisoane, sindrom pseudogripal, percepție alterată a temperaturii, transpirații nocturne, eritem facial
	Rare	fistule (orice localizare)
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	creșterea concentrației sanguine a fosfatazei alcaline, prelungirea timpului de coagulare
	Rare	creșterea concentrației sanguine de acid uric

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	leziuni cutanate, tulburări de vindecare

* Aceste evenimente au fost legate de clasa antagoniștilor de TNF, dar incidența în cazul folosirii certolizumab pegol nu este cunoscută.

** Relația cauzală cu CIMZIA nu a fost stabilită, însă aceste evenimente sunt cunoscute drept efecte de clasă ale antagoniștilor TNF.

Următoarele reacții adverse suplimentare au fost observate mai puțin frecvente în cazul folosirii Cimzia pentru alte indicații: stenoza și obstrucții gastro-intestinale, alterarea stării generale, avort spontan și azoospermie.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

Rata incidenței cazurilor noi de infecții în studiile clinice controlate cu placebo cu poliartrită reumatoidă a fost de 1,03 per pacient-an pentru toți pacienții tratați cu Cimzia și 0,92 per pacient-an pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Infecțiile au fost reprezentate în primul rând de infecții de tract respirator superior, infecții ale căilor urinare, infecții de tract respirator inferior și infecții virale herpetice (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În studiile clinice controlate cu placebo în artrita reumatoidă au existat mai multe cazuri noi de infecții grave la grupurile de pacienți tratați cu Cimzia (0,07 per pacient-an pentru toate dozele), comparativ cu placebo (0,02 per pacient-an). Cele mai frecvente infecții grave au inclus pneumonia, infecții de tuberculoză. Infecțiile grave au inclus și infecțiile oportuniste invazive (de exemplu pneumocistoză, esofagită fungică, nocardiază și herpes zoster diseminat). Nu există nicio dovadă de creștere a riscului de infecții în cazul continuării expunerii în timp (vezi pct. 4.4).

Rata de incidență a noilor cazuri de infecții în cadrul studiilor clinice placebo controlate efectuate cu privire la psoriazis a fost de 1,37 per pacient-an pentru toți pacienții tratați cu Cimzia și 1,59 per pacient-an pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Infecțiile au fost reprezentate în principal de infecții la nivelul tractului respirator și infecții virale (incluzând infecții herpetice). Incidența infecțiilor grave a fost de 0,02 per pacient-an la pacienții tratați cu Cimzia. Nu s-au raportat infecții grave la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Nu există dovezi cu privire la un risc crescut de infecții în cazul expunerii continuate în timp.

Tulburări maligne și limfoproliferative

În studiile clinice cu Cimzia în poliartrita reumatoidă în care au fost tratați un total de 4049 pacienți, reprezentând 9277 pacienți-ani, au fost detectate 121 tulburări maligne, inclusiv 5 cazuri de limfom, exceptând afecțiunile maligne non-melanom. În studiile clinice cu Cimzia în poliartrita reumatoidă, cazurile de limfoame au apărut cu o incidență de 0,05 per 100 pacienți-ani, iar melanomul cu o incidență de 0,08 per 100 pacienți-ani (vezi pct. 4.4). Un caz de limfom a fost observat și în studiul clinic de fază III în artrita psoriazică.

Cu excepția cancerului de tip non-melanom, s-au observat 11 cazuri de malignități, inclusiv 1 caz de limfom, în studiile clinice Cimzia psoriazis, în care au fost tratați un număr total de 1112 pacienți, reprezentând 2300 pacienți-ani

Autoimunitate

În studiile pivot în artrita reumatoidă, dintre subiecții care au fost ANA negativi la momentul inițial, 16,7 % dintre cei tratați cu Cimzia au dezvoltat titruri pozitive de ANA, comparativ cu 12,0 % dintre subiecții din grupul cu placebo. Dintre subiecții care au fost anticorpi anti-ADN negativi la momentul inițial, 2,2 % dintre cei tratați cu Cimzia au dezvoltat titruri de anticorpi anti-ADN, comparativ cu 1,0 % dintre subiecții din grupul cu placebo. Atât în studiile clinice controlate cu placebo cât și în cele de monitorizare deschise, pentru poliartrită reumatoidă, a fost raportat mai puțin

frecvent sindrom pseudolupic. Au existat rapoartări rare de alte afecțiuni mediate imun; legătura cauzală cu Cimzia nu este cunoscută. Impactul pe termen lung al tratamentului cu Cimzia asupra dezvoltării bolilor autoimune nu este cunoscut.

Reacții la locul de injectare

În studiile controlate cu placebo pentru poliartrită reumatoidă, 5,8 % dintre pacienții tratați cu Cimzia au prezentat reacții la locul de injectare precum eritem, prurit, hematom, durere, edem sau echimoze, comparativ cu 4,8 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Durerea la locul injectării a fost observată la 1,5 % dintre pacienții tratați cu Cimzia, niciun caz neducând la retragere din studiu.

Creșteri ale creatin fosfokinazei

Frecvența creșterilor creatin fosfokinazei (CPK) a fost în general mai mare la pacienții cu SpAax în comparație cu populația cu AR. Frecvența a fost crescută atât la pacienții tratați cu placebo (2,8 % vs. 0,4 % la populațiile cu SpAax și, respectiv, cu AR), cât și la pacienții tratați cu Cimzia (4,7 % vs. 0,8 % la populațiile cu SpAax și, respectiv, cu AR). Creșterile CPK în studiul SpAax au fost, în principal ușoare până la moderate, de natură tranzitorie și cu o semnificație clinică necunoscută, neexistând nici un caz care să conducă la retragerea din studiu.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. S-au administrat doze repetate de până la 800 mg subcutanat și 20 mg/kg intravenos. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacienții să fie monitorizați cu atenție pentru apariția de reacții sau efecte adverse, iar tratamentul simptomatic adecvat trebuie inițiat imediat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF α), codul ATC: L04AB05.

Mecanism de acțiune:

Cimzia are o afinitate mare pentru TNF α uman și se leagă cu o constantă de disociere (KD) de 90 pM. TNF- α este o citokină proinflamatorie cheie cu un rol central în procesul inflamator. Cimzia neutralizează selectiv TNF- α (CI₉₀ de 4 ng/ml pentru inhibarea TNF- α uman în testul *in vitro* de citotoxicitate pe fibrosarcom murin L929) dar nu neutralizează limfotoxina α (TNF- β).

S-a evidențiat faptul că Cimzia neutralizează TNF- α uman solubil și asociat membranelor într-un mod ce depinde de doză. Incubația monocitelor cu Cimzia a dus la inhibarea dependentă de doză a producerii de TNF- α și IL-1 β induse de lipopolizaharide (LPS) la nivelul monocitelor umane.

Cimzia nu conține o regiune cu fragment cristalizabil (Fc), care este prezentă în mod normal la nivelul unui anticorp complet și, de aceea, nu fixează complementul și nu determină citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi *in vitro*. Nu induce apoptoza *in vitro* a monocitelor sau limfocitelor din sângele uman periferic și nici degranularea neutrofilelor.

Eficacitate clinică:

Poliartrită reumatoidă

Eficacitatea și siguranța Cimzia au fost evaluate în 2 studii dublu-orb, randomizate, controlate cu placebo la pacienți cu vârsta ≥ 18 ani cu poliartrită reumatoidă activă diagnosticați conform criteriilor Colegiului american de reumatologie (American College of Rheumatology –ACR), RA-I (RAPID 1) și RA-II (RAPID 2). Pacienții aveau fiecare ≥ 9 articulații inflamate și dureroase și aveau PAR activă de cel puțin 6 luni la momentul inițial. În ambele studii, Cimzia s-a administrat subcutanat în asociere cu MTX pe cale orală, timp de cel puțin 6 luni, cu doze stabile de cel puțin 10 mg pe săptămână timp de 2 luni. Nu există experiență cu Cimzia în asociere cu alte MARMB (medicamente antireumatice modificatoare ale bolii) în afară de MTX.

Eficacitatea și siguranța Cimzia a fost evaluată la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, la care nu se administraseră MARMB, într-un studiu dublu-orb, placebo-controlat, randomizat (C EARLY). În studiul C EARLY pacienții erau în vârstă ≥ 18 ani și aveau fiecare ≥ 4 articulații inflamate și dureroase și trebuia să fi fost diagnosticați cu poliartrită reumatoidă activă și progresivă, moderată până la severă, în interval de 1 an (conform criteriilor de clasificare definite de ACR/Liga Europeană Împotriva Reumatismului 2010). Pacienții aveau un timp mediu de la diagnosticul inițial de 2,9 luni și cărora nu li se administraseră MARMB (inclusiv MTX). Atât pentru grupul Cimzia, cât și pentru cel placebo, MTX a fost inițiat în Săptămâna 0 (10 mg/săptămână), ulterior doza fiind crescută treptat până la doza maximă tolerată în Săptămâna 8 (min. 15 mg/săptămână, max. 25 mg/săptămână) și a fost menținută pe toată perioada de desfășurare a studiului (doza medie de MTX după Săptămâna 8 pentru placebo și Cimzia a fost de 22,3 mg/săptămână și, respectiv, 21,1 mg/săptămână).

Tabelul 2 **Descrierea studiului clinic**

Număr studiu	Număr pacienți	Regim doză activă	Obiective studiu
RA-I (52 săptămâni)	982	400 mg (săptămânile 0, 2, 4) în asociere cu MTX 200 mg sau 400 mg la intervale de 2 săptămâni în asociere cu MTX	Evaluarea tratării semnelor și simptomelor și inhibării afectării structurale. Criterii finale principale combinate de evaluare: ACR 20 la săptămâna 24 și modificarea mTSS la săptămâna 52 față de momentul inițial
RA-II (24 săptămâni)	619	400 mg (săptămânile 0, 2, 4) în asociere cu MTX 200 mg sau 400 mg la intervale de 2 săptămâni în asociere cu MTX	Evaluarea tratării semnelor și simptomelor și inhibării afectării structurale. Criteriu final principal de evaluare: ACR 20 la săptămâna 24.
C-EARLY (până la 52 săptămâni)	879	400 mg (săptămânile 0,2,4) în asociere cu MTX 200 mg la fiecare 2 săptămâni în asociere cu MTX	Evaluarea tratării semnelor și simptomelor și inhibării afectării structurale la pacienții la care nu se administraseră MARMB. Criteriu final principal de evaluare: proporția subiecților aflați în remisie susținută* la săptămâna 52.

mTSS: modified Total Sharp Score - Scor Sharp Total modificat

*Remisia susținută în Săptămâna 52 este definită ca DAS28[VSH] < 2.6 , atât în săptămâna 40, cât și în săptămâna 52.

Semne și simptome

Rezultatele studiilor clinice RA-I și RA-II sunt prezentate în Tabelul 3. Comparativ cu grupul cu placebo, în ambele studii s-au obținut răspunsuri ACR 20 și ACR 50 semnificativ statistic mai mari față de săptămâna 1, respectiv săptămâna 2. Răspunsurile s-au menținut până la săptămânile 52 (RA-I) și 24 (RA-II). Din 783 pacienți randomizați inițial pe tratament activ în RA-I, 508 pacienți au terminat 52 săptămâni de tratament controlat cu placebo și au intrat în studiu de extensie în regim deschis. Din aceștia, 427 pacienți au terminat 2 ani de urmărire în studiul de extensie în regim deschis și astfel au avut o expunere totală la Cimzia de 148 săptămâni. Rata de răspuns la acest moment observată pentru ACR 20 a fost de 91 %. Scăderea față de valoarea inițială a DAS28 (VSH) a fost

semnificativ mai mare ($p < 0,001$) la săptămâna 52 (RA-I) și la săptămâna 24 (RA-II) comparativ cu placebo și s-a menținut timp de cel puțin 2 ani în studiul de extensie în regim deschis RA-I.

Tabelul 3 Răspuns ACR în studiile clinice RA-I și RA-II

Răspuns	Studiul RA-I Asociere cu metotrexat (24 și 52 de săptămâni)		Studiul RA-II Asociere cu metotrexat (24 de săptămâni)	
	Placebo + MTX N = 199	Cimzia 200 mg + MTX la intervale de 2 săptămâni N = 393	Placebo + MTX N = 127	Cimzia 200 mg + MTX la intervale de 2 săptămâni N = 246
ACR 20				
Săptămâna 24	14 %	59 %**	9 %	57 %**
Săptămâna 52	13 %	53 %**	N/A	N/A
ACR 50				
Săptămâna 24	8 %	37 %**	3 %	33 %**
Săptămâna 52	8 %	38 %**	N/A	N/A
ACR 70				
Săptămâna 24	3 %	21 %**	1 %	16 %*
Săptămâna 52	4 %	21 %**	N/A	N/A
Răspuns clinic major ^a	1 %	13 %**		

Cimzia comparativ cu placebo: * $p \leq 0,01$, ** $p < 0,001$

^aRăspunsul clinic major este definit ca obținerea răspunsului ACR 70 la fiecare evaluare pe o perioadă continuă de 6 luni.

Valorile p Wald sunt măsurate pentru compararea tratamentelor utilizând regresie logistică cu factori pentru tratament și regiune.

Răspunsul procentual pe baza numărului de subiecți de la care provin datele (n) pentru acel criteriu final de evaluare și moment de timp, ce poate diferi de N.

Studiul C-EARLY a îndeplinit criteriile finale primare și secundare de evaluare. Rezultatele cele mai importante ale acestui studiu sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4: Studiul C-EARLY: procentul pacienților aflați în remisie susținută și cu activitate redusă a bolii, susținută, în Săptămâna 52.

Răspuns	Placebo+MTX N= 213	Cimzia 200 mg + MTX N= 655
Remisie susținută* (DAS28(VSH) <2,6 atât în Săptămâna 40, cât și în Săptămâna 52)	15,0 %	28,9 %**
Activitate redusă a bolii, susținută (DAS28(VSH) \leq 3,2, atât în Săptămâna 40, cât și în Săptămâna 52)	28,6 %	43,8 %**

*Criteriu final principal de evaluare al studiului C-EARLY (în Săptămâna 52)

Set complet de analiză, imputare ca non-respondent pentru valorile lipsă.

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

Valoarea p a fost estimată dintr-un model de regresie logistică incluzând ca factori tratamentul, regiunea și intervalul de timp de la diagnosticul artritei reumatoide la momentul inițial (\leq 4 luni vs $>$ 4 luni)

Pacienții din grupul Cimzia+MTX au avut o reducere mai mare față de momentul inițial a DAS 28 (VSH) în comparație cu grupul placebo+MTX, observant încă din Săptămâna 2 și continuat până în săptămâna 52 ($p < 0,001$ la fiecare vizită). Evaluările privind remisia (DAS28(VSH) <2,6), statusul de Activitate Redusă a Bolii, ACR50 și ACR70 la fiecare vizită au demonstrat că tratamentul Cimzia+MTX determină răspunsuri mai rapide și mai mari față de tratamentul PBO+MTX. Aceste

rezultate s-au menținut pe parcursul celor 52 de săptămâni de tratament la subiecți care nu mai fuseseră tratați cu MARMB.

Răspunsul radiografic

În Studiul RA-I, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare a Scorului Sharp Total (mTSS) modificat și a componentelor sale, a scorului de eroziune și a scorului de îngustare a spațiului articular (JSN) la săptămâna 52, comparativ cu momentul inițial. La săptămâna 24 și Săptămâna 52 pacienții tratați cu Cimzia au demonstrat o evoluție radiografică semnificativ mai redusă comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi Tabelul 4). În grupul cu placebo, 52 % dintre pacienți nu au prezentat nicio evoluție radiografică (mTSS \leq 0,0) la săptămâna 52, comparativ cu 69 % în grupul de tratament cu Cimzia 200 mg.

Tabelul 5 Modificări pe parcursul a 12 luni în Studiul RA-I

	Placebo + MTX Nr=199 Medie (DS)	Cimzia 200mg + MTX Nr=393 Medie (DS)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Diferență medie
mTSS			
Săptămâna 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Scorul de eroziune			
Săptămâna 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
Scorul JSN			
Săptămâna 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

Valorile p au fost $<0,001$ atât pentru mTSS cât și pentru scorul de eroziune și $\leq 0,01$ pentru scorul JSN. S-a ajustat o analiză ANCOVA pentru modificarea evaluată față de momentul inițial pentru fiecare măsurătoare, regiunea și tratamentul fiind factori și gradul la momentul inițial fiind covariată.

Din 783 pacienți randomizați inițial pe tratament activ în RA-I, 508 pacienți au terminat 52 săptămâni de tratament controlat cu placebo și au intrat în studiu de extensie în regim deschis. Inhibarea susținută a progresiei afectării structurale a fost demonstrată pe un subgrup de 449 din acești pacienți care au terminat cel puțin 2 ani de tratament cu Cimzia (studiul RA-I și studiul de extensie în regim deschis) și au avut date evaluabile la sfârșitul acestor 2 ani.

În C-EARLY, Cimzia+ MTX a determinat inhibiția progresiei radiografice în comparație cu placebo+MTX, la săptămâna 52 (vezi Tabelul 6). În grupul placebo+MTX, 49,7 % din pacienți nu au avut progresie radiografică (modificare a mTSS $\leq 0,5$) la săptămâna 52, în comparație cu 70,3 % în grupul Cimzia+MTX ($p < 0,001$).

Tabelul 6 Modificare radiografică în Săptămâna 52 în studiul C-EARLY

	Placebo +MTX N= 163 Medie (DS)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Medie (DS)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX Diferență*
mTSS			
Săptămâna 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	-0,978 (-1,005, -0,500)
Scor de eroziune			
Săptămâna 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	-0,500 (-0,508, -0,366)
Scor de îngustare a spațiului articular			
Săptămâna 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000, 0,000)

Set radiografic cu extrapolare lineară.

* Estimat punctual Hodges-Lehmann al variației și interval de încredere 95 % asimptotic (Moses).

**Cimzia+MTX vs placebo+MTX $p < 0,001$. Valoarea p a fost estimate dintr-un model ANCOVA pe baza rangurilor cu tratamentul, regiunea, intervalul de timp de la diagnosticul initial (≤ 4 luni vs > 4 luni) ca factori și rangul de la inițierea studiului drept covariată.

Răspunsul în ceea ce privește funcționalitatea și rezultatele legate de sănătate

În studiile RA-I și RA-II, pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificative ale funcționalității, evaluate prin Chestionarul de Evaluare a Sănătății – Indexul de incapacitate (Health Assessment Questionnaire – Disability Index - HAQ-DI) și ale oboselii (fatigabilității) evaluate cu Scala de evaluare a fatigabilității (FAS – Fatigue Assessment Scale) începând de la săptămâna 1 și până la finalul studiilor, comparativ cu placebo. În ambele studii clinice, pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificativ mai mari comparativ cu pacienții cu placebo în ceea ce privește Rezumatul Componentelor Fizice și Mentale (PCS - Physical Component Summary and Mental Component Summary – MCS) din Formularul prescurtat 36 (SF-36) și în scorurile tuturor domeniilor. Ameliorările funcționalității și CVIS s-au menținut timp de 2 ani la studiul de extensie RA-I în regim deschis. Pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificative statistic în Chestionarul de Productivitate a Muncii comparativ cu pacienții cu placebo.

În C-EARLY, pacienții tratați cu Cimzia+MTX au raportat ameliorări semnificative, la săptămâna 52 în comparație cu placebo+MTX, ale durerii evaluat prin Scala de Evaluarea de către Pacient a Durerii Artrite (Patient Assessment of Arthritis Pain, PAAP) - 48,5 comparativ cu - 44,0 ($p < 0,05$).

Studiul clinic DoseFlex:

În cadrul unui studiu clinic dublu-orb, placebo-controlat, randomizat, cu o durată de 16 săptămâni, precedat de o perioadă de pre-randomizare (*run-in*), deschisă, de 18 săptămâni, la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă diagnosticați conform criteriilor ACR, care avuseseră un răspuns inadecvat la MTX au fost evaluate eficacitatea și siguranța administrării a două doze (200 mg o dată la 2 săptămâni și 400 mg o dată la 4 săptămâni) de Cimzia comparativ cu administrarea de placebo.

Pacienților li s-au administrat doze de încărcare de Cimzia 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4, urmate de Cimzia 200 mg o dată la două săptămâni în cursul perioadei inițiale, deschise. Respondenții (care au atins ACR 20) din săptămâna 16 au fost randomizați în săptămâna 18 la administrare de Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, Cimzia 400 o dată la 4 săptămâni sau administrare de placebo în asociere cu MTX pentru încă 16 săptămâni (durata totală a studiului: 34 săptămâni). Aceste trei grupuri au fost bine echilibrate în privința răspunsului clinic în urma perioadei de pre-randomizare active (ACR 20: 83-84 % în săptămâna 18).

Criteriul final de evaluare primar al studiului a fost rata respondenților ACR 20 în săptămâna 34. Rezultatele din săptămâna 34 sunt prezentate în Tabelul 7. Ambele doze de Cimzia administrate au prezentat răspuns clinic susținut și au fost semnificative statistic la săptămâna 34 comparativ cu administrarea de placebo. Criteriul final de evaluare ACR 20 a fost obținut atât pentru Cimzia 200 mg administrat o dată la 2 săptămâni, cât și pentru 400 mg administrat o dată la 4 săptămâni.

Tabelul 7 Răspunsul ACR în studiul clinic DoseFlex în săptămâna 34

Schemă de tratament în săptămânile 0-16	Cimzia 400 mg + MTX în săptămânile 0, 2 și 4, urmat de Cimzia 200 mg + MTX o dată la 2 săptămâni		
	Placebo + MTX N=69	Cimzia 200 mg + MTX o dată la 2 săptămâni N=70	Cimzia 400 mg + MTX o dată la 4 săptămâni N=69
ACR 20	45 %	67 %	65 %
Valoarea-p*	N/A	0.009	0.017
ACR 50	30 %	50 %	52 %
Valoarea-p*	N/A	0.020	0.010
ACR 70	16 %	30 %	38 %
Valoarea-p*	N/A	0.052	0.005

N/A: Nu este aplicabil.

* Valorile-p Wald pentru comparațiile Cimzia 200 mg vs. placebo și Cimzia 400 mg vs. placebo sunt estimate dintr-un model de regresie logistică cu factori pentru tratament.

Spondilartrita axială (subpopulații cu spondilartrită axială non-radiografică și spondilită anchilozantă)

AS001

Eficacitatea și siguranța Cimzia au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu orb, controlat placebo (AS001) la 325 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu spondilartrită axială cu debut la vârsta adultă timp de cel puțin 3 luni, definită conform Criteriilor de Clasificare ale Societății Internaționale pentru Evaluarea Spondilartritei (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*, ASAS). Populația globală cu spondilartrită axială a inclus subpopulații cu și fără dovadă radiografică (spondilartrită axială non-radiografică [SpAax-nr]) de spondilită anchilozantă (SA) (cunoscută și sub denumirea de spondilartrită axială radiografică). Pacienții au avut boală activă, definită conform Indicelui Bath de Activitate a Bolii pentru Spondilita Anchilozantă (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) ≥ 4 , durere spinală ≥ 4 pe o Scală de Evaluare Numerică (*Numerical Rating Scale*, NRS) de la 0 la 10 și PCR crescută sau dovezi actuale de sacroileită la Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN). Pacienții trebuiau să fie intoleranți la AINS sau să aibă un răspuns inadecvat la cel puțin un AINS. Per ansamblu, 16 % dintre pacienți au fost expuși anterior la antagoniști-TNF. Pacienții au fost tratați cu o doză de încărcare de Cimzia de 400 mg în săptămânile 0,2 și 4 (ambele grupe de tratament) sau placebo, urmată fie de 200 mg Cimzia din două în două săptămâni, fie de 400 mg Cimzia din patru în patru săptămâni sau placebo. La 87,7 % dintre pacienți s-au administrat concomitent AINS. Criteriul final de eficacitate primar a fost rata de răspuns ASAS20 în săptămâna a 12-a.

Perioada de tratament de 24 săptămâni a studiului dublu-orb, controlat cu placebo, a fost urmată de o perioadă de tratament de 24 de săptămâni cu doză oarbă, și o perioadă de tratament de 156 săptămâni în regim deschis. Durata maximă a studiului a fost de 204 săptămâni. Toți pacienții au primit Cimzia în ambele perioade de urmărire, doză oarbă și regim deschis. Un total de 199 pacienți (61,2 % dintre pacienți) au finalizat studiul până la sfârșitul săptămânii 204.

Rezultate cheie privind eficacitatea

În studiul clinic AS001, în săptămâna a 12-a, s-au obținut răspunsuri ASAS20 la 58 % dintre pacienții la care s-a administrat Cimzia 200 mg din 2 în 2 săptămâni și la 64 % dintre pacienții la care s-a administrat Cimzia 400 mg din 4 în 4 săptămâni, în comparație cu 38 % dintre pacienții la care s-a administrat placebo ($p < 0,01$). În populația globală, procentajul respondenților ASAS20 a fost relevant din punct de vedere clinic și semnificativ mai crescut pentru grupurile de tratament cu Cimzia 200 mg din 2 în 2 săptămâni și Cimzia 400 mg din 4 în 4 săptămâni, în comparație cu grupul placebo la fiecare vizită din săptămâna 1 până în săptămâna 24 ($p \leq 0,001$ la fiecare vizită). La săptămâna a 12-a și a 24-a, procentajul subiecților cu un răspuns ASAS40 a fost mai mare la grupurile tratate cu Cimzia în comparație cu placebo.

Rezultate similare au fost obținute și la subpopulația cu spondilită anchilozantă și la cea cu spondilartrită axială non-radiografică. La femei, răspunsurile ASAS20 nu au fost semnificativ statistic diferite față de placebo decât după săptămâna a 12-a.

Ameliorările în ASAS 5/6, Remisia Parțială și BASDAI-50 au fost semnificative statistic în săptămâna a 12-a și săptămâna a 24-a și s-au menținut până în săptămâna 48 în populația globală, precum și în subpopulații. Rezultatele cheie privind eficacitatea din studiul clinic AS001 sunt prezentate în Tabelul 8.

Printre pacienții rămași în studiu, ameliorări în toate rezultatele cheie privind eficacitatea, menționate anterior, s-au menținut până în săptămâna 204 în populația globală, precum și în subpopulații.

Tabelul 8 Rezultatele cheie privind eficacitatea în studiul clinic AS001 (procentul pacienților)

Parametri	Spondilită anchilozantă		Spondilartrită axială non-radiografică		Spondilartrită axială Populația globală	
	Placebo N=57	Cimzia toate schemele de tratament ^(a) N=121	Placebo N=50	Cimzia toate schemele de tratament ^(a) N=97	Placebo N=107	Cimzia toate schemele de tratament ^(a) N=218
ASAS20^(b,c)						
Săptămâna 12	37 %	60 %*	40 %	61 %*	38 %	61 %**
Săptămâna 24	33 %	69 %**	24 %	68 %**	29 %	68 %**
ASAS40^(c,d)						
Săptămâna 12	19 %	45 %**	16 %	47 %**	18 %	46 %**
Săptămâna 24	16 %	53 %**	14 %	51 %**	15 %	52 %**
ASAS 5/6^(c,d)						
Săptămâna 12	9 %	42 %**	8 %	44 %**	8 %	43 %**
Săptămâna 24	5 %	40 %**	4 %	45 %**	5 %	42 %**
Remisie parțială^(c,d)						
Săptămâna 12	2 %	20 %**	6 %	29 %**	4 %	24 %**
Săptămâna 24	7 %	28 %**	10 %	33 %**	9 %	30 %**
BASDAI 50^(c,d)						
Săptămâna 12	11 %	41 %**	16 %	49 %**	13 %	45 %**
Săptămâna 24	16 %	49 %**	20 %	57 %**	18 %	52 %**

(a) Cimzia toate schemele de tratament = datele de la Cimzia 200 mg administrat din 2 în 2 săptămâni, precedat de o doză de încărcare de 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4 plus Cimzia 400 mg administrat din 4 în 4 săptămâni, precedat de o doză de 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4.

(b) Rezultatele provin din setul randomizat

(c) Valorile p Wald sunt citate pentru comparația tratamentelor utilizând regresia logistică cu factori pentru tratament și regiune

(d) Setul complet de analiză

NA = informațiile nu sunt disponibile

* $p \leq 0,05$, Cimzia vs placebo

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

Mobilitatea coloanei vertebrale

Mobilitatea coloanei vertebrale a fost evaluată în perioada dublu-orb, controlată cu placebo prin utilizarea BASMI la mai multe intervale de timp, inclusiv la inițierea studiului, în săptămâna 12 și în săptămâna 24. S-a demonstrat existența unor diferențe relevante clinic și semnificative statistic între pacienții tratați cu Cimzia și pacienții tratați cu placebo la fiecare vizită după inițierea studiului. Diferența față de placebo a tins să fie mai mare la subpopulația SpAax-nr decât la subpopulația SA, ceea ce poate fi consecința leziunilor structurale cronice mai reduse la pacienții cu SpAax-nr. Ameliorarea scorului liniar BASMI, atins în săptămâna 24, a fost menținută până în săptămâna 204 pentru pacienții care au rămas în studiu.

Răspunsul în ce privește funcția fizică și rezultate legate de sănătate

În studiul clinic AS001 pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificative ale funcției fizice, evaluate prin BASFI și ale durerii evaluate prin scalele de durere NRS pentru Durerea Totală și Nocturnă de spate, în comparație cu placebo. Pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificative în oboseală (fatigabilitate), raportate prin componentul BASDAI-oboeseală și în calitatea vieții legată de sănătate, măsurată prin QoL (ASQoL) pentru spondilită anchilozantă și Rezumatul Componentelor Fizice și Mentale (Physical and Mental Component Summaries) din SF-36 și toate scorurile domeniului în comparație cu placebo. Pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificative în productivitatea legată de spondilartrita axială la muncă și în gospodărie, raportate prin

Chestionarul de Productivitate a Muncii în comparație cu placebo. Pentru pacienții rămași în studiu, ameliorări ale tuturor rezultatelor precizate anterior s-au menținut în mare parte până în săptămâna 204.

Inhibarea inflamației evidențiată prin Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN)

Într-un sub-studiu imagistic incluzând 153 de pacienți, semnele inflamației au fost evaluate prin RMN în săptămâna a 12-a și exprimate ca modificare față de valorile inițiale în scorul SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*, Consorțiul pentru Cercetarea Spondilartritei din Canada) pentru articulațiile sacroiliace și scorul ASspiMRI-a cu modificările Berlin pentru coloana vertebrală. În săptămâna 12, s-a observat inhibarea semnificativă a semnelor inflamatorii în ambele articulații sacroiliace și în coloana vertebrală la pacienții tratați cu Cimzia (ambele doze), în populația globală cu spondilartrită axială, precum și în sub-populațiile cu spondilită anchilozantă și spondilartrită axială non-radiografică.

Printre pacienții rămași în studiu, care au avut ambele valori, inițială și în săptămâna 204, inhibarea semnelor inflamatorii în ambele articulații sacroiliace (n = 72) și în coloana vertebrală (n = 82) a fost menținută în mare parte până în săptămâna 204, în populația globală cu spondilartrită axială, precum și în sub-populațiile cu spondilită anchilozantă și spondilartrită axială non-radiografică.

C-OPTIMISE

Eficacitatea și siguranța reducerii dozei și întreruperii tratamentului la pacienții cu remisie susținută au fost evaluate la pacienții adulți (vârste cuprinse între 18 și 45 de ani) cu SpAax activă timpurie (durata simptomelor mai mică de 5 ani), un scor ASDAS $\geq 2,1$ (și criteriile de includere pentru boli similare ca și în studiul AS001) și care au prezentat un răspuns inadecvat la cel puțin 2 AINS sau intoleranță sau contraindicație la AINS. Pacienții au inclus ambele subpopulații cu SA și SpAax-nr ale populației cu SpAax și au fost înrolați într-o perioadă de introducere în regim deschis de 48 de săptămâni (Partea A) în timpul căreia tuturor li s-au administrat 3 doze de încărcare de Cimzia 400 mg în Săptămânile 0, 2 și 4 urmate de Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni din Săptămâna 6 până la Săptămâna 46.

Pacienții care au obținut remisia susținută (definită ca boală inactivă [ASDAS $< 1,3$]) pentru o perioadă de cel puțin 12 săptămâni și care au rămas în remisie în Săptămâna 48, au fost randomizați în Partea B și li s-a administrat Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni (N=104), Cimzia 200 mg la fiecare 4 săptămâni (reducerea dozei, N=105) sau placebo (întreruperea tratamentului, N=104) timp de 48 de săptămâni.

Variabila de eficacitate primară a fost procentul de pacienți care nu au prezentat un episod de exacerbare în timpul Părții B.

Pacienții care au prezentat un episod de exacerbare în Partea B, respectiv care au avut un scor ASDAS $\geq 2,1$ la 2 vizite consecutive sau un scor ASDAS $> 3,5$ la orice vizită în timpul Părții B, au primit tratament de salvare cu Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni timp de cel puțin 12 săptămâni (cu o doză de încărcare de Cimzia 400 mg în Săptămâna 0, 2 și 4 la pacienții tratați cu placebo).

Răspuns clinic

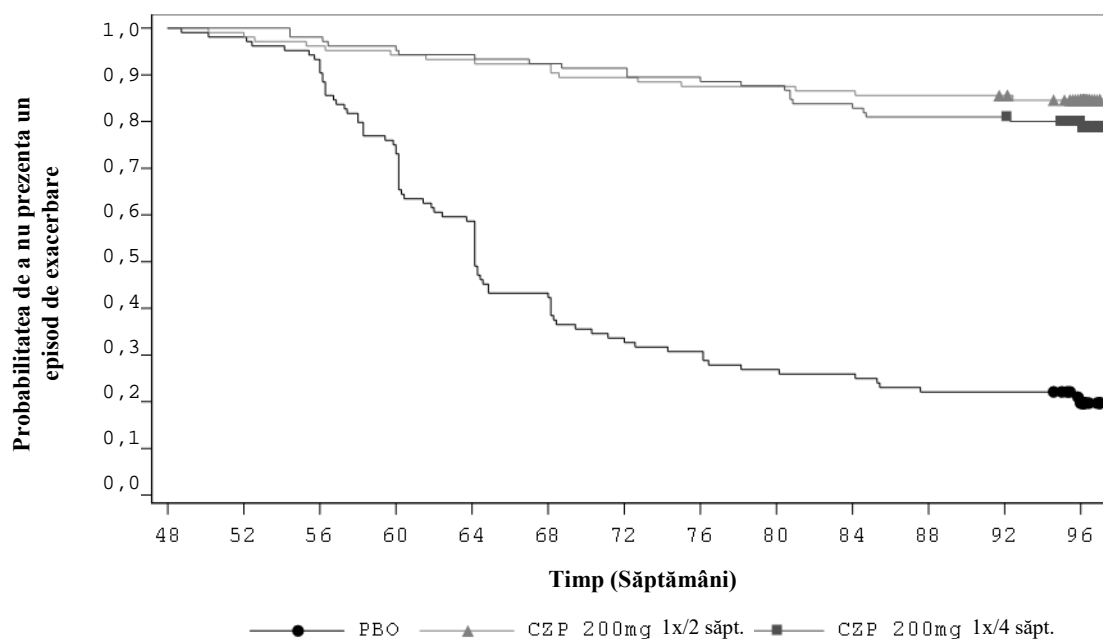
Procentul de pacienți care au obținut remisia susținută în Săptămâna 48 în Partea A a fost de 43,9% pentru populația generală cu SpAax și a fost similar în cadrul subpopulațiilor cu SpAax-nr (45,3%) și cu SA (42,8%).

Printre pacienții care au fost randomizați în Partea B (N=313), o proporție mai mare semnificativă statistic (p $< 0,001$, NRI) de pacienți nu a prezentat un episod de exacerbare la continuarea tratamentului cu Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni (83,7%) sau Cimzia 200 mg la fiecare 4 săptămâni (79,0%) în comparație cu întreruperea tratamentului (20,2%).

Diferența de timp până la episodul de exacerbare între grupul cu întreruperea tratamentului și oricare dintre grupurile de tratament cu Cimzia a fost semnificativă statistic (p $< 0,001$ pentru fiecare

comparație) și semnificativă clinic. În grupul cu placebo, episoadele de exacerbare au debutat la aproximativ 8 săptămâni după retragerea Cimzia, majoritatea episoadelor de exacerbare survenind în decurs de 24 de săptămâni de la întreruperea tratamentului (Figura 1).

Figura 1 Curba de timp Kaplan-Meier până la episodul de exacerbare



S-a folosit metoda Imputării Non-respondenților (*Non-responder Imputation*, NRI); Rezultatele sunt pentru Setul randomizat
 Notă: Timpul până la episodul de exacerbare a fost definit ca timpul de la data randomizării până la data episodului de exacerbare. Pentru participanții la studiu care nu au prezentat un episod de exacerbare, timpul până la episodul de exacerbare a fost oprit la Vizita din săptămâna 96.

Curba Kaplan-Meier a fost trunchiată la 97 de săptămâni când <5% dintre participanți rămăseseră în studiu.

Rezultatele pentru Partea B sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9 Menținerea răspunsului clinic în Partea B la Săptămâna 96

Criteria finale de evaluare	Placebo (întreruperea tratamentului) N=104	CIMZIA 200 mg la fiecare 2 săptămâni N=104	CIMZIA 200 mg la fiecare 4 săptămâni N=105
ASDAS-MI, n (%)¹			
Intrarea în studiu Partea B (Săptămâna 48)	84 (80,8)	90 (86,5)	89 (84,8)
Săptămâna 96	11 (10,6)	70 (67,3)*	61 (58,1)*
ASAS40, n (%)¹			
Intrarea în studiu Partea B (Săptămâna 48)	101 (97,1)	103 (99,0)	101 (96,2)
Săptămâna 96	22 (21,2)	88 (84,6)*	77 (73,3)*
Modificarea BASDAI de la Intrarea în studiu Partea B (Săptămâna 48), media LS (SE)²			
Săptămâna 96	3,02 (0,226)	0,56 (0,176)*	0,78 (0,176)*
Modificarea ASDAS de la Intrarea în studiu Partea B (Săptămâna 48), media LS (SE)²			
Săptămâna 96	1,66 (0,110)	0,24 (0,077)*	0,45 (0,077)*

¹ S-a folosit metoda Imputării Non-respondenților (NRI); Rezultatele sunt pentru Setul randomizat

² S-a folosit modelul mixt cu măsurători repetate (*Mixed model with repeated measures*, MMRM); Rezultatele sunt pentru Setul randomizat

ASDAS-MI = Îmbunătățirea majoră a Scorului de activitate a bolii pentru spondilită anchilozantă; ASAS: Societatea Internațională pentru Evaluarea Spondilartritei; ASAS40 = criteriile de răspuns ASAS40%; SE = Eroare standard;
Notă: Îmbunătățirea majoră a ASDAS este definită drept reducerea $\geq 2,0$ de la Intrarea în studiu.
Notă: S-a utilizat Intrarea în studiu Partea A drept referință pentru a defini variabilele de îmbunătățire clinică ASDAS și variabilele ASAS
* p < 0,001 nominal, CIMZIA vs. Placebo

Inhibarea inflamației evidențiată prin Imagistică prin Rezonanță Magnetică (IRM)

În Partea B, semnele inflamației au fost evaluate prin IRM în săptămâna 48 și săptămâna 96 și exprimate ca modificare față de valoarea inițială a scorului SIJ SPARCC și ASspiMRI-a Berlin modificat. Pacienții care au prezentat remisie susținută în săptămâna 48 nu au avut sau au prezentat inflamații extrem de reduse și nicio creștere semnificativă a inflamației nu a fost observată în săptămâna 96, indiferent de grupul lor de tratament.

Reluarea tratamentului la pacienții care prezintă un episod de exacerbare

În Partea B, 70% (73/104) dintre pacienții tratați cu placebo, 14% (15/105) dintre pacienții tratați cu Cimzia 200 mg la fiecare 4 săptămâni și 6,7% (7/104) dintre pacienții tratați cu Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni, au prezentat un episod de exacerbare și au fost tratați ulterior cu Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni.

Printre cei 15 pacienți care au prezentat episod de exacerbare din grupul alocat pentru Cimzia 200 mg la fiecare 4 săptămâni, toți pacienții au finalizat cele 12 săptămâni de tratament de salvare cu Cimzia și au avut date ASDAS disponibile, dintre care 12 (80%) au avut un scor ASDAS de boală cu activitate redusă sau inactivă (adică toate ASDAS < 2,1) după 12 săptămâni de la reluarea tratamentului în regim deschis.

Printre cei 73 de pacienți care au prezentat episod de exacerbare din grupul alocat pentru întreruperea tratamentului, 71 de pacienți au finalizat cele 12 săptămâni de tratament de salvare cu Cimzia și au avut date ASDAS disponibile, dintre care 64 (90%) au avut un scor ASDAS de boală cu activitate redusă sau inactivă (adică ASDAS < 2,1) după 12 săptămâni de la reluarea tratamentului în regim deschis.

Pe baza rezultatelor provenite din studiul C-OPTIMISE, poate fi luată în considerare o reducere a dozei la pacienții cu remisie susținută după un an de tratament cu Cimzia (vezi pct. 4.2). Întreruperea tratamentului cu Cimzia este asociată cu un risc crescut de exacerbare.

Spondilartrită axială non-radiografică (nr-axSpA)

Eficacitatea și siguranța Cimzia au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni (AS0006) la 317 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu spondilartrită axială cu debut la vârstă adultă și dureri de spate timp de cel puțin 12 luni. Pacienții trebuiau să îndeplinească criteriile ASAS pentru nr-axSpA (care nu au inclus antecedentele familiale și răspunsul bun la AINS) și au prezentat semne obiective de inflamație indicate de nivelurile proteinei C-reactive (CRP) peste limita superioară a normalului și/sau sacroiliită decelată imagistic prin rezonanță magnetică, semne care indică o boală inflamatorie [CRP pozitiv (> LSN) și/sau IRM pozitiv], dar fără evidențe radiografice clare ale deteriorării structurale a articulațiilor sacroiliace. Pacienții au avut boală activă conform BASDAI ≥ 4 , și durere vertebrală ≥ 4 pe o scală numerică NRS de la 0 la 10. Pacienții trebuia să fie intoleranți sau să prezinte un răspuns inadecvat la cel puțin două medicamente AINS. Pacienții au fost tratați cu placebo sau o doză de încărcare de Cimzia de 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4, urmate de 200 mg de Cimzia la fiecare 2 săptămâni. Utilizarea și ajustarea dozei de medicamente de îngrijire standard (ÎS) (de ex., AINS, DMARD, corticosteroizi, analgezice) au fost permise în orice moment. Variabila primară de eficacitate a fost reprezentată de răspunsul măsurat ca îmbunătățirea majoră a Scorului de activitate a bolii pentru spondilită anchilozantă (ASDAS-MI) în săptămâna 52. Răspunsul ASDAS-MI a fost definit de o reducere (îmbunătățire) ASDAS $\geq 2,0$ față de valoarea inițială sau de atingerea celui mai scăzut scor posibil. ASAS 40 a reprezentat criteriul final de evaluare secundar.

La intrarea în studiu, 37% și 41% dintre pacienți au prezentat o activitate crescută a bolii (ASDAS $\geq 2,1$; $\leq 3,5$), iar 62% și 58% dintre pacienți au prezentat o activitate foarte crescută a bolii (ASDAS $> 3,5$) în grupul Cimzia și, respectiv, grupul placebo.

Răspunsul clinic

Studiul AS0006, efectuat la subiecții fără semne radiografice de inflamație la nivelul articulațiilor sacroiliace, a confirmat efectul demonstrat anterior în cadrul acestui subgrup din studiul AS001.

În Săptămâna 52, o proporție semnificativ mai mare din punct de vedere statistic de pacienți tratați cu Cimzia au obținut un răspuns ASDAS-MI comparativ cu pacienții tratați cu placebo. Pacienții tratați cu Cimzia au prezentat, de asemenea, îmbunătățiri comparativ cu placebo la nivelul mai multor componente ale activității spondilartritei axiale, inclusiv CRP. În Săptămânile 12 și 52, răspunsurile ASAS 40 au fost semnificativ mai mari față de placebo. Rezultatele cheie sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10: Răspunsurile ASDAS-MI și ASAS 40 în AS0006 (procent de pacienți)

Parametri	Placebo N=158	Cimzia ^a 200 mg la fiecare 2 săptămâni N=159
ASDAS-MI Săptămâna 52	7%	47%*
ASAS 40 Săptămâna 12	11%	48%*
Săptămâna 52	16%	57%*

^a Cimzia administrat la fiecare 2 săptămâni precedat de o doză de încărcare de 400 mg în Săptămânile 0, 2 și 4

* p<0,001

Toate procentele reflectă proporția de pacienți din setul complet de analiză.

În Săptămâna 52, procentul de pacienți care a obținut ASDAS pentru boală inactivă (ASDAS < 1,3) a fost de 36,4% pentru grupul Cimzia în comparație cu 11,8% pentru grupul placebo.

În Săptămâna 52, pacienții tratați cu Cimzia au prezentat o îmbunătățire semnificativă clinic pentru MASES în comparație cu placebo (modificare media LS față de valoare inițială – 2,4; respectiv 0,2).

Artrită psoriazică

Eficacitatea și siguranța Cimzia au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric, placebo-controlat, dublu-orb, randomizat (PsA001) pe un număr de 409 pacienți ≥ 18 ani cu artrită psoriazică activă cu debut la vârsta adultă de cel puțin 6 luni, definite de criteriile CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, *Criterii de Clasificare pentru Artrita Psoriazică*). Pacienții au avut ≥ 3 articulații inflamate și dureroase și niveluri ridicate ale reactanților de fază acută. De asemenea, pacienții au avut leziuni psoriazice active ale pielii sau un istoric de psoriazis susținut cu documente și înregistraseră un eșec terapeutic la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii. A fost permis tratamentul anterior cu un antagonist ai TNF și 20 % dintre pacienți au avut o expunere anterioară la antagoniști ai TNF. Pacienților li s-a administrat o doză de încărcare de Cimzia 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4 (pentru ambele grupuri de tratament) sau placebo, urmată fie de administrare de Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, fie de 400 mg o dată la 4 săptămâni sau placebo o dată la 2 săptămâni. Pacienții la care s-au administrat concomitent AINS și medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii au reprezentat 72,6 % și, respectiv, 70,2 %. Cele două criterii finale de evaluare primare au fost procentul pacienților care au obținut un răspuns ACR 20 în săptămâna 12 și o modificare față de valorile inițiale a Scorului Sharp Total modificat (SSTm) în săptămâna 24. Eficacitatea și siguranța Cimzia la pacienți cu artrită psoriazică ale căror simptome au fost sacroileita sau spondilartrita axială nu au fost analizate separat.

Perioada de tratament de 24 săptămâni a studiului dublu-orb, controlat cu placebo, a fost urmată de o perioadă de tratament de 24 de săptămâni cu doză oarbă, și o perioadă de tratament de 168 săptămâni în regim deschis. Durata maximă a studiului a fost de 216 săptămâni. Toți pacienții au primit Cimzia în ambele perioade de urmărire, doză oarbă și regim deschis. Un total de 264 pacienți (64,5 % dintre pacienți) au finalizat studiul până la sfârșitul săptămânii 216.

Răspunsul ACR

Pacienții tratați cu Cimzia au avut o rată a răspunsului ACR 20 semnificativ superioară din punct de vedere statistic în săptămâna 12 și săptămâna 24 în comparație cu pacienții tratați cu placebo ($p < 0,001$). Procentul respondenților ACR 20 a fost relevant din punct de vedere clinic pentru grupurile de tratament Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni și Cimzia 400 mg o dată la 4 săptămâni la fiecare vizită după inițierea tratamentului, de-a lungul studiului până în săptămâna 24 (p nominal $p \leq 0,001$ la fiecare vizită). De asemenea, pacienții tratați cu Cimzia au avut îmbunătățiri semnificative ale ratelor de răspuns ACR 50 și 70. În săptămâna 12 și 24, ameliorări în parametrii activității periferice caracteristice pentru artrita psoriazică (de ex. numărul de articulații inflamate, numărul de articulații dueroase/sensibile, dactilită și entezită) au fost observate la pacienții tratați cu Cimzia (valoarea p nominală $p < 0,01$).

Rezultatele cheie privind eficacitatea din studiul clinic PsA001 sunt prezentate în Tabelul 11.

Tabelul 11 Rezultate cheie privind eficacitatea în studiul clinic PsA001 (procente ale pacienților)

Răspuns	Placebo N=136	Cimzia ^(a) 200 mg O dată la 2 săptămâni N=138	Cimzia ^(b) 400 mg O dată la 4 săptămâni N=135
ACR 20			
Săptămâna 12	24 %	58 %**	52 %**
Săptămâna 24	24 %	64 %**	56 %**
ACR 50			
Săptămâna 12	11 %	36 %**	33 %**
Săptămâna 24	13 %	44 %**	40 %**
ACR 70			
Săptămâna 12	3 %	25 %**	13 %*
Săptămâna 24	4 %	28 %**	24 %**
Răspuns	Placebo N=86	Cimzia ^(a) 200 mg O dată la 2 săptămâni N=90	Cimzia ^(b) 400 mg O dată la 4 săptămâni N=76
PASI 75^(c)			
Săptămâna 12	14 %	47 %***	47 %***
Săptămâna 24	15 %	62 %***	61 %***
Săptămâna 48	N/A	67 %	62 %

(a) Cimzia administrat o dată la 2 săptămâni, precedat de o doză de încărcare de 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4

(b) Cimzia administrat o dată la 4 săptămâni, precedat de o doză de încărcare de 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4

(c) La subiecți cu cel puțin 3 % din suprafața corporală cu psoriazis la inițierea tratamentului

* $p < 0,01$, Cimzia vs placebo

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

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

Rezultatele provin din setul randomizat. Diferența de tratament: Cimzia 200 mg-placebo, Cimzia 400 mg-placebo (intervalele de încredere 95 % și valoarea p) sunt estimate utilizând un test asimptotic Wald bilateral al erorilor standard. Pentru pacienții la care nu s-a administrat tratamentul sau care au avut date lipsă s-a utilizat metoda Imputării Non-respondenților (*Non-responder Imputation*, NRI).

Printre cei 273 de pacienți randomizați inițial pentru Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni și Cimzia 400 mg o dată la 4 săptămâni, 237 (86,8 %) erau încă pe acest tratament în săptămâna 48. Din cei 138 de pacienți randomizați pentru Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, 92, 68 și 48 au avut un răspuns ACR 20, 50 și, respectiv, 70. Din cei 135 de pacienți randomizați pentru Cimzia 400 mg la fiecare 4 săptămâni, 89, 62 și 41 de pacienți au avut în săptămână 48 un răspuns ACR 20, 50 și, respective, 70. Pacienții tratați cu Cimzia au avut și ameliorări semnificative ale ratelor de răspuns ACR 50 și 70.

Printre pacienții rămași în studiu, ratele de răspuns ACR 20, 50 și 70 s-au menținut până în săptămâna 216. Acesta a fost, de asemenea, cazul pentru ceilalți parametri ai activității periferice (de exemplu, numărul articulațiilor tumefiate, numărul de articulații dureroase/sensibile, dactilita și entezita).

Răspunsul radiografic

În studiul clinic PsA001, inhibarea progresiei afectării structurale a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare a scorului Sharp total modificat (SSTm) și a componentelor acestuia, Scorul de Eroziune (SE) și scorul Îngustării Spațiului Articular (*Joint Space Narrowing*, JSN) în săptămâna 24, în comparație cu valorile inițiale. Scorul SSTm a fost modificat pentru artrita psoriazică prin adăugarea articulațiilor interfalangeiene distale de la mână. Tratamentul cu Cimzia a inhibat progresia radiografică în comparație cu tratamentul placebo în săptămâna 24, inhibare măsurată prin modificarea față de valorile inițiale ale Scorului SSTm (scorul mediu LS[±SE] a fost de 0,28 [±0,07] în grupul placebo comparativ cu 0,06[± 0,06] în grupul ambelor doze de Cimzia; p=0,007). Inhibarea progresiei radiografice s-a menținut pentru tratamentul cu Cimzia până în săptămâna 48 în subsetul de pacienți cu risc mai mare de progresie radiografică (pacienți cu un scor SSTm inițial > 6). Inhibarea progresiei radiografice s-a menținut în continuare până la săptămâna 216 pentru pacienții care au rămas în studiu.

Răspunsul în ce privește funcția fizică și rezultate legate de sănătate

În studiul clinic PsA001, pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări ale funcției fizice evaluate prin Chestionarul de Evaluare a Sănătății – Indice de Dizabilitate (HAQ-DI, *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*), ale durerii evaluate prin Evaluarea de către Pacient a Durerii din Artrită și ale oboselii (fatigabilității) raportată prin intermediul Scalei de Evaluare a Fatigabilității (FAS, *Fatigue Assessment Scale*) în comparație cu placebo. Pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări semnificative în calitatea vieții legată de sănătate, măsurată prin QoL (PsAQoL) și Componentele Fizică și Mentală din SF-36 și în productivitatea legată de artrita psoriazică la muncă și în gospodărie, raportate prin Chestionarul de Productivitate a Muncii, în comparație cu placebo. Ameliorări ale tuturor rezultatelor precizate anterior s-au menținut în mare parte până în săptămâna 216.

Psoriazis în plăci

Eficacitatea și siguranța Cimzia au fost evaluate în două studii placebo controlate (CIMPASI-1 și CIMPASI-2) și un studiu controlat cu placebo și comparator activ (CIMPACT) efectuate pe pacienți cu vârsta ≥18 ani, cu psoriazis în plăci cronic, moderat până la sever, timp de cel puțin 6 luni. Pacienții aveau un scor al Indicelui de severitate a zonelor de psoriazis (PASI) ≥ 12, implicare a suprafeței corporale (BSA) ≥ 10 %, o valoare la Evaluarea globală de către medic (PGA) ≥ 3 și erau eligibili pentru terapia sistemică și/sau fototerapie, și/sau chimioterapie. Pacienții clasificați în mod „primar” cu absența răspunsului la orice terapie biologică anterioară (definită ca absența răspunsului în primele 12 săptămâni de tratament) au fost excluși din studiile de fază III(CIMPASI-1, CIMPASI-2 și CIMPACT). Eficacitatea și siguranța Cimzia au fost evaluate în comparație cu etanercept în studiul CIMPACT.

În studiile CIMPASI-1 și CIMPASI-2, criteriile finale de evaluare co-primare ale eficacității au fost reprezentate de proporția pacienților la care s-au obținut valori PASI 75 și PGA de „curat” sau „aproape curat” (cu o reducere de cel puțin 2 puncte față de valoarea inițială) la săptămâna 16. În studiul CIMPACT, criteriul final primar de eficacitate a fost reprezentat de proporția de pacienți care au atins PASI 75 la săptămâna 12. PASI75 și PGA la săptămâna 16 au reprezentat criterii finale de evaluare secundare importante. PASI 90 la săptămâna 16 a reprezentat un criteriu final de evaluare secundar în toate cele 3 studii.

CIMPASI-1 și CIMPASI-2 au evaluat 234 pacienți și respectiv 227 pacienți. În ambele studii pacienții au fost randomizați pentru a li se administra placebo sau Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni (după o doză de încărcare de Cimzia 400 mg la săptămânile 0, 2 și 4) sau Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni. La săptămâna 16, pacienților randomizați pentru administrarea Cimzia, la care s-a obținut un răspuns PASI 50 li s-a administrat în continuare Cimzia până în săptămâna 48 în aceeași doză randomizată. Pacienților randomizați inițial pentru placebo, la care s-a obținut un răspuns PASI 50, dar nu și un răspuns PASI 75 la săptămâna 16, li s-a administrat Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni (cu o doză de încărcare de Cimzia 400 mg la săptămânile 16, 18 și 20). Pacienții cu un răspuns inadecvat la săptămâna 16 (fără răspuns PASI 50) au fost eligibili pentru a li se administra Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni în regim deschis, pe o perioadă de maximum 128 săptămâni.

Studiul CIMPACT a evaluat 559 pacienți. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra placebo sau Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni (după o doză de încărcare de Cimzia 400 mg la săptămânile 0, 2 și 4) sau Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni până la săptămâna 16 sau etanercept 50 mg de două ori pe săptămână, până la săptămâna 12. Pacienții randomizați pentru administrarea Cimzia, la care s-a obținut un răspuns PASI 75 la săptămâna 16 au fost randomizați din nou în funcție de schema de administrare inițială. Pacienții cărora li se administra Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni au fost randomizați din nou pentru a li se administra Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, Cimzia 400 mg o dată la 4 săptămâni sau placebo. Pacienții cărora li se administra Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni au fost randomizați din nou pentru a li se administra Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni, Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni sau placebo. Pacienții au fost evaluați în regim dublu-orb, controlat cu placebo, până la săptămâna 48. Toți subiecții la care nu s-a obținut un răspuns PASI 75 la săptămâna 16 au intrat într-un grup de tratament de „salvare” și li s-a administrat Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni în regim deschis, pe o perioadă de maximum 128 săptămâni.

În toate cele trei studii, perioada de întreținere în regim orb cu durata de 48 de săptămâni a fost urmată de o perioadă de tratament în regim deschis cu durata de 96 de săptămâni pentru pacienții cu răspuns PASI 50 în Săptămâna 48. Toți acești pacienți, inclusiv cei cărora li s-a administrat Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni, au început perioada în regim deschis cu Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni.

Pacienții era predominant bărbați (64 %), caucazieni (94 %), cu o medie de vârstă de 45,7 ani (18 - 80 ani); dintre aceștia, 7,2 % erau ≥ 65 ani. Din cei 850 de pacienți randomizați pentru a li se administra placebo sau Cimzia în aceste studii controlate cu placebo, 29 % dintre pacienți nu fuseseră anterior expuși la terapie sistemică pentru tratarea psoriazisului. La 47 % dintre aceștia se administrase anterior fototerapie sau chimioterapie și la 30 % se administrase anterior terapie biologică pentru tratarea psoriazisului. Din cei 850 de pacienți, la 14 % s-a administrat cel puțin un antagonist al TNF, la 13 % s-a administrat un medicament anti-IL-17, iar la 5 % s-a administrat un medicament anti-IL 12/ 23. Optsprezece procente dintre pacienți au raportat un istoric de artrită psoriazică la momentul inițial. Scorul PASI mediu la momentul inițial era 20 și varia între 12 și 69. Scorul PGA la momentul inițial varia de la moderat (70 %) până la sever (30 %). Valoarea BSA medie la momentul inițial era 25 % și varia între 10 % și 96 %.

Răspunsul clinic la săptămâna 16 și 48

Rezultatele importante ale studiilor CIMPASI-1 și CIMPASI-2 sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12: Răspunsul clinic în studiile CIMPASI-1 și CIMPASI-2 la săptămâna 16 și săptămâna 48

	Săptămâna 16			Săptămâna 48	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni N=88	Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni N=95	Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni N=88

PGA „curat” sau „aproape curat” ^{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 o dată la 2 săptămâni ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni N=87	Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni N= 91	Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni N= 87
PGA „curat” sau „aproape curat” ^{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 administrat o dată la 2 săptămâni, precedat de o doză de încărcare de 400 mg în săptămâna 0, 2, 4.

^{b)} Scala PGA cu 5 categorii. Succesul tratamentului exprimat prin „curat” (0) sau „aproape curat” (1) a fost reprezentat de absența semnelor de psoriazis sau de colorația normală spre roz a leziunilor, absența îngroșării plăcii și exfoliere focală absentă până la minimă.

* Cimzia față de placebo: $p < 0,0001$.

Ratele de răspuns și valorile p pentru PASI și PGA au fost estimate pe baza unui model de regresie logistică în care datele lipsă au fost imputate utilizând imputarea multiplă pe baza metodei MCMC. Subiecții incluși în grupul cu tratament de salvare sau retrași (pe baza faptului că nu s-a obținut răspunsul PASI 50) au fost tratați ca subiecți fără răspuns la tratament la săptămâna 48.

Modificarea medie (AS) a DLQI față de valorile inițiale a fost reprezentată de valori neajustate.

Valorile p pentru DLQI pe baza estimărilor ajustate în funcție de model (neprezentate) utilizând un model ANCOVA. Datele lipsă au fost imputate utilizând LOCF.

Rezultatele provin din Setul randomizat.

Rezultatele importante ale studiului CIMPACT sunt prezentate în Tabelul 13.

Tabelul 13: Răspunsul clinic în studiul CIMPACT la săptămâna 12 și săptămâna 16

	Săptămâna 12			Etanercept 50 mg BiW N=170	Săptămâna 16		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâ ni ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâ ni N=167		Placebo N=57	Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâ ni N=165	Cimzia 400 mg o dată la 2 săpt ămâni 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 „curat” sau „aproape curat” ^{b)}	1,9 %	39,8 %**	50,3 %*	39,2 %	3,4 %	48,3 %*	58,4 %*

^{a)} Cimzia 200 mg administrat o dată la 2 săptămâni, precedat de o doză de încărcare de 400 mg în săptămâna 0, 2, 4.

^{b)} Scala PGA cu 5 categorii. Succesul tratamentului exprimat prin „curat” (0) sau „aproape curat” (1) a fost reprezentat de absența semnelor de psoriazis sau de colorația normală spre roz a leziunilor, absența îngroșării plăcii și exfoliere focală absentă până la minimă.

* Cimzia față de placebo: $p < 0,0001$.

[§] Administrarea de Cimzia 200 mg la fiecare 2 săptămâni față de etanercept 50 mg de două ori pe săptămână a dus la concluzia de non-inferioritate (diferența dintre etanercept și Cimzia 200 mg la

fiecare 2 săptămâni a fost de 8,0 %, 95 % CI - 2,9, 18,9, pe baza unei marje de non-inferioritate specificate în prealabil de 10 %).

§§ Cimzia 400 mg la fiecare 2 săptămâni față de etanercept 50 mg de două ori pe săptămână s-a dovedit superior ($p < 0,05$)

** Cimzia față de placebo $p < 0,001$. Ratele de răspuns și valorile pe baza unui model de regresie logistică.

Datele lipsă au fost imputate utilizând imputarea multiplă pe baza metodei MCMC. Rezultatele provin din Setul randomizat.

În toate cele 3 studii, rata de răspuns PASI 75 a fost semnificativ mai mare pentru Cimzia comparativ cu placebo, începând cu săptămâna 4.

Ambele doze de Cimzia au demonstrat eficacitate în comparație cu placebo, indiferent de vârstă, sex, greutate corporală, IMC, durata bolii psoriazice, tratamentul anterior cu terapii sistemice și tratamentul anterior cu medicamente biologice.

Menținerea răspunsului

În cadrul unei analize integrate a studiilor CIMPASI-1 și CIMPASI-2, în rândul pacienților cu răspuns PASI 75 la săptămâna 16, cărora li s-a administrat Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni ($N=134$ din 175 subiecți randomizați) sau Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni ($N=132$ din 186 subiecți randomizați), menținerea răspunsului la săptămâna 48 au fost de 98,0 % și respectiv 87,5 %. În rândul pacienților cu PGA „curat” sau „aproape curat” la săptămâna 16, cărora li s-a administrat Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni ($N=103$ din 175) sau Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni ($N=95$ din 186), menținerea răspunsului la săptămâna 48 a fost de 85,9 % și respectiv 84,3 %.

După o perioadă suplimentară de 96 de săptămâni de tratament în regim deschis (Săptămâna 144), a fost evaluată menținerea răspunsului. Douăzeci și unu la sută dintre toți subiecții randomizați au fost pierduți din urmărire înainte de Săptămâna 144. La aproximativ 27% dintre subiecții care au finalizat studiul și au intrat în tratamentul în regim deschis între săptămânile 48 și 144 cu Cimzia de 200 mg o dată la 2 săptămâni, doza a fost crescută la Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni pentru menținerea răspunsului. Într-o analiză în cadrul căreia toți pacienții cu eșec terapeutic au fost considerați nerespondenți, menținerea răspunsului la grupul de tratament cu Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni pentru criteriul final de evaluare respectiv, după o perioadă suplimentară de 96 de săptămâni de tratament în regim deschis, a fost de 84,5% pentru PASI 75 în cazul participanților la studiu care au prezentat răspuns în Săptămâna 16 și de 78,4% pentru PGA de „curat” sau „aproape curat”. Menținerea răspunsului la grupul de tratament cu Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni care a intrat în perioada în regim deschis cu Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni a fost de 84,7% pentru PASI 75 în cazul subiecților de studiu care au prezentat răspuns în Săptămâna 16 și de 73,1% pentru PGA de „curat” sau „aproape curat”.

Aceste rate de răspuns s-au bazat pe model de regresie logistică în care datele lipsă au fost imputate pe o perioadă de 48 sau 144 săptămâni utilizând imputarea multiplă (metoda MCMC) combinată cu NRI pentru eșecurile la tratament.

În studiul CIMPACT, în rândul pacienților cu răspuns PASI 75 la săptămâna 16 cărora li s-a administrat Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni și care au fost randomizați din nou pentru a li se administra fie Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni, Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, fie placebo, a existat un procent mai crescut de pacienți cu răspuns PASI 75 la săptămâna 48 în grupurile de tratament cu Cimzia comparativ cu placebo (98,0 %, 80,0 % și respectiv 36,0 %). În rândul pacienților cu răspuns PASI 75 la săptămâna 16 cărora li s-a administrat Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni și care au fost randomizați din nou pentru a li se administra fie Cimzia 400 mg o dată la 4 săptămâni, Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, fie placebo, a existat de asemenea un procent mai crescut de pacienți cu răspuns PASI 75 la săptămâna 48 în grupurile de tratament cu Cimzia comparativ cu placebo (88,6 %, 79,5 % și respectiv 45,5 %). Pentru datele lipsă s-a utilizat imputarea pe baza subiecților fără răspuns.

Calitatea vieții / Rezultate raportate de pacienți

S-au constatat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic privind Indicele calității vieții din punct de vedere dermatologic (DLQI) la săptămâna 16 (CIMPASI-1 și CIMPASI-2) față de momentul inițial, comparativ cu placebo. Scăderea medie (ameliorare) a scorului DLQI față de momentul inițial a variat între -8,9 și -11,1 cu Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, comparativ cu între -9,6 și -10,0 cu Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni, față de între -2,9 și -3,3 pentru placebo la săptămâna 16.

În plus, la săptămâna 16, tratamentul cu Cimzia a fost asociat cu o proporție mai crescută a pacienților la care s-a obținut un scor DLQI de 0 sau 1 (Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni, 45,5 % și respectiv 50,6 %; Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni, 47,4 % și respectiv 46,2 % comparativ cu placebo, 5,9 % și respectiv 8,2 %).

Îmbunătățirile scorului DLQI au fost susținute sau ușor scăzute până în Săptămâna 144, inclusiv.

Pacienții tratați cu Cimzia au raportat ameliorări mai mari cu privire la scorul pe Scala de anxietate și depresie în spital (HADS)-D, în comparație cu placebo.

Imunogenitate

Datele de mai jos reflectă procentul de pacienți ale căror rezultate la teste au fost considerate pozitive pentru anticorpii anti-certolizumab pegol la un test ELISA și, ulterior, la o metodă cu o sensibilitate mai ridicată, și sunt foarte dependente de sensibilitatea și specificitatea testului. Incidența observată a pozitivității anticorpilor (inclusiv anticorpi de neutralizare) la un test depinde de mai mulți factori, inclusiv sensibilitatea și specificitatea testului, metodologia testului, modul de manipulare a probei, momentul colectării probei, medicamentele concomitente și boala subiacentă. Din aceste motive, compararea incidenței anticorpilor anti-certolizumab pegol în cadrul studiilor descrise mai jos cu incidența anticorpilor din alte studii sau la alte produse, poate fi neconcludentă.

Poliartrită reumatoidă

Procentul global de pacienți cu anticorpi anti-Cimzia detectabili cel puțin o dată a fost de 9,6 % în studiile controlate cu placebo pentru PAR. Aproximativ o treime din pacienții cu anticorpi pozitivi aveau anticorpi cu activitate neutralizantă *in vitro*. Pacienții tratați concomitent cu imunosupresoare (MTX) au avut o rată mai mică de dezvoltare de anticorpi față de pacienții care nu luau imunosupresoare la momentul inițial. Producerea de anticorpi s-a asociat cu concentrații plasmatice mai mici de medicament și, la unii pacienți, cu scăderea eficacității.

În două studii deschise pe termen lung (până la 5 ani de expunere), procentul global de pacienți cu anticorpi anti-Cimzia detectabili cel puțin o dată a fost de 13 % (8,4 % din totalul pacienților au format trecător anticorpi și încă 4,7 % din pacienți au format permanent anticorpi anti-Cimzia). Procentul total de pacienți care au dezvoltat anticorpi pozitiv cu o reducere constantă a concentrației plasmatice a medicamentului a fost estimat la 9,1 %. Similar studiilor controlate cu placebo, la unii pacienți pozitivitatea anticorpilor a fost asociată cu scăderea eficacității.

Un model farmacodinamic bazat pe datele studiilor de Fază III prezice că aproximativ 15 % din pacienți dezvoltă anticorpi în 6 luni la regimul de doză recomandat (200 mg la intervale de 2 săptămâni după o doză de încărcare) fără tratament concomitent cu MTX. Acest număr scade cu creșterea dozelor de tratament concomitent cu MTX. Aceste date sunt în mod rezonabil în concordanță cu datele observate.

Artrită psoriazică

Procentul global al pacienților cu anticorpi anti-Cimzia detectabili cel puțin o dată până în săptămâna 24 a fost de 11,7 % în studiul clinic placebo-controlat de fază III la pacienții cu artrită psoriazică. Formarea anticorpilor a fost asociată cu concentrații plasmatice mai reduse ale medicamentului.

Pe parcursul întregului studiu (până la 4 ani de expunere), procentul total de pacienți cu anticorpi anti-Cimzia detectabili cel puțin o dată a fost de 17,3 % (8,7 % din totalul pacienților au format trecător

anticorpi și încă 8,7 % din pacienți au format permanent anticorpi anti-Cimzia). În general, procentul de pacienți care au dezvoltat anticorpi pozitiv cu o reducere constantă a concentrației plasmatice a medicamentului a fost estimat la 11,5 %.

Psoriazis în plăci

În cadrul studiilor de fază III controlate cu placebo și comparator activ, procentul de pacienți cu rezultat pozitiv la anticorpii împotriva Cimzia în cel puțin o ocazie în timpul tratamentului până la săptămâna 48 a fost de 8,3 % (22/265) și 19,2 % (54/281) pentru Cimzia 400 mg o dată la 2 săptămâni și respectiv Cimzia 200 mg o dată la 2 săptămâni. În studiile CIMPASI-1 și CIMPASI-2, șaiszeci de pacienți au avut rezultat pozitiv din punct de vedere al anticorpilor, 27 dintre acești pacienți au fost evaluabili pentru anticorpii de neutralizare și au prezentat rezultat pozitiv la test. Primele apariții ale rezultatului pozitiv din punct de vedere al anticorpilor în perioada de tratament în regim deschis au fost observate la 2,8% (19/668) dintre pacienți. Rezultatul pozitiv din punct de vedere al anticorpilor a fost asociat cu o concentrație plasmatică mai scăzută și la unii pacienți cu eficacitate redusă.

Spondilartrită axială

AS001

Procentul global de pacienți cu anticorpi anti-Cimzia detectabili cel puțin o dată până în Săptămâna 24 a fost de 4,4% în studiul clinic AS001 controlat cu placebo, de fază III, la pacienții cu spondilartrită axială (subpopulațiile cu spondilită anchilozantă și spondilartrită axială non-radiografică). Prezența anticorpilor s-a asociat cu concentrații plasmatice mai reduse ale medicamentului.

Pe parcursul întregului studiu (până la 192 de săptămâni), procentul total de pacienți cu anticorpi anti-Cimzia detectabili cel puțin o dată a fost de 9,6% (la 4,8% din totalul pacienților s-au format tranzitoriu anticorpi și la încă 4,8% din pacienți s-au format permanent anticorpi anti-Cimzia). În general, procentul de pacienți care au dezvoltat anticorpi cu o reducere constantă a concentrației plasmatice a medicamentului a fost estimat la 6,8%.

AS0006 și C-OPTIMISE

Pentru prima dată, în cadrul studiului AS0006, a fost utilizat un test mai sensibil și tolerant la medicament (și ulterior în studiul C-OPTIMISE), care a dus la o proporție mai mare de probe care au cantități măsurabile de anticorpi anti-Cimzia și, astfel, o incidență mai mare a clasificării pacienților drept pozitivi la anticorpi. În AS0006, incidența generală a pacienților care au avut valori pozitive de anticorpi anti-Cimzia a fost de 97% (248/255 pacienți) după maximum 52 de săptămâni de tratament. Numai cele mai mari titruri au fost asociate cu niveluri plasmatice reduse de Cimzia; cu toate acestea, nu s-a observat nici un impact asupra eficacității. Rezultate similare în ceea ce privește anticorpii anti-Cimzia au fost observate în C-OPTIMISE. Rezultatele din C-OPTIMISE au indicat și că o reducere a dozei de Cimzia la 200 mg la fiecare 4 săptămâni nu a modificat rezultatele imunogenității.

Aproximativ 22% (54/248) dintre pacienții din AS0006 testați pozitiv la anticorpi anti-Cimzia în orice moment, au prezentat anticorpi clasificați drept neutralizanți. Statusul neutralizant al anticorpilor din C-OPTIMISE nu a fost evaluat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Concentrațiile plasmatice de certolizumab pegol au fost în mare parte proporționale cu doza. Parametrii de farmacocinetică observați la pacienții cu poliartrită reumatoidă și psoriazis au fost în concordanță cu cei observați la subiecți sănătoși.

Absorbție

După administrarea subcutanată, concentrațiile plasmatice maxime de certolizumab pegol au fost atinse la 54-171 de ore după injectare. Certolizumab pegol are o biodisponibilitate (F) de aproximativ 80 % (interval 76 %-88 %) după administrarea subcutanată comparativ cu administrarea intravenoasă.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție (V/F) a fost estimat la 8,01 l în cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu poliartrită reumatoidă și la 4,71 l la o analiză de farmacocinetică populațională a pacienților cu psoriazis în plăci.

Metabolizare și eliminare

PEGilarea, legarea covalentă a polimerilor PEG de peptide, întârzie eliminarea acestor structuri din circulație prin diverse mecanisme, inclusiv scăderea clearance-ului renal, scăderea proteolizei și scăderea antigenității. Prin urmare, certolizumab pegol este un fragment Fab' de anticorp conjugat cu PEG pentru a prelungi timpul de înjumătățire plasmatică terminal prin eliminare a Fab' la o valoare comparabilă cu a unui produs cu un anticorp întreg. Timpul de înjumătățire al fazei de eliminare terminale ($t_{1/2}$) a fost de aproximativ 14 zile pentru toate dozele testate.

Clearance-ul după administrarea subcutanată a fost estimat la 21,0 ml/h, în cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu poliartrită reumatoidă cu o variabilitate între subiecți de 30,8 % (CV) și cu o variabilitate între momente diferite de 22 %. La evaluarea prin metoda ELISA anterioară, prezența anticorpilor anti-certolizumab pegol duce la o creștere de aproximativ trei ori a clearance-ului. Clearance-ul este cu 29 % mai mic, respectiv cu 38 % mai mare la pacienții cu PAR ce cântăresc 40 kg, respectiv 120 kg, comparativ cu o persoană de 70 kg. Clearance-ul în urma administrării subcutanate la pacienții cu psoriazis a fost de 14 ml/oră cu o variabilitate inter-subiect de 22,2 % (CV).

Fragmentul Fab' cuprinde compușii proteici și se așteaptă să fie degradați la peptide și aminoacizi prin proteoliză. Componentul PEG neconjugat este eliminat rapid din plasmă și este excretat renal într-o proporție necunoscută.

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii clinice specifice pentru evaluarea efectului insuficienței renale asupra farmacocineticii certolizumabului pegol sau a fracțiunii sale PEG. Cu toate acestea, analiza de farmacocinetică populațională bazată pe subiecți cu insuficiență renală ușoară nu a evidențiat niciun efect asupra clearance-ului creatininei. Există insuficiente date pentru a furniza recomandări privind dozele în insuficiența renală moderată și severă. Este de așteptat ca farmacocinetica fracțiunii PEG din certolizumab pegol să depindă de funcția renală, dar nu a fost evaluată la pacienți cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice specifice pentru evaluarea efectului insuficienței hepatice asupra farmacocineticii certolizumabului pegol.

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Nu au fost efectuate studii clinice specifice la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, nu s-a observat niciun efect al vârstei asupra farmacocineticii în cadrul unei analize populaționale de farmacocinetică la pacienți cu poliartrită reumatoidă în care 78 de subiecți (13,2 % din populație) aveau vârste de minimum 65 de ani, iar cel mai vârstnic pacient avea 83 de ani. Nu s-a observat niciun efect al vârstei la o analiză de farmacocinetică populațională a pacienților adulți cu psoriazis în plăci.

Sex

Nu există diferențe de farmacocinetică a certolizumab pegol în funcție de sex. Deoarece clearance-ul scade odată cu scăderea greutatei corporale, subiecții de sex feminin pot obține, în general, o expunere sistemică la certolizumab pegol ceva mai mare.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Pe baza datelor din studiile clinice de fază II și III provenite de la pacienții cu poliartrită reumatoidă, a fost stabilită o relație populațională expunere-răspuns între concentrația plasmatică medie de certolizumab pegol în timpul unui interval de administrare (C_{med}) și eficacitate (definiția pacienților cu răspuns ACR 20). C_{med} tipică care produce jumătate din probabilitatea maximă de răspuns

ACR 20 (EC50) a fost de 17 µg/ml (Î 95 %: 10-23 µg/ml). În mod similar, pe baza datelor din studiile clinice de fază III provenite de la pacienții cu psoriazis, a fost stabilită o relație populațională expunere-răspuns între concentrația plasmatică de certolizumab pegol și PASI cu o CE90 de 11,1 µg/ml.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile pivot de siguranță non-clinice au fost efectuate la maimuțe cynomolgus. La șobolani și maimuțe, la doze mai mari decât cele administrate la om, examenul histopatologic a evidențiat vacuolizare celulară, prezentă în special la nivelul macrofagelor, în mai multe organe (noduli limfatici, locuri de injectare, splină, suprarenală, uter, col uterin, plex coroid cerebral și în celulele epiteliale ale plexului coroid). Este posibil ca acest lucru să fie cauzat de recaptarea celulară a componentei PEG. Studiile funcționale *in vitro* cu macrofage umane vacuolizate au evidențiat păstrarea tuturor funcțiilor testate. Studiile la șobolani au evidențiat faptul că > 90 % din PEG administrat a fost eliminat în 3 luni după o doză unică, calea urinară fiind principala cale de eliminare.

Certolizumab pegol nu reacționează încrucișat cu TNF de rozătoare. De aceea, studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au fost efectuate cu un reactiv omolog pentru recunoașterea TNF de șobolan. Valoarea acestor date pentru evaluarea riscului la om poate fi limitată. Nu au fost evidențiate reacții adverse asupra stării de sănătate materne sau fertilității feminine, indicilor reproductivi embrio-fetali, peri- și post-natali la șobolani utilizând un Fab' PEGilat anti TNF-α (cTN3 PF) de șobolan de la rozătoare, după supresia susținută a TNF-α. La șobolani masculi, s-a observat reducerea motilității spermatozoizilor și o tendință de scădere a numărului de spermatozoizi.

Studiile de distribuție au demonstrat că trecerea prin placentă și lapte acTN3 PF în circulația fetală și neonatală este neglijabilă. Certolizumab pegol nu se leagă de receptorul Fc neonatal uman (FcRn). Date provenite dintr-un model *ex vivo* de transfer cu circuit închis prin placentă umană sugerează un transfer redus sau neglijabil către compartimentul fetal. În plus, experimentele privind transitoza mediată prin FcRn în celulele transfectate cu FcRn uman au evidențiat un transfer neglijabil (vezi pct. 4.6).

În studiile preclinice nu s-au evidențiat efecte mutagene sau clastogene. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu certolizumab pegol.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Vezi și pct. 6.4 pentru perioada de valabilitate aferentă păstrării la temperatura camerei de până la maximum 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra cartușul dozator în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Cartușele dozatoare pot fi păstrate la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă unică de maximum 10 zile, protejându-le de lumină. La sfârșitul acestei perioade, cartușele dozatoare **trebuie utilizate sau eliminate**.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cartuș dozator a un ml ce conține o seringă preumplută (sticlă de tip I) cu un cap de piston (cauciuc bromobutilic). Seringa preumplută conține cetolizumab pegol 200 mg. Protecția pentru ac este un cauciuc butadien-stirenic care conține un derivat de latex din cauciuc natural (vezi pct. 4.4).

Cutie cu 2 cartușe dozatoare și 2 tamponane cu alcool.

Ambalaj multiplu care conține 6 cartușe dozatoare (3 cutii cu câte 2 cartușe) și 6 tamponane cu alcool (3 cutii cu câte 2 tamponane).

Ambalaj multiplu care conține 10 cartușe dozatoare (5 cutii cu câte 2 seringi) și 10 tamponane cu alcool (5 cutii cu câte 2 tamponane).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni detaliate privind pregătirea și administrarea Cimzia în cartuș dozator sunt prezentate în prospect și în manualul de utilizare furnizat cu dispozitiv de injecție electromecanic avansat.

Acest medicament este de unică folosință. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/544/008

EU/1/09/544/009

EU/1/09/544/010

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 01 octombrie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 Mai 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

UCB Farchim SA
Zone Industrielle de Planchy d'Avau
Chemin de Croix Blanche 10
CH-1630 Bulle
Elveția

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajază să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

Versiunea actualizată a PMR trebuie să fie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR, acestea trebuie depuse în același timp.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va asigura că înainte de lansare, tuturor medicilor despre care este de așteptat să prescrie/utilizeze Cimzia li se va furniza un pachet de informații pentru medic conținând următoarele:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Cardul de reamintire al pacientului

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton (pentru cutii cu 2 seringi preumplute și 2 tampoane cu alcool)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
certolizumab pegol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută conține certolizumab pegol 200 mg într-un ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută
2 seringi preumplute de unică folosință
2 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/544/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**Ambalaj multiplu de 6 (3 cutii cu câte 2 seringi preumplute și câte 2 tampoane cu alcool)
(cu "Blue box")**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
certolizumab pegol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută conține certolizumab pegol 200 mg într-un ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută
Ambalaj multiplu: 6 seringi preumplute de unică folosință (3 x 2) și 6 tampoane cu alcool (3 x 2)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/544/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**Ambalaj multiplu de 10 (5 cutii cu câte 2 seringi preumplute și câte 2 tamponane cu alcool)
(cu "Blue box")**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
certolizumab pegol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută conține certolizumab pegol 200 mg într-un ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută
Ambalaj multiplu: 10 seringi preumplute de unică folosință (5 x 2) și 10 tamponane cu alcool (5 x 2)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/544/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

Cutie intermediară în cadrul ambalajului multiplu de 6 seringi (pentru 2 seringi preumplute și 2 tampoane cu alcool) (fără Blue box)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
certolizumab pegol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută conține certolizumab pegol 200 mg într-un ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută
2 seringi preumplute de unică folosință
2 tampoane cu alcool
Componentele unui ambalaj multiplu nu se pot comercializa separat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/544/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

Cutie intermediară în cadrul ambalajului multiplu de 10 seringi (pentru 2 seringi preumplute și 2 tampoane cu alcool) (fără Blue box)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
certolizumab pegol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută conține certolizumab pegol 200 mg într-un ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută
2 seringi preumplute de unică folosință
2 tampoane cu alcool
Componentele unui ambalaj multiplu nu se pot comercializa separat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/544/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton (pentru cutii cu 2 seringi preumplute cu teacă protectoare a acului și 2 tampoane cu alcool)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
certolizumab pegol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută conține certolizumab pegol 200 mg într-un ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută
2 seringi preumplute de unică folosință cu teacă protectoare a acului
2 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Doar pentru profesioniștii din domeniul sănătății.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/544/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

TEXT DE PE SPATELE TĂVIȚEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
certolizumab pegol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

A se citi prospectul înainte de utilizare.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie de carton (pentru cutii cu 2 pen-uri preumplute și 2 tampoane cu alcool)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
certolizumab pegol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un pen preumplut conține certolizumab pegol 200 mg într-un ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (AutoClicks)
2 pen-uri preumplute AutoClicks de unică folosință
2 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Brussels

Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/544/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**Ambalaj multiplu de carton de 6 (3 cutii cu câte 2 pen-uri preumplute și câte 2 tamponane cu alcool)
(cu "Blue box")**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut certolizumab pegol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un pen preumplut conține certolizumab pegol 200 mg într-un ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (AutoClicks)
Ambalaj multiplu: 6 pen-uri preumplute AutoClicks de unică folosință (3 x 2) și 6 tamponane cu alcool (3 x 2)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/544/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**Ambalaj multiplu de carton de 10 (5 cutii cu câte 2 pen-uri preumplute și câte 2 tampoane cu alcool)
(cu "Blue box")**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut certolizumab pegol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un pen preumplut conține certolizumab pegol 200 mg într-un ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (AutoClicks)
Ambalaj multiplu: 10 pen-uri preumplute AutoClicks de unică folosință (5 x 2) și 10 tampoane cu alcool (5 x 2)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/544/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

Cutie intermediară în cadrul ambalajului multiplu de 6 pen-uri (pentru 2 pen-uri preumplute și 2 tampoane cu alcool) (fără Blue box)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut certolizumab pegol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un pen preumplut conține certolizumab pegol 200 mg într-un ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (AutoClicks)
2 pen-uri preumplute AutoClicks de unică folosință
2 tampoane cu alcool
Componentele unui ambalaj multiplu nu se pot comercializa separat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/544/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

Cutie intermediară în cadrul ambalajului multiplu de 10 pen-uri (pentru 2 pen-uri preumplute și 2 tampoane cu alcool) (fără Blue box)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut certolizumab pegol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un pen preumplut conține certolizumab pegol 200 mg într-un ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (AutoClicks)
2 pen-uri preumplute AutoClicks de unică folosință
2 tampoane cu alcool
Componentele unui ambalaj multiplu nu se pot comercializa separat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Brussels

Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/544/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton (pentru cutii cu 2 cartușe dozatoare și 2 tamponane cu alcool)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în cartuș dozator
certolizumab pegol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un cartuș dozator conține certolizumab pegol 200 mg într-un ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în cartuș dozator
2 cartușe dozatoare de unică folosință
2 tamponane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra cartușul dozator în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/544/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**Ambalaj multiplu de carton de 6 (3 cutii cu câte 2 cartușe dozatoare și câte 2 tamponane cu alcool)
(cu "Blue box")**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în cartuș dozator
certolizumab pegol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un cartuș dozator conține certolizumab pegol 200 mg într-un ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în cartuș dozator
Ambalaj multiplu: 6 cartușe dozatoare de unică folosință (3 x 2) și 6 tamponane cu alcool (3 x 2)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra cartușul dozator în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Brussels

Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/544/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**Ambalaj multiplu de carton de 10 (5 cutii cu câte 2 cartușe dozatoare și câte 2 tampoane cu alcool)
(cu "Blue box")**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în cartuș dozator
certolizumab pegol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un cartuș dozator conține certolizumab pegol 200 mg într-un ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în cartuș dozator
Ambalaj multiplu: 10 cartușe dozatoare de unică folosință (5 x 2) și 10 tampoane cu alcool (5 x 2)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra cartușul dozator în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Brussels

Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/544/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

Cutie intermediară în cadrul ambalajului multiplu de 6 cartușe (pentru 2 cartușe dozatoare și 2 tampoane cu alcool) (fără Blue box)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în cartuș dozator
certolizumab pegol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un cartuș dozator conține certolizumab pegol 200 mg într-un ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în cartuș dozator
2 cartușe dozatoare de unică folosință
2 tampoane cu alcool
Componentele unui ambalaj multiplu nu se pot comercializa separat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra cartușul dozator în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Brussels

Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/544/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

Cutie intermediară în cadrul ambalajului multiplu de 10 cartușe (pentru 2 cartușe dozatoare și 2 tampoane cu alcool) (fără Blue box)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în cartuș dozator
certolizumab pegol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un cartuș dozator conține certolizumab pegol 200 mg într-un ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în cartuș dozator
2 cartușe dozatoare de unică folosință
2 tampoane cu alcool
Componentele unui ambalaj multiplu nu se pot comercializa separat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra cartușul dozator în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

1070 Brussels

Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/544/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ/PEN/CARTUȘ DOZATOR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Cimzia 200 mg injectabilă
Certolizumab pegol
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

CIMZIA 200 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută Certolizumab pegol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Cimzia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cimzia
3. Cum să utilizați Cimzia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cimzia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, un Card de reamintire al pacientului care conține informații importante privind siguranța, informații de care aveți nevoie pentru a fi atenționați înainte de a utiliza Cimzia și în timpul tratamentului cu Cimzia. Păstrați asupra dumneavoastră acest Card de reamintire al pacientului.

1. Ce este Cimzia și pentru ce se utilizează

Cimzia conține certolizumab pegol, un fragment de anticorp uman. Anticorpul este o proteină care recunoaște specific și se leagă de alte proteine. Cimzia se leagă de o proteină specifică denumită factor de necroză tumorală alfa (TNF α). În acest mod, acest TNF α este blocat de Cimzia, iar acest lucru determină diminuarea bolilor inflamatorii, cum sunt poliartrita reumatoidă, spondilartrita, artrita psoriazică și psoriazisul. Medicamentele care se leagă de TNF α sunt, de asemenea, denumite blocante ale TNF.

Cimzia este utilizat la adulți pentru următoarele boli inflamatorii:

- **poliartrită reumatoidă,**
- **spondilartrită axială** (incluzând spondilita anchilozantă și spondilartrita axială fără dovadă radiografică de spondilită anchilozantă),
- **artrită psoriazică**
- **psoriazis în plăci.**

Poliartrită reumatoidă

Cimzia este utilizat pentru tratamentul poliartritei reumatoide. Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor. Dacă aveți poliartrită reumatoidă, moderată până la severă, vi se pot administra mai întâi alte medicamente, de obicei metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Cimzia în combinație cu metotrexat pentru tratarea poliartritei reumatoide. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Cimzia poate fi administrat singur.

Cimzia în combinație cu metotrexat poate fi utilizat pentru tratarea poliartritei reumatoide severe, active și progresive, fără utilizarea anterioară a metotrexatului sau a altor medicamente.

Cimzia, pe care îl veți lua în combinație cu metotrexat, este utilizat pentru:

- a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră;
- a încetini afectarea cartilajului și osului de la nivelul articulațiilor, cauzată de boală;
- a vă ameliora funcția dumneavoastră fizică și îndeplinirea sarcinilor zilnice

Spondilita ankilozantă și spondilartrita axială fără dovadă radiografică

Cimzia este utilizat pentru tratarea spondilitei ankilozante active severe și spondilartritei axiale fără dovadă radiografică (numită uneori și spondilartrita axială non-radiografică). Aceste boli sunt boli inflamatorii ale coloanei vertebrale. Dacă aveți spondilita ankilozantă sau spondilartrita axială non-radiografică vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Cimzia pentru:

- a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră,
- a ameliora funcția dumneavoastră fizică și îndeplinirea sarcinilor zilnice.

Artrita psoriazică

Cimzia este utilizat pentru tratarea artritei psoriazice active. Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor, de obicei însoțită de psoriazis. Dacă aveți artrită psoriazică vi se vor administra mai întâi alte medicamente, de obicei metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Cimzia în combinație cu metotrexat pentru:

- a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră,
- a ameliora funcția dumneavoastră fizică și îndeplinirea sarcinilor zilnice.

Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Cimzia poate fi administrat singur.

Psoriazis în plăci

Cimzia este utilizat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever. Psoriazisul în plăci este o boală inflamatorie a pielii și poate afecta și scalpul, și unghiile.

Cimzia este utilizat pentru diminuarea inflamației pielii și a altor semne și simptome ale bolii dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cimzia

NU utilizați Cimzia

- Dacă sunteți **ALERGIC** (hipersensibil) la certolizumab pegol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv **TUBERCULOZĂ(TB)** activă.

Dacă aveți **INSUFICIENTĂ CARDIACĂ** moderată până la severă. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut o afecțiune cardiacă gravă.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră, înainte de tratamentul cu Cimzia, dacă oricare din următoarele se aplică în cazul dumneavoastră:

Reacții alergice

- Dacă prezentați **REAȚII ALERGICE** precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții pe piele, întrerupeți administrarea Cimzia și adresați-vă **IMEDIAT** medicului dumneavoastră. Unele dintre aceste reacții pot apare după prima administrarea Cimzia.
- Dacă ați avut vreodată o reacție alergică la latex.

Infecții

- Dacă ați avut **INFECȚII RECURENTE sau OPORTUNISTE** sau alte condiții care determină creșterea riscului de infecții (cum este tratamentul cu imunosupresoare, medicamente care pot reduce capacitatea de a lupta împotriva infecțiilor).

- Dacă aveți o infecție sau în cazul apariției de simptome precum febră, leziuni (plăgi), senzație de oboseală sau probleme dentare. Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Cimzia, inclusiv infecții grave sau în cazuri rare, infecțiile vă pot pune viața în pericol.
- S-au raportat cazuri de **TUBERCULOZĂ(TB)** la pacienți tratați cu Cimzia; medicul dumneavoastră vă va examina, dacă aveți semne și simptome de tuberculoză înainte de a începe tratamentul cu Cimzia. Această examinare va include un istoric medical amănunțit, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor teste trebuie înregistrată pe Cardul dumneavoastră de reamintire. Dacă se diagnostichează tuberculoză latentă (inactivă), este posibil să trebuiască să primiți profilactic medicamente adecvate împotriva tuberculozei înainte de începerea tratamentului cu Cimzia. În rare cazuri, tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după terminarea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice alte infecții, comunicați imediat acest lucru medicului dumneavoastră.
- Dacă aveți un risc crescut sau sunteți purtătorul sau aveți infecție activă cu **VIRUSUL HEPATITEIB (VHB)**, Cimzia poate crește riscul de reactivare la pacienții purtători ai acestui virus. Dacă acesta apare, va trebui să opriți utilizarea Cimzia. Medicul dumneavoastră va trebui să vă testeze pentru VHB înainte de începerea tratamentului cu Cimzia.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți **INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ** ușoară și sunteți tratat cu Cimzia, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dumneavoastră dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravate de insuficiența cardiacă (de exemplu senzație de lipsă de aer sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului cu Cimzia.

Cancer

- Este mai puțin frecvent, dar au fost raportate cazuri de anumite forme de **CANCER** la pacienții tratați cu Cimzia sau alte blocante ale TNF. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă, care au avut afecțiunea timp îndelungat, pot avea un risc mai mare decât media în dezvoltarea unei forme de cancer care afectează sistemul limfatic, denumit limfom. Dacă luați Cimzia riscul de a dezvolta limfom sau alte cancere poate crește. În plus, au fost observate cazuri mai puțin frecvente de cancer cutanat de tip non-melanom la pacienții care utilizează Cimzia. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar leziuni noi ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente ale pielii în timpul tratamentului sau după tratamentul cu Cimzia. La pacienții copii și adolescenți cărora li s-au administrat blocante ale TNF, s-au întâlnit cazuri de cancer, inclusiv tipuri neobișnuite, care au dus uneori la deces (vezi mai jos "Copii și adolescenți").

Alte tulburări

- Pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) sau care sunt mari fumători, pot avea un risc crescut de a dezvolta cancer, în cazul tratamentului cu Cimzia. Dacă aveți BPOC sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocante ale TNF este adecvat pentru dumneavoastră.
- Dacă aveți o tulburare a sistemului nervos, cum este scleroza multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să utilizați Cimzia.
- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau sângerări foarte ușor sau sunteți foarte palid, anunțați imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.
- În cazuri mai puțin frecvente, pot să vă apară simptome ale unei boli denumită lupus (de exemplu, erupție persistentă, febră, durere articulară și oboseală). Dacă apar aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.

Vaccinări

- Discutați cu medicul dumneavoastră, dacă ați avut sau aveți de făcut un vaccin. Nu trebuie să faceți anumite vaccinuri (cu virusuri vii) în timpul tratamentului cu Cimzia.
- Anumite vaccinări pot cauza infecții. Dacă v-a fost administrat Cimzia în timp ce erați gravidă, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare de a face o asemenea infecție timp de aproximativ cinci luni de la ultima doză care v-a fost administrată în cursul sarcinii. Este important să spuneți medicilor copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre faptul că ați utilizat Cimzia, astfel încât ei să poată decide când trebuie să i se administreze vreun vaccin copilului dumneavoastră.

Operații sau intervenții dentare

- Discutați cu medicul dumneavoastră, dacă sunteți pe cale să fiți supus oricărei operații sau intervenții dentare. Informați-l pe chirurgul sau dentistul care efectuează intervenția că sunteți sub tratament cu Cimzia arătându-i Cardul dumneavoastră de reamintire.

Copii și adolescenți

Cimzia nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Cimzia împreună cu alte medicamente

NU trebuie să luați Cimzia împreună cu următoarele medicamente utilizate pentru tratamentul poliartritei reumatoide:

- anakinra
- abatacept

Dacă aveți întrebări, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

Cimzia se poate utiliza împreună cu:

- metotrexat,
- corticosteroizi sau
- medicamente pentru durere, inclusiv medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (denumite, de asemenea, AINS).

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Există o experiență limitată în ceea ce privește administrarea Cimzia la gravide.

Cimzia trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar. În cazul în care sunteți o femeie cu potențial fertil, discutați cu medicul dumneavoastră cu privire la utilizarea măsurilor corespunzătoare de contracepție în perioada în care luați Cimzia. Pentru femeile care intenționează să rămână gravide, măsurile contraceptive pot fi avute în vedere timp de 5 luni după ultima doză de Cimzia.

Dacă v-a fost administrat Cimzia în cursul sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc mai mare de a face o infecție. Este important să spuneți medicilor copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre faptul că ați utilizat Cimzia înainte de administrarea oricărui vaccin copilului (pentru mai multe informații vezi secțiunea despre vaccinări).

Cimzia poate fi utilizat în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Cimzia poate influența în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea Cimzia poate apărea amețeală (inclusiv senzația că se învârtă casa, tulburări de vedere și oboseală).

Cimzia conține acetat de sodiu și clorură de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 400 mg, adică, practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Cimzia

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Poliartrită reumatoidă

- **Doza de început** pentru adulții cu poliartrită reumatoidă este de 400 mg, administrată la săptămânile 0, 2 și 4.
- Aceasta este urmată de o **doză de întreținere** de 200 mg administrată din două în două săptămâni. Dacă răspundeți la tratament, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o **doză de menținere alternativă**, de 400 mg o dată la patru săptămâni.
- Metotrexatul este continuat în timpul tratamentului cu Cimzia. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Cimzia poate fi utilizat și singur.

Spondilartrită axială

- **Doza de început** pentru adulții cu spondilartrită axială este de 400 mg administrate în săptămânile 0, 2 și 4.
- Aceasta este urmată de o **doză de întreținere** de 200 mg o dată la două săptămâni (din săptămâna a șasea) sau 400 mg o dată la 4 săptămâni (din săptămâna a opta), după cum vă va instrui medicul dumneavoastră. Dacă vi s-a administrat Cimzia timp de cel puțin 1 an și răspundeți la medicament, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză de întreținere redusă, de 200 mg o dată la 4 săptămâni.

Artrita psoriazică

- **Doza de început** pentru adulții cu artrita psoriazică este de 400 mg, administrată la săptămânile 0, 2 și 4.
- Aceasta este urmată de o **doză de întreținere** de 200 mg administrată o dată la două săptămâni. Dacă răspundeți la tratament, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză de **menținere alternativă**, de 400 mg o dată la patru săptămâni.
- Metotrexatul este continuat în timpul tratamentului cu Cimzia. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Cimzia poate fi utilizat și singur.

Psoriazis în plăci

- Doza de început pentru adulții cu psoriazis în plăci este de 400 mg la fiecare 2 săptămâni, administrată la săptămânile 0, 2 și 4.
- După aceea urmează o doză de întreținere de 200 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 400 mg la fiecare 2 săptămâni, după cum vă prescrie medicul dumneavoastră.

Cum se administrează Cimzia

De obicei, Cimzia vă va fi administrat de către un medic specialist sau un profesionist din domeniul sănătății. Cimzia se administrează sub piele (administrare subcutanată, abreviere: SC) ca o injecție (doza de 200 mg) sau două injecții (doza de 400 mg). De obicei, este injectată la nivelul coapsei sau abdomenului. Cu toate acestea, nu injectați în zone în care pielea este înroșită, învinețită sau întărită.

Instrucțiuni pentru auto-injectarea Cimzia

După o pregătire corespunzătoare, medicul dumneavoastră vă poate permite, de asemenea, să vă

autoadministrați Cimzia. Vă rugăm să citiți instrucțiunile de la sfârșitul acestui prospect cu privire la modul de a injecta Cimzia.

Dacă medicul dumneavoastră v-a permis să vă auto-administrați injecția, trebuie să vă consultați cu medicul dumneavoastră înainte de a continua auto-injecția:

- după 12 săptămâni, dacă aveți poliartrită reumatoidă, spondilartrită axială sau artrită psoriazică, sau
- după 16 săptămâni dacă aveți psoriazis în plăci.

Aceasta pentru ca medicul dumneavoastră să poată stabili dacă Cimzia funcționează pentru dumneavoastră sau dacă trebuie luat în considerare alt tratament.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Cimzia

Dacă medicul dumneavoastră v-a permis să vă autoinjectați și dacă vă administrați accidental Cimzia mai des decât v-a prescris medicul dumneavoastră, vă rugăm să vă contactați medicul. Purtați mereu Cardul dumneavoastră de reamintire și ambalajul exterior de carton al cutiei de Cimzia, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Cimzia

Dacă medicul dumneavoastră v-a permis să vă autoinjectați și dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de Cimzia imediat ce vă aduceți aminte. Apoi administrați-vă următoarea doză așa cum ați fost instruiți. Apoi discutați cu medicul dumneavoastră și injectați următoarele doze, conform instrucțiunilor.

Dacă încetați să utilizați Cimzia

Nu întrerupeți tratamentul cu Cimzia înainte să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă **IMEDIAT** medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- erupție severă pe piele, urticarie sau alte semne de reacție alergică (urticarie)
- umflarea feței, mâinilor, picioarelor (edem angioneurotic)
- dificultăți la respirație, la înghițire (cauze multiple pentru aceste simptome)
- senzație de lipsă de aer la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor (insuficiență cardiacă)
- simptome de tulburări sanguine, cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare (pancitopenie, anemie, număr scăzut de trombocite, număr scăzut de leucocite)
- erupții cutanate grave. Acestea pot apărea ca niște macule roșii, sau pete circulare, adesea cu bășici centrale pe trunchi, descuamare a pielii, ulceratii ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor și pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei. (Sindromul Stevens-Johnson).

Adresați-vă **CÂT MAI REPEDE** medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- semne de infecție, cum sunt febră, stare generală de rău, răni, probleme dentare, senzație de arsură la urinare
- senzație de slăbiciune sau de oboseală
- tuse
- zgomote în urechi
- amorțeală

- vedere dublă
- slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor
- o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea Cimzia:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții bacteriene localizate la orice nivel (o colecție de puroi)
- infecții virale (inclusiv herpes simplex, zona Zoster și gripă)
- febră
- hipertensiune arterială (creșterea tensiunii arteriale)
- erupții pe piele sau mâncărime
- dureri de cap (inclusiv migrene)
- anomalii senzoriale, cum sunt amorțeala, furnicăturile, senzația de arsură
- senzație de slăbiciune și de rău, în general
- durere
- tulburări sanguine
- probleme cu ficatul
- reacții la locul injectării
- greață

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- alergii, inclusiv rinită alergică și reacții alergice la medicament (incluzând șocul anafilactic)
- anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal
- cancer la nivelul sistemului limfatic și sanguine cum sunt limfomul și leucemia
- cancer solide ale organelor
- cancer de piele, leziuni ale pielii pre-canceroase
- tumori benigne (necanceroase) și chisturi (inclusiv cele ale pielii)
- probleme cardiace, inclusiv musculatura inimii slăbită, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, disconfort sau presiune în piept, bătăi neregulate ale inimii
- edeme (umflarea feței sau a picioarelor)
- simptome de lupus (boli ale țesutului conjunctiv sau ale sistemului imunitar) cum sunt durerile articulare, erupții ale pielii, fotosensibilitatea și febra
- inflamația vaselor de sânge
- sepsis (infecții grave care pot duce la insuficiență de organe, șoc sau deces)
- tuberculoză
- infecții fungice (apar atunci când capacitatea organismului de a lupta împotriva infecției este redusă)
- inflamație și tulburări respiratorii (inclusiv astm bronșic, senzație de lipsă de aer, tuse, sinusuri blocate, pleurezie sau dificultatea de a respira)
- probleme cu stomacul, inclusiv colectare de lichid abdominal, ulcere (inclusiv ulcere la nivelul gurii), perforație, balonare, inflamație, arsuri în capul pieptului, deranjament la stomac, uscăciune a gurii
- probleme biliare
- probleme musculare, inclusiv creșterea enzimelor musculare
- modificarea cantității diferitelor săruri în sânge
- modificarea valorilor colesterolului în sânge și modificarea valorilor grăsimii din sânge
- cheaguri de sânge în vene sau plămâni
- sângerări sau vânătăi
- modificări ale numărului celulelor din sânge, inclusiv scăderea numărului de globule roșii din sânge (anemie), scăderea numărului de trombocite, creșterea numărului de trombocite
- inflamația nodulilor limfatici
- simptome asemănătoare gripei, frisoane, percepție modificată a temperaturii, transpirații nocturne, înroșirea feței

- anxietate și tulburări ale dispoziției cum este depresia, tulburări ale apetitului alimentar, modificări ale greutății corporale
- zgomote în urechi
- vertij (amețeli)
- senzație de slăbiciune (leșin), inclusiv pierderea conștienței
- afecțiuni ale nervilor la nivelul extremităților, inclusiv simptome de amorțeală, furnicături, senzație de arsură, amețeală, tremor
- afecțiuni ale pielii, cum este apariția sau agravarea psoriazisului, inflamații ale pielii (cum este eczema), afecțiuni ale glandelor sudoripare, ulcer al pielii, fotosensibilitate, acnee, căderea părului, modificări de culoare ale pielii, exfoliere a unghiilor, piele uscată și leziuni ale pielii
- tulburări de vindecare
- probleme renale și urinare, inclusiv insuficiență renală, sânge în urină (hematurie), tulburări urinare
- tulburări ale ciclului menstrual (ciclu lunar), inclusiv lipsa sângerării sau sângerări masive sau neregulate
- afecțiuni ale sânilor
- inflamație a ochilor și a ploapelor, tulburări vizuale, tulburări lacrimale
- creșterea unor parametri în sânge (creșterea fosfatazei alcaline în sânge)
- prelungirea timpului de coagulare

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- cancer gastro-intestinal, melanom
- inflamații ale plămânilor (boală pulmonară interstițială, pneumonie)
- accident vascular cerebral, obstrucția unui vas de sânge (arteroscleroza), circulație redusă a sângelui care face ca degetele de la mâni și de la picioare să fie amorțite și palide (fenomenul Raynaud), decolorarea pielii, purpuriu-pestriță, venele mici din apropierea suprafeței pielii pot deveni vizibile
- inflamația pericardului
- tulburări ale ritmului de bătaie al inimii
- splină mărită
- creșterea numărului de celule roșii din sânge
- morfologie neobișnuită a celulelor albe din sânge
- formarea de pietre la vezica biliară
- probleme renale (inclusiv nefrită)
- tulburări de imunitate, cum sunt sarcoidoză (erupții pe piele, dureri articulare, febră), boala serului, inflamații ale țesutului gras, edem angioneurotic (umflare a buzelor, feței, gâtului)
- tulburări tiroidiene (gușă, oboseală, pierdere în greutate)
- creșterea valorilor fierului din organism
- creșterea valorilor acidului uric în sânge
- tentativă de suicid, handicap mental, delir
- inflamarea nervilor auditiv, vizual sau al feței, insuficiență de coordonare sau de echilibru
- creșterea motilității gastrointestinale
- fistule (legătură de la un organ la altul) (la orice nivel)
- afecțiuni bucale, inclusiv durere la înghițire
- descuamări ale pielii, piele cu vezicule, afectarea texturii părului
- disfuncție sexuală
- convulsie
- agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (văzută ca o erupție cutanată ce însoțește slăbiciunea musculară)
- sindrom Stevens-Johnson (o afecțiune gravă a pielii la care simptomele precoce includ stare generală de rău, febră, cefalee și erupții cutanate)
- erupție cutanată inflamatorie (eritem multiform)
- reacții lichenoidale (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărimi și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- scleroza multiplă*
- sindromul Guillain-Barré*
- carcinomul cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)*
- sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele.

*Aceste evenimente au fost legate de această clasă de medicamente, dar incidența în cazul folosirii Cimzia nu este cunoscută.

Alte reacții adverse

Atunci când Cimzia a fost utilizat pentru tratarea altor boli, au fost observate următoarele reacții adverse mai puțin frecvente:

- stenoză gastro-intestinală (îngustarea unei părți a aparatului digestiv).
- obstrucții gastro-intestinale (blocaje ale aparatului digestiv).
- deteriorare fizică generală a sănătății.
- avort spontan.
- azoospermie (lipsă completă a spermatozoizilor din spermă).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Cimzia

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe seringă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Seringile preumplute pot fi păstrate la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă unică de maximum 10 zile, protejându-le de lumină. La sfârșitul acestei perioade, seringile preumplute **trebuie utilizate sau eliminate**.

Nu utilizați acest medicament dacă soluția este decolorată, tulbure sau dacă puteți vedea particule în ea.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Cimzia

- Substanța activă este certolizumab pegol. Fiecare seringă preumplută conține certolizumab pegol 200 mg într-unml.
- Celelalte componente sunt: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile (vezi „Cimzia conține acetat de sodiu și clorură de sodiu“ lapct. 2).

Cum arată Cimzia și conținutul ambalajului

Cimzia este furnizat ca o soluție injectabilă în seringă pre-umplută, gata de utilizare. Soluția este limpede până la opalescentă, încolorează până la galben.

O cutie de Cimzia conține:

- două seringi preumplute cu soluție și
- două tamponane cu alcool (pentru curățarea zonei alese pentru injectare).

Cimzia este disponibil în cutii cu câte 2 seringi preumplute și 2 tamponane cu alcool, în ambalaj multiplu care conține 6 seringi preumplute (3 cutii a câte 2 seringi) și 6 tamponane cu alcool (3 cutii a câte 2 tamponane) și în ambalaj multiplu care conține 10 seringi preumplute (5 cutii a câte 2 seringi) și 10 tamponane cu alcool (5 cutii a câte 2 tamponane).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NVTel/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 2514 4221

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE PENTRU INJECTAREA CIMZIA CU AJUTORUL UNEI SERINGI PREUMPLUTE

După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten. Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care trebuie injectată Cimzia. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas. Medicul dumneavoastră sau o asistentă medicală vă va învăța tehnica autoadministrării. Nu încercați să vă autoadministrați injecția până când nu sunteți sigur că înțelegeți cum trebuie pregătită și realizată injectarea.

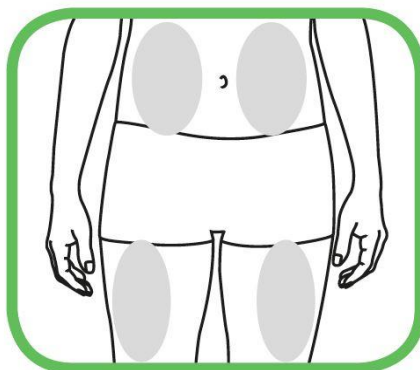
Această injecție nu trebuie amestecată în aceeași seringă cu niciun alt medicament.

1. Pregătirea

- Scoateți cutia de Cimzia din frigider
 - Dacă sigiliul lipsește sau este rupt - nu utilizați Cimzia și contactați farmacistul.
- Scoateți următoarele articole din cutia de Cimzia și puneți-le pe o suprafață plată curată:
 - Una sau două seringi preumplute, în funcție de doza prescrisă dvs.
 - Unu sau două tamponane cu alcool
- Uitați-vă la data de expirare de pe seringă și de pe cutie. Nu utilizați Cimzia după data de expirare înscrisă pe cutie și pe seringă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Lăsați seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei. Aceasta poate dura 30 de minute. Acest lucru va ajuta la reducerea disconfortului la injectare.
 - Nu încălziți seringă preumplută – lăsați-o să se încălzească de la sine.
- Nu scoateți capacul până când nu sunteți gata de a efectua injecția.
- Spălați-vă bine pe mâini.

2. Alegerea și pregătirea locului pentru injectare

- Alegeți un loc pe coapsă sau abdomen.



- Fiecare nouă injecție trebuie efectuată într-un loc diferit de locul ultimei injecții.
 - Nu injectați într-o zonă în care pielea este înroșită, prezintă vânătăi sau este tare.
 - Ștergeți locul injectării cu tamponul cu alcool, efectuând o mișcare circulară de la interior spre exterior.
 - Nu atingeți din nou zona respectivă înainte de injectare.

3. Injectarea

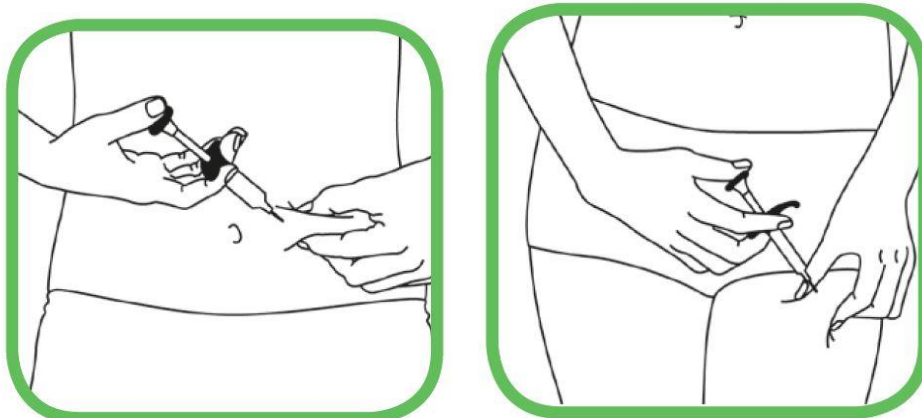
- Nu agitați seringă.



Verificați medicamentul în corpul seringii.

- Nu utilizați dacă soluția prezintă modificări de culoare, este tulbure sau dacă vedeți particule în ea.
- Puteți vedea bule de aer - acest lucru este normal. Injectarea subcutanată a unei soluții care conține bule de aer este inofensivă.

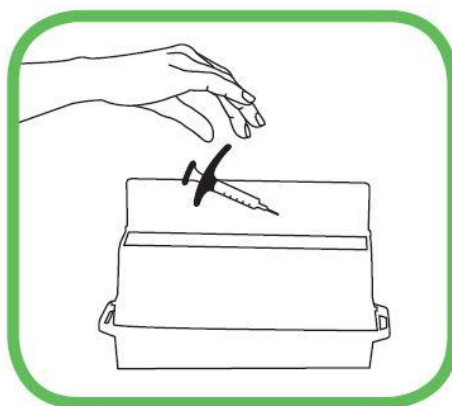
- Îndepărtați capacul acului de pe seringă pe direcție dreaptă, având grijă să nu atingeți acul și să nu-l lăsați să atingă nici o suprafață. Nu îndoiți acul.
- Se injectează în decurs de 5 minute de la scoaterea capacului acului.
- Cu o mână, apucați ușor zona de piele curățată și țineți-o ferm.



- Cu cealaltă mână, țineți seringă în unghi de 45 de grade față de piele.
- Cu o mișcare rapidă și scurtă, împingeți acul complet în piele.
- Apăsăți pe piston pentru a injecta soluția. Golirea seringii poate lua până la 10 secunde.
- Atunci când seringă este goală, scoateți acul din piele, având grijă să-l mențineți în același unghi sub care l-ați introdus.
- Eliberați pielea ținută cu cealaltă mână.
- Cu ajutorul unei bucăți de tifon, exercitați presiune pe locul injectării timp de câteva secunde.
 - Nu masați locul injectării.
 - Dacă este necesar, puteți acoperi locul injectării cu un mic bandaj adeziv.

4. Aruncarea materialelor

- Nu refolosiți seringă sau reacoperiți acul.
- După injectare, aruncați imediat seringă folosită într-un container special, după cum v-a instruit medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul.



- Nu lăsați acest container la îndemâna și vederea copiilor.
- Dacă trebuie administrată a doua injecție, așa cum a prescris medicul dumneavoastră, repetați procesul de injectare începând de la Etapa 2.

Prospect: Informații pentru utilizator

CIMZIA 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Seringă preumplută cu teacă protectoare a acului
Certolizumab pegol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Cimzia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cimzia
3. Cum se va administra Cimzia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cimzia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, un Card de reamintire al pacientului care conține informații importante privind siguranța, informații de care aveți nevoie pentru a fi atenționați înainte de a utiliza Cimzia și în timpul tratamentului cu Cimzia. Păstrați asupra dumneavoastră acest Card de reamintire al pacientului.

1. Ce este Cimzia și pentru ce se utilizează

Cimzia conține certolizumab pegol, un fragment de anticorp uman. Anticorpii sunt proteine care recunosc specific și se leagă de alte proteine. Cimzia se leagă de o proteină specifică denumită factor de necroză tumorală alfa (TNF α). În acest mod, acest TNF α este blocat de Cimzia, iar acest lucru determină diminuarea bolilor inflamatorii, cum sunt poliartrita reumatoidă, spondilartrita axială, artrita psoriazică și psoriazisul. Medicamentele care se leagă de TNF α sunt, de asemenea, denumite blocante ale TNF.

Cimzia este utilizat la adulți pentru următoarele boli inflamatorii:

- **poliartrită reumatoidă,**
- **spondilartrită axială** (incluzând spondilita anchilozantă și spondilartrita axială fără dovadă radiografică de spondilită anchilozantă),
- **artrită psoriazică**
- **psoriazis în plăci.**

Poliartrită reumatoidă

Cimzia este utilizat pentru tratamentul poliartritei reumatoide. Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor. Dacă aveți poliartrită reumatoidă, moderată până la severă, vi se pot administra mai întâi alte, de obicei metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Cimzia în combinație cu metotrexat pentru tratarea poliartritei reumatoide. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Cimzia poate fi administrat singur.

Cimzia în combinație cu metotrexat poate fi utilizat pentru tratarea poliartritei reumatoide severe, active și progresive, fără utilizarea anterioară a metotrexatului sau a altor medicamente.

Cimzia, pe care îl veți lua în combinație cu metotrexat, este utilizat pentru:

- a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră;
- a încetini afectarea cartilajului și osului de la nivelul articulațiilor, cauzată de boală;
- a vă ameliora funcția dumneavoastră fizică și îndeplinirea sarcinilor zilnice

Spondilita ankilozantă și spondilartrita axială fără dovadă radiografică

Cimzia este utilizat pentru tratarea spondilitei ankilozante active severe și a spondilitei ankilozante fără dovadă radiografică (numită uneori și spondilită ankilozantă non-radiografică). Aceste boli sunt boli inflamatorii ale coloanei vertebrale. Dacă aveți spondilita ankilozantă sau spondilita ankilozantă non-radiografică vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Cimzia pentru:

- a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră,
- a ameliora funcția dumneavoastră fizică și îndeplinirea sarcinilor zilnice.

Artrita psoriazică

Cimzia este utilizat pentru tratarea artritei psoriazice active. Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor, de obicei însoțită de psoriazis. Dacă aveți artrită psoriazică vi se vor administra mai întâi alte medicamente, de obicei metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Cimzia în combinație cu metotrexat pentru:

- a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră,
- a ameliora funcția dumneavoastră fizică și îndeplinirea sarcinilor zilnice.

Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Cimzia poate fi administrat singur.

Psoriazis în plăci

Cimzia este utilizat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever. Psoriazisul în plăci este o boală inflamatorie a pielii și poate afecta și scalpul, și unghiile.

Cimzia este utilizat pentru diminuarea inflamației pielii și a altor semne și simptome ale bolii dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cimzia

NU utilizați Cimzia

- Dacă sunteți **ALERGIC** (hipersensibil) la certolizumab pegol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv **TUBERCULOZĂ (TB)** activă.
- Dacă aveți **INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ** moderată până la severă. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut o afecțiune cardiacă gravă.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră, înainte de tratamentul cu Cimzia, dacă oricare din următoarele se aplică în cazul dumneavoastră:

Reacții alergice

- Dacă prezentați **REAȚII ALERGICE** precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții pe piele, întrerupeți administrarea Cimzia și adresați-vă **IMEDIAT** medicului dumneavoastră. Unele dintre aceste reacții ar putea apărea după prima administrare a Cimzia.
- Dacă ați avut vreodată o reacție alergică la latex.

Infecții

- Dacă ați avut **INFECȚII RECURENTE sau OPORTUNISTE** sau alte condiții care determină creșterea riscului de infecții (cum este tratamentul cu imunosupresoare, medicamente care pot reduce capacitatea de a lupta împotriva infecțiilor).
- Dacă aveți o infecție sau în cazul apariției de simptome precum febră, leziuni (plăgi), senzație de oboseală sau probleme dentare. Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Cimzia, inclusiv infecții grave sau în cazuri rare, infecțiile vă pot pune viața în pericol.
- S-au raportat cazuri de **TUBERCULOZĂ (TB)** la pacienți tratați cu Cimzia; medicul dumneavoastră vă va examina, dacă aveți semne și simptome de tuberculoză înainte de a începe tratamentul cu Cimzia. Această examinare va include un istoric medical amănunțit, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor teste trebuie înregistrată pe Cardul dumneavoastră de reamintire. Dacă se diagnostichează tuberculoză latentă (inactivă), este posibil să trebuiască să primiți profilactic medicamente adecvate împotriva tuberculozei înainte de începerea tratamentului cu Cimzia. În rare cazuri, tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după terminarea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice alte infecții, comunicați imediat acest lucru medicului dumneavoastră.
- Dacă aveți un risc crescut sau sunteți purtătorul sau aveți infecție activă cu **VIRUSUL HEPATITEI B (VHB)**, Cimzia poate crește riscul de reactivare la pacienții purtători ai acestui virus. Dacă acesta apare, va trebui să opriți utilizarea Cimzia. Medicul dumneavoastră va trebui să vă testeze pentru VHB înainte de începerea tratamentului cu Cimzia.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți **INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ** ușoară și sunteți tratat cu Cimzia, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dumneavoastră dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravate de insuficiența cardiacă (de exemplu senzație de lipsă de aer sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului cu Cimzia.

Cancer

- Este mai puțin frecvent, dar au fost raportate cazuri de anumite forme de **CANCER** la pacienții tratați cu Cimzia sau alte blocante ale TNF. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă, care au avut afecțiunea timp îndelungat, pot avea un risc mai mare decât media în dezvoltarea unei forme de cancer care afectează sistemul limfatic, denumit limfom. Dacă luați Cimzia riscul de a dezvolta limfom sau alte cancere poate crește. În plus, au fost observate cazuri mai puțin frecvente de cancer cutanat de tip non-melanom la pacienții care utilizează Cimzia. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar leziuni noi ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente ale pielii în timpul tratamentului sau după tratamentul cu Cimzia. La pacienții copii și adolescenți cărora li s-au administrat blocante ale TNF, s-au întâlnit cazuri de cancer, inclusiv tipuri neobișnuite, care au dus uneori la deces (vezi mai jos "Copii și adolescenți").

Alte tulburări

- Pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) sau care sunt mari fumători, pot avea un risc crescut de a dezvolta cancer, în cazul tratamentului cu Cimzia. Dacă aveți BPOC sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocante ale TNF este adecvat pentru dumneavoastră.
- Dacă aveți o tulburare a sistemului nervos, cum este scleroza multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să utilizați Cimzia.
- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Dacă

apar febră persistentă, vânătaii sau sângerări foarte ușor sau sunteți foarte palid, anunțați imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.

- În cazuri mai puțin frecvente, pot să vă apară simptome ale unei boli denumită lupus (de exemplu, erupție persistentă, febră, durere articulară și oboseală). Dacă apar aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.

Vaccinări

- Discutați cu medicul dumneavoastră, dacă ați avut sau aveți de făcut un vaccin. Nu trebuie să faceți anumite vaccinuri (virusuri vii) în timpul tratamentului cu Cimzia.
- Anumite vaccinări pot cauza infecții. Dacă v-a fost administrat Cimzia în timp ce erăți gravidă, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare de a face o asemenea infecție timp de aproximativ cinci luni de la ultima doză care v-a fost administrată în cursul sarcinii. Este important să spuneți medicilor copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre faptul că ați utilizat Cimzia, astfel încât ei să poată decide când trebuie să i se administreze vreun vaccin copilului dumneavoastră.

Operații sau intervenții dentare

- Discutați cu medicul dumneavoastră, dacă sunteți pe cale să fiți supus oricărei operații sau intervenții dentare. Informați-l pe chirurgul sau dentistul care efectuează intervenția că sunteți sub tratament cu Cimzia arătându-i Cardul dumneavoastră de reamintire.

Copii și adolescenți

Cimzia nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Cimzia împreună cu alte medicamente

NU trebuie să luați Cimzia împreună cu următoarele medicamente utilizate pentru tratamentul poliartritei reumatoide:

- anakinra
- abatacept

Dacă aveți întrebări, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

Cimzia se poate utiliza împreună cu:

- metotrexat,
- corticosteroizi, sau
- medicamente pentru durere, inclusiv medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (denumite, de asemenea, AINS).

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Există o experiență limitată în ceea ce privește administrarea Cimzia la gravide.

Cimzia trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar. În cazul în care sunteți o femeie cu potențial fertil, discutați cu medicul dumneavoastră cu privire la utilizarea măsurilor corespunzătoare de contracepție în perioada în care luați Cimzia. Pentru femeile care intenționează să rămână gravide, măsurile contraceptive pot fi avute în vedere timp de 5 luni după ultima doză de Cimzia.

Dacă v-a fost administrat Cimzia în cursul sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc mai mare de a face o infecție. Este important să spuneți medicilor copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre faptul că ați utilizat Cimzia înainte de administrarea oricărui vaccin copilului (pentru mai multe informații vezi secțiunea despre vaccinări).

Cimzia poate fi utilizat în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Cimzia poate influența în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea Cimzia poate apărea amețeală (inclusiv senzația că se învârtă casa, tulburări de vedere și oboseală).

Cimzia conține acetat de sodiu și clorură de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 400 mg, adică, practic "nu conține sodiu".

3. Cum se va administra Cimzia

Cimzia vă va fi administrat de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală, în spital sau în clinică.

Poliartrită reumatoidă

- **Doza de început** pentru adulții cu poliartrită reumatoidă este de 400 mg, administrată la **săptămânile 0, 2 și 4**.
- Aceasta este urmată de o **doză de întreținere** de 200 mg administrată din două în două săptămâni. Dacă răspundeți la tratament, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o **doză de menținere alternativă**, de 400 mg o dată la patru săptămâni.
- Metotrexatul este continuat în timpul tratamentului cu Cimzia. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Cimzia poate fi utilizat și singur.

Spondilartrită axială

- **Doza de început** pentru adulții cu spondilartrită axială este de 400 mg administrate în **săptămânile 0, 2 și 4**.
- Aceasta este urmată de o **doză de întreținere** de 200 mg o dată la două săptămâni (din săptămâna a șasea) sau 400 mg o dată la 4 săptămâni (din săptămâna a șasea), după cum vă va instrui medicul dumneavoastră. Dacă vi s-a administrat Cimzia timp de cel puțin 1 an și răspundeți la medicament, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză de întreținere redusă, de 200 mg o dată la 4 săptămâni.

Artrita psoriazică

- **Doza de început** pentru adulții cu artrită psoriazică este de 400 mg, administrată la **săptămânile 0, 2 și 4**.
- Aceasta este urmată de o **doză de întreținere** de 200 mg administrată o dată la două săptămâni. Dacă răspundeți la medicament, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o **doză de menținere alternativă**, de 400 mg o dată la patru săptămâni.
- Metotrexatul este continuat în timpul tratamentului cu Cimzia. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Cimzia poate fi utilizat și singur.

Psoriazis în plăci

- Doza de început pentru adulții cu psoriazis în plăci este de 400 mg la fiecare 2 săptămâni, administrată la **săptămânile 0, 2 și 4**.
- După aceea urmează o doză de întreținere de 200 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 400 mg la fiecare 2 săptămâni, după cum vă prescrie medicul dumneavoastră.

Cum se administrează Cimzia

De obicei, Cimzia vă va fi administrat de către un medic specialist sau un profesionist din domeniul sănătății. Cimzia se administrează sub piele (administrare subcutanată, abreviere: SC) ca o injecție (doza de 200 mg) sau două injecții (doza de 400 mg). De obicei, este injectată la nivelul coapsei sau abdomenului. Cu toate acestea, nu injectați în zone în care pielea este înroșită, învinețită sau întărită.

Dacă vi se administrează mai mult decât trebuie din Cimzia

Deoarece aceste medicament vă este administrat de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală, este puțin probabil să vi se administreze mai mult decât trebuie. Purtați mereu Cardul dumneavoastră de reamintire.

Dacă uitați să utilizați Cimzia

Dacă uitați sau nu reușiți să respectați o programare pentru a vi se administra Cimzia, faceți o altă programare cât mai curând posibil.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă **IMEDIAT** medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- erupție severă pe piele, urticarie sau alte semne de reacție alergică (urticarie)
- umflarea feței, mâinilor, picioarelor (edem angioneurotic)
- dificultăți la respirație, la înghițire (cauze multiple pentru aceste simptome)
- senzație de lipsă de aer la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor (insuficiență cardiacă)
- simptome de tulburări sanguine, cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare (pancitopenie, anemie, număr scăzut de trombocite, număr scăzut de leucocite)
- erupții cutanate grave. Acestea pot apărea ca niște macule roșii, sau pete circulare, adesea cu bășici centrale pe trunchi, descumare a pielii, ulcerări ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor și pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei. (Sindromul Stevens-Johnson).

Adresați-vă **CÂT MAI REPEDE** medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- semne de infecție, cum sunt febră, stare generală de rău, răni, probleme dentare, senzație de arsură la urinare
- senzație de slăbiciune sau de oboseală
- tuse
- zgomote în urechi
- amorțeală
- vedere dublă
- slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor
- o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea Cimzia:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții bacteriene localizate la orice nivel (o colecție de puroi)
- infecții virale (inclusiv herpes simplex, zona Zoster și gripă)
- febră
- hipertensiune arterială (creșterea tensiunii arteriale)
- erupții pe piele sau mâncărime
- dureri de cap (inclusiv migrene)
- anomalii senzoriale, cum sunt amorțeala, furnicăturile, senzația de arsură

- senzație de slăbiciune și de rău, în general
- durere
- tulburări sanguine
- probleme cu ficatul
- reacții la locul injectării
- greață

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- alergii, inclusiv rinită alergică și reacții alergice la medicament (incluzând șocul anafilactic)
- anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal
- cancere la nivelul sistemului limfatic și sanguin cum sunt limfomul și leucemia
- cancere solide ale organelor
- cancere de piele, leziuni ale pielii pre-canceroase
- tumori benigne (necanceroase) și chisturi (inclusiv cele ale pielii)
- probleme cardiace, inclusiv musculatura inimii slăbită, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, discomfort sau presiune în piept, bătăi neregulate ale inimii edeme (umflarea feței sau a picioarelor)
- simptome de lupus (boli ale țesutului conjunctiv sau ale sistemului imunitar) cum sunt durerile articulare, erupții ale pielii, fotosensibilitatea și febra
- inflamația vaselor de sânge
- sepsis (infecții grave care pot duce la insuficiență de organe, șoc sau deces)
- tuberculoză
- infecții fungice (apar atunci când capacitatea organismului de a lupta împotriva infecției este redusă)
- inflamație și tulburări respiratorii (inclusiv astm bronșic, senzație de lipsă de aer, tuse, sinusuri blocate, pleurezie sau dificultatea de a respira)
- probleme cu stomacul, inclusiv colectare de lichid abdominal, ulcere (inclusiv ulcere la nivelul gurii), perforație, balonare, inflamație, arsuri în capul pieptului, deranjament la stomac, uscăciune a gurii
- probleme biliare
- probleme musculare, inclusiv creșterea enzimelor musculare
- modificarea cantității diferitelor săruri în sânge
- modificarea valorii colesterolului în sânge și modificarea valorii grăsimii din sânge
- cheaguri de sânge în vene sau plămâni
- sângerări sau vânătăi
- modificări ale numărului celulelor din sânge, inclusiv scăderea numărului de globule roșii din sânge (anemie), scăderea numărului de trombocite, creșterea numărului de trombocite
- inflamația nodulilor limfatici
- simptome asemănătoare gripei, frisoane, percepție modificată a temperaturii, transpirații nocturne, înroșirea feței
- anxietate și tulburări ale dispoziției cum este depresia, tulburări ale apetitului alimentar, modificări ale greutateii corporale
- zgomote în urechi
- vertij (amețeli)
- senzație de slăbiciune (leșin), inclusiv pierderea conștienței
- afecțiuni ale nervilor la nivelul extremităților, inclusiv simptome de amorțeală, furnicături, senzație de arsură, amețeală, tremor
- afecțiuni ale pielii, cum este apariția sau agravarea psoriazisului, inflamații ale pielii (cum este eczema), afecțiuni ale glandelor sudoripare, ulcer al pielii, fotosensibilitate, acnee, căderea părului, modificări de culoare ale pielii, exfoliere a unghiilor, piele uscată și leziuni ale pielii
- tulburări de vindecare
- probleme renale și urinare, inclusiv insuficiență renală, sânge în urină (hematurie), tulburări urinare
- tulburări ale ciclului menstrual (ciclu lunar), inclusiv lipsa sângerării sau sângerări masive sau neregulate

- afecțiuni ale sânilor
- inflamație a ochilor și a ploapelor, tulburări vizuale, tulburări lacrimale
- creșterea unor parametri în sânge (creșterea fosfatazei alcaline în sânge)
- prelungirea timpului de coagulare

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- cancer gastro-intestinal, melanom
- inflamații ale plămânilor (boală pulmonară interstițială, pneumonie)
- accident vascular cerebral, obstrucția unui vas de sânge (arteroscleroză), circulație redusă a sângelui care face ca degetele de la mâni și de la picioare să fie amorțite și palide (fenomenul Raynaud), decolorarea pielii, purpuriu-pestriță, venele mici din apropierea suprafeței pielii pot deveni vizibile
- inflamația pericardului
- tulburări ale ritmului de bătaie al inimii
- splină mărită
- creșterea numărului de celule roșii din sânge
- morfologie neobișnuită a celulelor albe din sânge
- formarea de pietre la vezica biliară
- probleme renale (inclusiv nefrită)
- tulburări de imunitate, cum sunt sarcoidoză (erupții pe piele, dureri articulare, febră), boala serului, inflamații ale țesutului gras, edem angioneurotic (umflare a buzelor, feței, gâtului)
- tulburări tiroidiene (gușă, oboseală, pierdere în greutate)
- creșterea valorilor fierului în organism
- creșterea valorii acidului uric în sânge
- tentativă de suicid, handicap mental, delir
- inflamarea nervilor auditiv, vizual sau al feței, insuficiență de coordonare sau de echilibru
- zgomote în urechi
- creșterea motilității gastrointestinale
- fistule (legătură de la un organ la altul) (la orice nivel)
- afecțiuni bucale, inclusiv durere la înghițire
- descuamări ale pielii, piele cu vezicule, afectarea texturii părului
- disfuncție sexuală
- convulsie
- agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (văzută ca o erupție cutanată ce însoțește slăbiciunea musculară)
- sindrom Stevens-Johnson (o afecțiune gravă a pielii la care simptomele precoce includ stare generală de rău, febră, cefalee și erupții cutanate)
- erupție cutanată inflamatorie (eritem multiform)
- reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărimi și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- scleroza multiplă*
- sindromul Guillain-Barré*
- carcinomul cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)*
- sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele.

*Aceste evenimente au fost legate de această clasă de medicamente, dar incidența în cazul folosirii Cimzia nu este cunoscută.

Alte reacții adverse

Atunci când Cimzia a fost utilizat pentru tratarea altor boli, au fost observate următoarele reacții adverse mai puțin frecvente:

- stenoză gastro-intestinală (îngustarea unei părți a aparatului digestiv).

- obstrucții gastro-intestinale (blocaje ale aparatului digestiv).
- deteriorare fizică generală a sănătății.
- avort spontan.
- azoospermie (lipsă completă a spermatozoizilor din spermă).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Cimzia

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe seringă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Seringile preumplute pot fi păstrate la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă unică de maximum 10 zile, protejându-le de lumină. La sfârșitul acestei perioade, seringile preumplute **trebuie utilizate sau eliminate**.

Nu utilizați acest medicament dacă soluția este decolorată, tulbure sau dacă puteți vedea particule în ea.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Cimzia

- Substanța activă este certolizumab pegol. Fiecare seringă preumplută conține certolizumab pegol 200 mg într-un ml.
- Celelalte componente sunt: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile (vezi „Cimzia conține acetat de sodiu și clorură de sodiu“ la pct. 2).

Cum arată Cimzia și conținutul ambalajului

Cimzia este furnizat ca o soluție injectabilă în seringă pre-umplută, gata de utilizare. Soluția este limpede până la opalescentă, incoloră până la galben.

O cutie de Cimzia conține:

- două seringi preumplute soluție, cu teacă protectoare a acului și
- două tampoane cu alcool (pentru curățarea zonei alese pentru injectare).

Cutie cu câte 2 seringi preumplute și 2 tampoane cu alcool.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 2514 4221

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>

Informațiile următoare sunt destinate doar profesioniștilor medicali sau din domeniul sănătății:

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE PENTRU INJECTAREA CIMZIA CU AJUTORUL UNEI SERINGI PREUMPLUTE CU TEACĂ PROTECTOARE A ACULUI

Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care trebuie injectată Cimzia. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas.

Această injecție NU trebuie amestecată în aceeași seringă cu nici un alt medicament.

Mai jos este prezentată o diagramă a seringii preumplute cu teacă protectoare a acului.

Pentru fiecare injecție veți avea nevoie de:

- 1 seringă preumplută cu teacă protectoare a acului
- 1 tampon cu alcool

1. Pregătirea

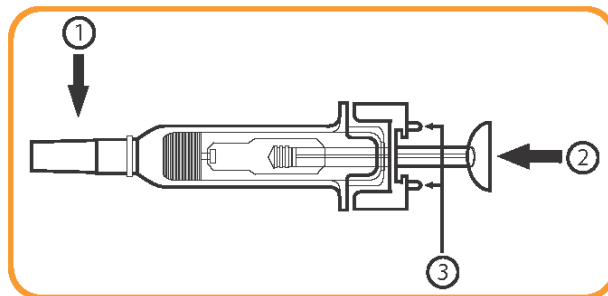


Figura 1

- 1: Capacul acului
- 2: Capul pistonului
- 3: Clame de activare a tecii protectoare a acului

- Scoateți cutia de Cimzia din frigider.
 - Dacă sigiliul lipsește sau este rupt - nu utilizați Cimzia și contactați farmacistul.
- Scoateți următoarele articole din cutia de Cimzia și puneți-le pe o suprafață plată curată:
 - Una sau două seringi preumplute, în funcție de doza prescrisă dvs.
 - Unu sau două tampoane cu alcool
- Uitați-vă la data de expirare de pe cutie și de pe tăvița cu doze. Nu utilizați Cimzia după data de expirare înscrisă pe cutie și pe tăvița cu doze după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii indicate.
- Lăsați seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei. Aceasta va dura 30 de minute. Acest lucru va ajuta la reducerea disconfortului la injectare.
 - Nu încălziți seringă preumplută – lăsați-o să se încălzească de la sine.
- Îndepărtați seringă preumplută de pe tăvița cu doze apucând corpul seringii, după cum este indicat în Figura 2. **NU atingeți clamele de activare a tecii de protecție a acului (marcate ca 3 în Figura 1) în cursul operației de îndepărtare (după cum este arătat în Figura 3) pentru a preveni acoperirea prematură a acului cu teacă protectoare a acului.**

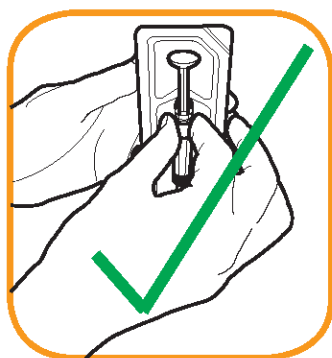


Figura 2



Figura 3

- Nu utilizați seringă dacă a căzut fără ambalajul ei.
- Nu îndepărtați capacul până când nu sunteți gata să efectuați injectia.
- Spălați-vă bine pe mâini.

2. Alegerea și pregătirea locului pentru injectare

- Alegeți un loc pe coapsă sau abdomen.
- Fiecare nouă injectare trebuie efectuată într-un loc diferit de locul ultimei injectări.
 - Nu injectați într-o zonă în care pielea este înroșită, prezintă vânătăi sau este tare.
 - Ștergeți locul injectării cu tamponul cu alcool, efectuând o mișcare circulară de la interior spre exterior.
 - Nu atingeți din nou zona respectivă înainte de injectare.
 - Nu injectați până când nu se usucă pielea.

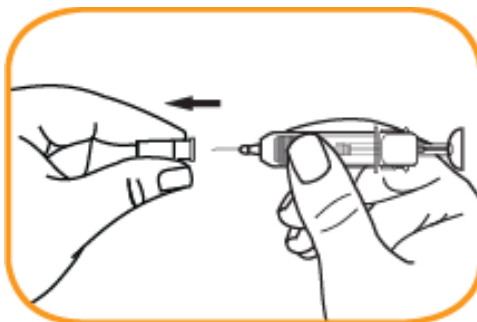
3. Injectarea

- Nu agitați seringă.

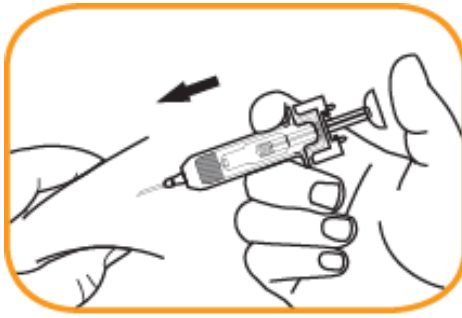


Verificați medicamentul în corpul seringii.

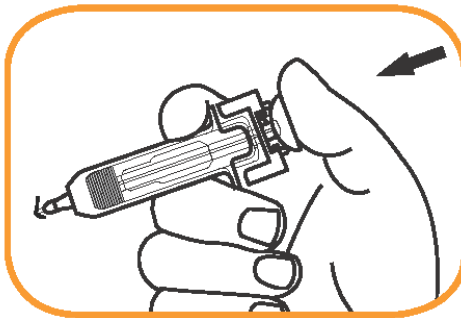
- Nu utilizați dacă soluția prezintă modificări de culoare, este tulburesau dacă vedeți particule în ea.
- Puteți vedea câteva bule de aer - acest lucru este normal. Injectarea soluției cu bule de aer subcutanat este inofensivă.
- Îndepărtați capacul acului de pe ac, trăgând de el în linie dreaptă. Aveți grijă să nu atingeți acul și să nu-l lăsați să atingă nici o suprafață. **NU atingeți clamele de activare a tecii protectoare a acului (marcate ca 3 în Figura 1) în cursul operației de îndepărtare pentru a preveni acoperirea prematură a acului cu teaca protectoare a acului.** Injectați în cursul a 5 minute de la îndepărtarea capacului acului.



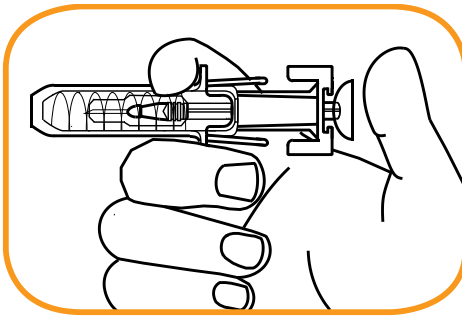
- Cu o mână, apucați ușor zona de piele curățată și țineți-o ferm.
- Cu cealaltă mână, țineți seringă în unghi de 45 de grade față de piele.
- Cu o mișcare rapidă și scurtă, împingeți acul complet în piele.



- Eliberați pielea ținută cu prima mână.
- Apăsați capul pistonului până la capăt, până când **întreaga doză** a fost administrată și capul pistonului ajunge între clamele tecii protectoare a acului. Pot să fie necesare până la 10 secunde pentru a goli seringă.



- Atunci când seringă este goală, scoateți acul din piele, având grijă să-l mențineți în același unghi sub care l-ați introdus.
- Îndepărtați degetul mare de pe capul pistonului. Seringă goală și acul se vor deplasa **automat înapoi în corpul cilindric** și se vor bloca.
- Dispozitivul de siguranță al acului nu se va activa decât în cazul în care s-a administrat întreaga doză.



- Cu ajutorul unei bucăți de tifon, exercitați presiune pe locul injectării timp de câteva secunde:
 - Nu masați locul injectării.
 - Dacă este necesar, puteți acoperi locul injectării cu un mic bandaj adeziv.

4. Aruncarea materialelor

- NU refolosiți seringă.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.
- Dacă trebuie administrată a doua injecție, așa cum a prescris medicul dumneavoastră, repetați procesul de injectare începând de la etapa 2.

Prospect: Informații pentru utilizator

CIMZIA 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) pre-umplut Certolizumab pegol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Cimzia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cimzia
3. Cum să utilizați Cimzia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cimzia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, un Card de reamintire al pacientului care conține informații importante privind siguranța, informații de care aveți nevoie pentru a fi atenționați înainte de a utiliza Cimzia și în timpul tratamentului cu Cimzia. Păstrați asupra dumneavoastră acest Card de reamintire al pacientului.

1. Ce este Cimzia și pentru ce se utilizează

Cimzia conține certolizumab pegol, un fragment de anticorp uman. Anticorpul este o proteină care recunoaște specific și se leagă de alte proteine. Cimzia se leagă de o proteină specifică denumită factor de necroză tumorală alfa (TNF α). În acest mod, acest TNF α este blocat de Cimzia, iar acest lucru determină diminuarea bolilor inflamatorii, cum sunt poliartrita reumatoidă, spondilartrita axială, artrita psoriazică și psoriazisul. Medicamentele care se leagă de TNF α sunt, de asemenea, denumite blocante ale TNF.

Cimzia este utilizat la adulți pentru următoarele boli inflamatorii:

- **poliartrită reumatoidă,**
- **spondilartrită axială** (incluzând spondilita anchilozantă și spondilartrita axială fără dovadă radiografică de spondilită anchilozantă),
- **artrită psoriazică**
- **psoriazis în plăci.**

Poliartrită reumatoidă

Cimzia este utilizat pentru tratamentul poliartritei reumatoidă. Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor. Dacă aveți poliartrită reumatoidă, moderată până la severă, vi se pot administra mai întâi alte medicamente, de obicei metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Cimzia în combinație cu metotrexat pentru tratarea poliartritei reumatoidă. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Cimzia poate fi administrat singur.

Cimzia în combinație cu metotrexat poate fi utilizat pentru tratarea poliartritei reumatoidă severe, active și progresive, fără utilizarea anterioară a metotrexatului sau a altor medicamente.

Cimzia, pe care îl veți lua în combinație cu metotrexat, este utilizat pentru:

- a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră;
- a încetini afectarea cartilajului și osului de la nivelul articulațiilor, cauzată de boală;
- a vă ameliora funcția dumneavoastră fizică și îndeplinirea sarcinilor zilnice

Spondilita ankilozantă și spondilartrita axială fără dovadă radiografică

Cimzia este utilizat pentru tratarea spondilitei ankilozante active severe și spondilartritei axiale fără dovadă radiografică (numită uneori și spondilartrita axială non-radiografică). Aceste boli sunt boli inflamatorii ale coloanei vertebrale. Dacă aveți spondilita ankilozantă sau spondilartrita axială non-radiografică vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Cimzia pentru:

- a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră,
- a ameliora funcția dumneavoastră fizică și îndeplinirea sarcinilor zilnice.

Artrita psoriazică

Cimzia este utilizat pentru tratarea artritei psoriazice active. Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor, de obicei însoțită de psoriazis. Dacă aveți artrită psoriazică vi se vor administra mai întâi alte medicamente, de obicei metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Cimzia în combinație cu metotrexat pentru:

- a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră,
- a ameliora funcția dumneavoastră fizică și îndeplinirea sarcinilor zilnice.

Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Cimzia poate fi administrat singur.

Psoriazis în plăci

Cimzia este utilizat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever. Psoriazisul în plăci este o boală inflamatorie a pielii și poate afecta și scalpul, și unghiile.

Cimzia este utilizat pentru diminuarea inflamației pielii și a altor semne și simptome ale bolii dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cimzia

NU utilizați Cimzia

- Dacă sunteți **ALERGIC** (hipersensibil) la certolizumab pegol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv **TUBERCULOZĂ (TB)** activă.

Dacă aveți **INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ** moderată până la severă. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut o afecțiune cardiacă gravă.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră, înainte de tratamentul cu Cimzia, dacă oricare din următoarele se aplică în cazul dumneavoastră:

Reacții alergice

- Dacă prezentați **REAȚII ALERGICE** precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții pe piele, întrerupeți administrarea Cimzia și adresați-vă **IMEDIAT** medicului dumneavoastră. Unele dintre aceste reacții pot apare după prima administrare a Cimzia.
- Dacă ați avut vreodată o reacție alergică la latex.

Infecții

- Dacă ați avut **INFECȚII RECURENTE sau OPORTUNISTE** sau alte condiții care determină creșterea riscului de infecții (cum este tratamentul cu imunosupresoare, medicamente care pot reduce capacitatea de a lupta împotriva infecțiilor).
- Dacă aveți o infecție sau în cazul apariției de simptome precum febră, leziuni (plăgi), senzație de oboseală sau probleme dentare. Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Cimzia, inclusiv infecții grave sau în cazuri rare, infecțiile vă pot pune viața în pericol.

- S-au raportat cazuri de **TUBERCULOZĂ (TB)** la pacienți tratați cu Cimzia; medicul dumneavoastră vă va examina, dacă aveți semne și simptome de tuberculoză înainte de a începe tratamentul cu Cimzia. Această examinare va include un istoric medical amănunțit, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor teste trebuie înregistrată pe Cardul dumneavoastră de reamintire. Dacă se diagnostichează tuberculoză latentă (inactivă), este posibil să trebuiască să primiți profilactic medicamente adecvate împotriva tuberculozei înainte de începerea tratamentului cu Cimzia. În rare cazuri, tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după terminarea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice alte infecții, comunicați imediat acest lucru medicului dumneavoastră.
- Dacă aveți un risc crescut sau sunteți purtătorul sau aveți infecție activă cu **VIRUSUL HEPATITEI B (VHB)**, Cimzia poate crește riscul de reactivare la pacienții purtători ai acestui virus. Dacă acesta apare, va trebui să opriți utilizarea Cimzia. Medicul dumneavoastră va trebui să vă testeze pentru VHB înainte de începerea tratamentului cu Cimzia.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți **INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ** ușoară și sunteți tratat cu Cimzia, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dumneavoastră dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravate de insuficiența cardiacă (de exemplu senzație de lipsă de aer sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului cu Cimzia.

Cancer

- Este mai puțin frecvent, dar au fost raportate cazuri de anumite forme de **CANCER** la pacienții tratați cu Cimzia sau alte blocante ale TNF. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă, care au avut afecțiunea timp îndelungat, pot avea un risc mai mare decât media în dezvoltarea unei forme de cancer care afectează sistemul limfatic, denumit limfom. Dacă luați Cimzia riscul de a dezvolta limfom sau alte cancere poate crește. În plus, au fost observate cazuri mai puțin frecvente de cancer cutanat de tip non-melanom la pacienții care utilizează Cimzia. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar leziuni noi ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente ale pielii în timpul tratamentului sau după tratamentul cu Cimzia. La pacienți copii și adolescenți cărora li s-au administrat blocante ale TNF, s-au întâlnit cazuri de cancer, inclusiv tipuri neobișnuite, care au dus uneori la deces (vezi mai jos „Copii și adolescenți”).

Alte tulburări

- Pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) sau care sunt mari fumători, pot avea un risc crescut de a dezvolta cancer, în cazul tratamentului cu Cimzia. Dacă aveți BPOC sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocante ale TNF este adecvat pentru dumneavoastră.
- Dacă aveți o tulburare a sistemului nervos, cum este scleroza multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să utilizați Cimzia.
- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau sângerări foarte ușor sau sunteți foarte palid, anunțați imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.
- În cazuri mai puțin frecvente, pot să vă apară simptome ale unei boli denumită lupus (de exemplu, erupție persistentă, febră, durere articulară și oboseală). Dacă apar aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.

Vaccinări

- Discutați cu medicul dumneavoastră, dacă ați avut sau aveți de făcut un vaccin. Nu trebuie să faceți anumite vaccinuri (virusuri vii) în timpul tratamentului cu Cimzia.
- Anumite vaccinări pot cauza infecții. Dacă v-a fost administrat Cimzia în timp ce erați gravidă, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare de a face o asemenea infecție timp de aproximativ cinci luni de la ultima doză care v-a fost administrată în cursul sarcinii. Este important să spuneți medicilor copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre faptul că ați utilizat Cimzia, astfel încât ei să poată decide când trebuie să i se administreze vreun vaccin copilului dumneavoastră.

Operații sau intervenții dentare

- Discutați cu medicul dumneavoastră, dacă sunteți pe cale să fiți supus oricărei operații sau intervenții dentare. Informați-l pe chirurgul sau dentistul care efectuează intervenția că sunteți sub tratament cu Cimzia arătându-i Cardul dumneavoastră de reamintire.

Copii și adolescenți

Cimzia nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Cimzia împreună cu alte medicamente

NU trebuie să luați Cimzia împreună cu următoarele medicamente utilizate pentru tratamentul poliartritei reumatoide:

- anakinra
- abatacept

Dacă aveți întrebări, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

Cimzia se poate utiliza împreună cu:

- metotrexat,
- corticosteroizi sau
- medicamente pentru durere, inclusiv medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (denumite, de asemenea, AINS).

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Există o experiență limitată în ceea ce privește administrarea Cimzia la gravide.

Cimzia trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar. În cazul în care sunteți o femeie cu potențial fertil, discutați cu medicul dumneavoastră cu privire la utilizarea măsurilor corespunzătoare de contracepție în perioada în care luați Cimzia. Pentru femeile care intenționează să rămână gravide, măsurile contraceptive pot fi avute în vedere timp de 5 luni după ultima doză de Cimzia.

Dacă v-a fost administrat Cimzia în cursul sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc mai mare de a face o infecție. Este important să spuneți medicilor copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre faptul că ați utilizat Cimzia înainte de administrarea oricărui vaccin copilului (pentru mai multe informații vezi secțiunea despre vaccinări).

Cimzia poate fi utilizat în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Cimzia poate influența în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea Cimzia poate apărea amețeală (inclusiv senzația că se învârtă casa, tulburări de vedere și oboseală).

Cimzia conține acetat de sodiu și clorură de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 400 mg, adică, practic "nu conține sodiu".

3. Cum să utilizați Cimzia

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Poliartrită reumatoidă

- **Doza de început** pentru adulții cu poliartrită reumatoidă este de 400 mg, administrată la **săptămânile 0, 2 și 4**.
- Aceasta este urmată de o **doză de întreținere** de 200 mg administrată din două în două săptămâni. Dacă răspundeți la tratament, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o **doză de menținere alternativă**, de 400 mg o dată la patru săptămâni.
- Metotrexatul este continuat în timpul tratamentului cu Cimzia. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Cimzia poate fi utilizat și singur.

Spondilartrită axială

- **Doza de început** pentru adulții cu spondilartrită axială este de 400 mg administrate în **săptămânile 0, 2 și 4**.
- Aceasta este urmată de o **doză de întreținere** de 200 mg o dată la două săptămâni (din săptămâna a șasea) sau 400 mg o dată la 4 săptămâni (din săptămâna a opta), după cum vă va instrui medicul dumneavoastră. Dacă vi s-a administrat Cimzia timp de cel puțin 1 an și răspundeți la medicament, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză de întreținere redusă, de 200 mg o dată la 4 săptămâni.

Artrita psoriazică

- **Doza de început** pentru adulții cu artrita psoriazică este de 400 mg, administrată la **săptămânile 0, 2 și 4**.
- Aceasta este urmată de o **doză de întreținere** de 200 mg administrată o dată la două săptămâni. Dacă răspundeți la tratament, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o **doză de menținere alternativă**, de 400 mg o dată la patru săptămâni.
- Metotrexatul este continuat în timpul tratamentului cu Cimzia. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Cimzia poate fi utilizat și singur.

Psoriazis în plăci

- Doza de început pentru adulții cu psoriazis în plăci este de 400 mg la fiecare 2 săptămâni, administrată la săptămânile 0, 2 și 4.
- După aceea urmează o doză de întreținere de 200 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 400 mg la fiecare 2 săptămâni, după cum vă prescrie medicul dumneavoastră.

Cum se administrează Cimzia

De obicei, Cimzia vă va fi administrat de către un medic specialist sau un profesionist din domeniul sănătății. Cimzia se administrează sub piele (administrare subcutanată, abreviere: SC) ca o injecție (doza de 200 mg) sau două injecții (doza de 400 mg). De obicei, este injectată la nivelul coapsei sau abdomenului. Cu toate acestea, nu injectați în zone în care pielea este înroșită, învinețită sau întărită.

Instrucțiuni pentru auto-injectarea Cimzia

După o pregătire corespunzătoare, medicul dumneavoastră vă poate permite, de asemenea, să vă

autoadministrați Cimzia. Vă rugăm să citiți instrucțiunile de la sfârșitul acestui prospect cu privire la modul de a injecta Cimzia.

Dacă medicul dumneavoastră v-a permis să vă auto-administrați injecția, trebuie să vă consultați cu medicul dumneavoastră înainte de a continua auto-injecția:

- după 12 săptămâni, dacă aveți poliartrită reumatoidă, spondilartrită axială sau artrită psoriazică, sau
- după 16 săptămâni dacă aveți psoriazis în plăci.

Aceasta pentru ca medicul dumneavoastră să poată stabili dacă Cimzia funcționează pentru dumneavoastră sau dacă trebuie luat în considerare alt tratament.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Cimzia

Dacă medicul dumneavoastră v-a permis să vă autoinjectați și dacă vă administrați accidental Cimzia mai des decât v-a prescris medicul dumneavoastră, vă rugăm să vă contactați medicul. Purtați mereu Cardul dumneavoastră de reamintire și ambalajul exterior de carton al cutiei de Cimzia, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Cimzia

Dacă medicul dumneavoastră v-a permis să vă autoinjectați și dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de Cimzia imediat ce vă aduceți aminte. Apoi administrați-vă următoarea doză așa cum ați fost instruiți. Apoi discutați cu medicul dumneavoastră și injectați următoarele doze, conform instrucțiunilor.

Dacă încetați să utilizați Cimzia

Nu întrerupeți tratamentul cu Cimzia înainte să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă **IMEDIAT** medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- erupție severă pe piele, urticarie sau alte semne de reacție alergică (urticarie)
- umflarea feței, mâinilor, picioarelor (edem angioneurotic)
- dificultăți la respirație, la înghițire (cauze multiple pentru aceste simptome)
- senzație de lipsă de aer la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor (insuficiență cardiacă)
- simptome de tulburări sanguine, cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare (pancitopenie, anemie, număr scăzut de trombocite, număr scăzut de leucocite)
- erupții cutanate grave. Acestea pot apărea ca niște macule roșii, sau pete circulare, adesea cu bășici centrale pe trunchi, descuamare a pielii, ulceratii ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor și pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei. (Sindromul Stevens-Johnson).

Adresați-vă **CÂT MAI REPEDE** medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- semne de infecție, cum sunt febră, stare generală de rău, răni, probleme dentare, senzație de arsură la urinare
- senzație de slăbiciune sau de oboseală
- tuse
- zgomote în urechi
- amorțeală

- vedere dublă
- slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor
- o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea Cimzia:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții bacteriene localizate la orice nivel (o colecție de puroi)
- infecții virale (inclusiv herpes simplex, zona Zoster și gripă)
- febră
- hipertensiune arterială (creșterea tensiunii arteriale)
- erupții pe piele sau mâncărime
- dureri de cap (inclusiv migrene)
- anomalii senzoriale, cum sunt amorțeala, furnicăturile, senzația de arsură
- senzație de slăbiciune și de rău, în general
- durere
- tulburări sanguine
- probleme cu ficatul
- reacții la locul injectării
- greață

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- alergii, inclusiv rinită alergică și reacții alergice la medicament (incluzând șocul anafilactic)
- anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal
- cancere la nivelul sistemului limfatic și sanguine cum sunt limfomul și leucemia
- cancere solide ale organelor
- cancere de piele, leziuni ale pielii pre-canceroase
- tumori benigne (necanceroase) și chisturi (inclusiv cele ale pielii)
- probleme cardiace, inclusiv musculatura inimii slăbită, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, disconfort sau presiune în piept, bătăi neregulate ale inimii
- edeme (umflarea feței sau a picioarelor)
- simptome de lupus (boli ale țesutului conjunctiv sau ale sistemului imunitar) cum sunt durerile articulare, erupții ale pielii, fotosensibilitatea și febra
- inflamația vaselor de sânge
- sepsis (infecții grave care pot duce la insuficiență de organe, șoc sau deces)
- tuberculoză
- infecții fungice (apar atunci când capacitatea organismului de a lupta împotriva infecției este redusă)
- inflamație și tulburări respiratorii (inclusiv astm bronșic, senzație de lipsă de aer, tuse, sinusuri blocate, pleurezie sau dificultatea de a respira)
- probleme cu stomacul, inclusiv colectare de lichid abdominal, ulcere (inclusiv ulcere la nivelul gurii), perforație, balonare, inflamație, arsuri în capul pieptului, deranjament la stomac, uscăciune a gurii
- probleme biliare
- probleme musculare, inclusiv creșterea enzimelor musculare
- modificarea cantității diferitelor săruri în sânge
- modificarea valorii colesterolului în sânge și modificarea valorii grăsimii din sânge
- cheaguri de sânge în vene sau plămâni
- sângerări sau vânătăi
- modificări ale numărului celulelor din sânge, inclusiv scăderea numărului de globule roșii din sânge (anemie), scăderea numărului de trombocite, creșterea numărului de trombocite
- inflamația nodulilor limfatici
- simptome asemănătoare gripei, frisoane, percepție modificată a temperaturii, transpirații nocturne, înroșirea feței

- anxietate și tulburări ale dispoziției cum este depresia, tulburări ale apetitului alimentar, modificări ale greutății corporale
- zgomote în urechi
- vertij (amețeli)
- senzație de slăbiciune (leșin), inclusiv pierderea conștienței
- afecțiuni ale nervilor la nivelul extremităților, inclusiv simptome de amorțeală, furnicături, senzație de arsură, amețeală, tremor
- afecțiuni ale pielii, cum este apariția sau agravarea psoriazisului, inflamații ale pielii (cum este eczema), afecțiuni ale glandelor sudoripare, ulcer al pielii, fotosensibilitate, acnee, căderea părului, modificări de culoare ale pielii, exfoliere a unghiilor, piele uscată și leziuni ale pielii
- tulburări de vindecare
- probleme renale și urinare, inclusiv insuficiență renală, sânge în urină (hematurie), tulburări urinare
- tulburări ale ciclului menstrual (ciclu lunar), inclusiv lipsa sângerării sau sângerări masive sau neregulate
- afecțiuni ale sânilor
- inflamație a ochilor și a ploapelor, tulburări vizuale, tulburări lacrimale
- creșterea unor parametri în sânge (creșterea fosfatazei alcaline în sânge)
- prelungirea timpului de coagulare

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- cancer gastro-intestinal, melanom
- inflamații ale plămânilor (boală pulmonară interstițială, pneumonie)
- accident vascular cerebral, obstrucția unui vas de sânge (arteroscleroza), circulație redusă a sângelui care face ca degetele de la mâni și de la picioare să fie amorțite și palide (fenomenul Raynaud), decolorarea pielii, purpuriu-pestriță, venele mici din apropierea suprafeței pielii pot deveni vizibile
- inflamația pericardului
- tulburări ale ritmului de bătaie al inimii
- splină mărită
- creșterea numărului de celule roșii din sânge
- morfologie neobișnuită a celulelor albe din sânge
- formarea de pietre la vezica biliară
- probleme renale (inclusiv nefrită)
- tulburări de imunitate, cum sunt sarcoidoză (erupții pe piele, dureri articulare, febră), boala serului, inflamații ale țesutului gras, edem angioneurotic (umflare a buzelor, feței, gâtului)
- tulburări tiroidiene (gușă, oboseală, pierdere în greutate)
- creșterea valorilor fierului din organism
- creșterea valorii acidului uric în sânge
- tentativă de suicid, handicap mental, delir
- inflamarea nervilor auditiv, vizual sau al feței, insuficiență de coordonare sau de echilibru
- creșterea motilității gastrointestinale
- fistule (legătură de la un organ la altul) (la orice nivel)
- afecțiuni bucale, inclusiv durere la înghițire
- descuamări ale pielii, piele cu vezicule, afectarea texturii părului
- disfuncție sexuală
- convulsie
- agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (văzută ca o erupție cutanată ce însoțește slăbiciunea musculară)
- sindrom Stevens-Johnson (o afecțiune gravă a pielii la care simptomele precoce includ stare generală de rău, febră, cefalee și erupții cutanate)
- erupție cutanată inflamatorie (eritem multiform)
- reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărimi și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- scleroza multiplă*
- sindromul Guillain-Barré*
- carcinomul cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)*
- sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele.

*Aceste evenimente au fost legate de această clasă de medicamente, dar incidența în cazul folosirii Cimzia nu este cunoscută.

Alte reacții adverse

Atunci când Cimzia a fost utilizat pentru tratarea altor boli, au fost observate următoarele reacții adverse mai puțin frecvente:

- stenoză gastro-intestinală (îngustarea unei părți a aparatului digestiv).
- obstrucții gastro-intestinale (blocaje ale aparatului digestiv).
- deteriorare fizică generală a sănătății.
- avort spontan.
- azoospermie (lipsă completă a spermatozoizilor din spermă).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Cimzia

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe pen după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. Stilourile injectoare (pen-urile) preumplute pot fi păstrate la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă unică de maximum 10 zile, protejându-le de lumină. La sfârșitul acestei perioade, stilourile injectoare (pen-urile) preumplute **trebuie utilizate sau eliminate**.

Nu utilizați acest medicament dacă soluția este decolorată, tulbure sau dacă puteți vedea particule în ea.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Cimzia

- Substanța activă este certolizumab pegol. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține certolizumab pegol 200 mg într-un ml.
- Celelalte componente sunt: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile (vezi „Cimzia conține acetat de sodiu și clorură de sodiu“ la pct. 2).

Cum arată Cimzia și conținutul ambalajului

Cimzia este furnizat ca o soluție injectabilă în stilou injector (pen) pre-umplut AutoClicks, gata de utilizare. Soluția este limpede până la opalescentă, incoloră până la galben.

O cutie de Cimzia conține:

- două pen-uri preumplute AutoClicks și
- două tamponane cu alcool (pentru curățarea zonei alese pentru injectare).

Cimzia este disponibil în cutii cu câte 2 pen-uri preumplute și 2 tamponane cu alcool, în ambalaj multiplu care conține 6 pen-uri preumplute (3 cutii a câte 2 pen-uri) și 6 tamponane cu alcool (3 cutii a câte 2 tamponane) și în ambalaj multiplu care conține 10 pen-uri preumplute (5 cutii a câte 2 pen-uri) și 10 tamponane cu alcool (5 cutii a câte 2 tamponane).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NVTel/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 2514 4221

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

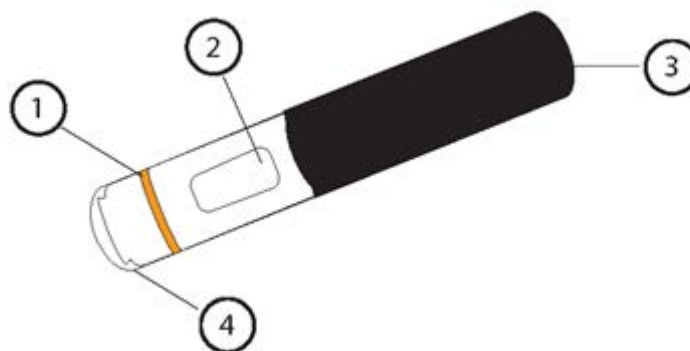
Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE PENTRU INJECTAREA CIMZIA CU AJUTORUL UNUI STILOU INJECTOR (PEN) PRE-UMPLUT

După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten. Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care trebuie injectată Cimzia utilizând stiloul injector (pen-ul) preumplut (AutoClicks). Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas. Medicul dumneavoastră sau o asistentă medicală vă va învăța tehnica autoadministrării. Nu încercați să vă autoadministrați injecția până când nu sunteți sigur că înțelegeți cum trebuie pregătită și realizată injecția.

Mai jos este o diagramă a pen-ului preumplut AutoClicks.



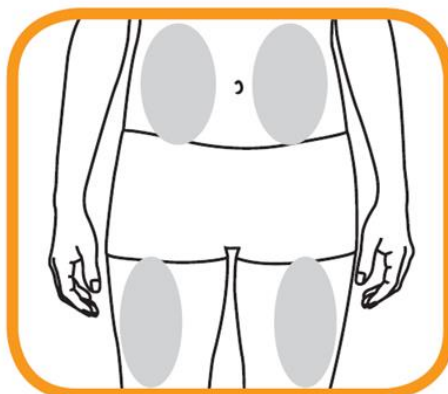
- 1: bandă portocalie
- 2: fereastră de vizualizare
- 3: mâner negru
- 4: capac transparent

1. Pregătirea

- Scoateți cutia de Cimzia din frigider
 - Dacă sigiliul lipsește sau este rupt - nu utilizați cutia și contactați farmacistul.
- Scoateți următoarele articole din cutia de Cimzia și puneți-le pe o suprafață plată curată:
 - Una sau două pen-uri preumplute Autoclicks, în funcție de doza prescrisă dvs.
 - Unu sau două tamponane cu alcool
- Uitați-vă la data de expirare de pe pen-ul preumplut și de pe cutie. Nu utilizați Cimzia după data de expirare înscrisă pe cutie și pe pen-ul preumplut după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Lăsați pen-ul(rile) preumplut(e) AutoClicks să ajungă la temperatura camerei. Aceasta poate dura 30 până la 45 de minute. Acest lucru va ajuta la reducerea disconfortului la injectare.
 - Nu încălziți medicația – lăsați-o să se încălzească de la sine.
 - Nu scoateți capacul până când nu sunteți gata de a efectua injectația.
- Spălați-vă bine pe mâini.

2. Alegerea și pregătirea locului pentru injectare

- Alegeți un loc pe coapsă sau abdomen.



- Fiecare nouă injectare trebuie efectuată într-un loc diferit de locul ultimei injectări.
 - Nu injectați într-o zonă în care pielea este înroșită, prezintă vânătăi sau este tare.
 - Ștergeți locul injectării cu tamponul cu alcool, efectuând o mișcare circulară de la interior spre exterior.
 - Nu atingeți din nou zona respectivă înainte de injectare.

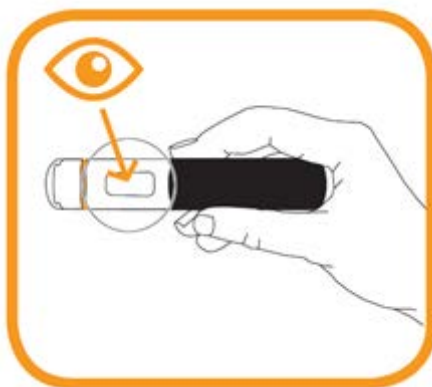
3. Injectarea

- Stiloul injector (pen-ul) preumplut AutoClicks este conceput să funcționeze corect și în siguranță. Cu toate acestea, în cazul în care oricare dintre următoarele etape merge greșit și/sau dacă vă simțiți nesigur cu privire la procesul de injectare, adresați-vă medicului sau farmacistului.
- Nu agitați pen-ul preumplut.

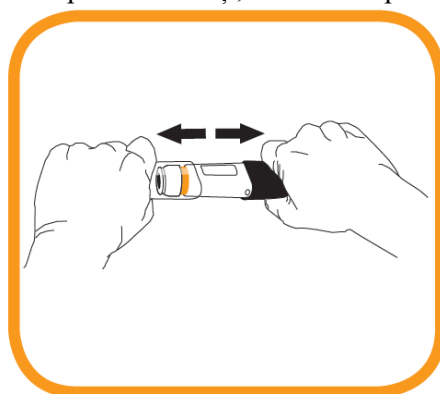


Verificați medicamentul prin fereastra de vizualizare.

- Nu utilizați pen-ul preumplut dacă soluția prezintă modificări de culoare, este tulburesau dacă vedeți particule în ea.
- Puteți vedea bule de aer - acest lucru este normal. Injectarea subcutanată a soluției care conține bule de aer este inofensivă.



- Țineți pen-ul preumplut ferm cu o mână în jurul mânerului negru.
- Apucați capacul transparent cu cealaltă mână și scoateți-l prin tragere în linie dreaptă. Nu răsuciiți capacul fără filet în timp ce îl scoateți, acest lucru poate deteriora mecanismul intern.



- Se injectează în decurs de 5 minute de la scoaterea capacului. Nu înlocuiți capacul.
- Deși ascuns vederii, vârful acului este acum descoperit. Nu încercați să atingeți acul deoarece s-ar putea activa pen-ul preumplut. Țineți pen-ul preumplut drept (la un unghi de 90 de grade °) față de piele, care anterior a fost curățată (la "locul de injectare").



- Apăsați pen-ul preumplut ferm pe piele. Injectarea începe atunci când un prim "clic" se aude și banda portocalie din partea inferioară a pen-ului preumplut dispare.



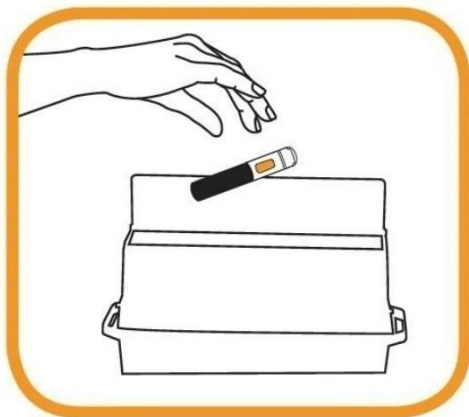
- Continuați să țineți pen-ul preumplut ferm pe piele până când un al doilea "clic" se aude și fereastra de vizualizare devine portocalie. Acest lucru poate dura până la 15 secunde. În acest moment, injectarea va fi completă. În cazul în care fereastra de vizualizare devine portocalie și veți auzi un al doilea clic înseamnă că injectarea a fost finalizată. În cazul în care vă simțiți nesigur în legătură cu procesul de injectare, vă rugăm să contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul. Nu încercați să repetați procesul de injectare fără să discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul.



- Acul se va muta automat înapoi în pen-ul gol. Nu încercați să atingeți acul.
- Aveți posibilitatea să îndepărtați acum pen-ul utilizat, prin tragerea pen-ului drept în sus având grijă la piele.
- Cu ajutorul unei bucăți de tifon, exercitați presiune pe locul injectării timp de câteva secunde.
 - Nu masați locul injectării.
 - Dacă este necesar, puteți acoperi locul injectării cu un mic bandaj adeziv.

4. Aruncarea materialelor

- Nu refolosiți pen-ul. Nu este necesar să înlocuiți capacul.
- După injectare, aruncați imediat pen-ul(urile) utilizat(e) într-un container special, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.



- Nu lăsați acest container la îndemâna și vederea copiilor.
- Dacă trebuie administrată a doua injecție, așa cum a prescris medicul dumneavoastră, repetați procesul de injectare începând de la etapa 2.

Prospect: Informații pentru utilizator

CIMZIA 200 mg soluție injectabilă în cartuș dozator Certolizumab pegol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Cimzia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cimzia
3. Cum să utilizați Cimzia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cimzia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, un Card de reamintire al pacientului care conține informații importante privind siguranța, informații de care aveți nevoie pentru a fi atenționați înainte de a utiliza Cimzia și în timpul tratamentului cu Cimzia. Păstrați asupra dumneavoastră acest Card de reamintire al pacientului.

1. Ce este Cimzia și pentru ce se utilizează

Cimzia conține certolizumab pegol, un fragment de anticorp uman. Anticorpul este o proteină care recunoaște specific și se leagă de alte proteine. Cimzia se leagă de o proteină specifică denumită factor de necroză tumorală alfa (TNF α). În acest mod, acest TNF α este blocat de Cimzia, iar acest lucru determină diminuarea bolilor inflamatorii, cum sunt poliartrita reumatoidă, spondilartrita axială, artrita psoriazică și psoriazisul. Medicamentele care se leagă de TNF α sunt, de asemenea, denumite blocante ale TNF.

Cimzia este utilizat la adulți pentru următoarele boli inflamatorii:

- **poliartrită reumatoidă,**
- **spondilartrită axială** (incluzând spondilita anchilozantă și spondilartrita axială fără dovadă radiografică de spondilită anchilozantă),
- **artrită psoriazică**
- **psoriazis în plăci.**

Poliartrită reumatoidă

Cimzia este utilizat pentru tratamentul poliartritei reumatoide. Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor. Dacă aveți poliartrită reumatoidă, moderată până la severă, vi se pot administra mai întâi alte medicamente, de obicei metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Cimzia în combinație cu metotrexat pentru tratarea poliartritei reumatoide. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Cimzia poate fi administrat singur.

Cimzia în combinație cu metotrexat poate fi utilizat pentru tratarea poliartritei reumatoide severe, active și progresive, fără utilizarea anterioară a metotrexatului sau a altor medicamente.

Cimzia, pe care îl veți lua în combinație cu metotrexat, este utilizat pentru:

- a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră;
- a încetini afectarea cartilajului și osului de la nivelul articulațiilor, cauzată de boală;
- a vă ameliora funcția dumneavoastră fizică și îndeplinirea sarcinilor zilnice

Spondilita ankilozantă și spondilartrita axială fără dovadă radiografică

Cimzia este utilizat pentru tratarea spondilitei ankilozante active severe și spondilartritei axiale fără dovadă radiografică (numită uneori și spondilartrita axială non-radiografică). Aceste boli sunt boli inflamatorii ale coloanei vertebrale. Dacă aveți spondilita ankilozantă sau spondilartrita axială non-radiografică vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Cimzia pentru:

- a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră,
- a ameliora funcția dumneavoastră fizică și îndeplinirea sarcinilor zilnice.

Artrita psoriazică

Cimzia este utilizat pentru tratarea artritei psoriazice active. Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor, de obicei însoțită de psoriazis. Dacă aveți artrită psoriazică vi se vor administra mai întâi alte medicamente, de obicei metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Cimzia în combinație cu metotrexat pentru:

- a reduce semnele și simptomele bolii dumneavoastră,
- a ameliora funcția dumneavoastră fizică și îndeplinirea sarcinilor zilnice.

Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Cimzia poate fi administrat singur.

Psoriazis în plăci

Cimzia este utilizat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever. Psoriazisul în plăci este o boală inflamatorie a pielii și poate afecta și scalpul, și unghiile.

Cimzia este utilizat pentru diminuarea inflamației pielii și a altor semne și simptome ale bolii dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cimzia

NU utilizați Cimzia

- Dacă sunteți **ALERGIC** (hipersensibil) la certolizumab pegol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv **TUBERCULOZĂ (TB)** activă.
- Dacă aveți **INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ** moderată până la severă. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut o afecțiune cardiacă gravă.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră, înainte de tratamentul cu Cimzia, dacă oricare din următoarele se aplică în cazul dumneavoastră:

Reacții alergice

- Dacă prezentați **REAȚII ALERGICE** precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții pe piele, întrerupeți administrarea Cimzia și adresați-vă **IMEDIAT** medicului dumneavoastră. Unele dintre aceste reacții pot apare după prima administrare a Cimzia.
- Dacă ați avut vreodată o reacție alergică la latex.

Infecții

- Dacă ați avut **INFECȚII RECURENTE** sau **OPORTUNISTE** sau alte condiții care determină creșterea riscului de infecții (cum este tratamentul cu imunosupresoare, medicamente care pot reduce capacitatea de a lupta împotriva infecțiilor).

- Dacă aveți o infecție sau în cazul apariției de simptome precum febră, leziuni (plăgi), senzație de oboseală sau probleme dentare. Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Cimzia, inclusiv infecții grave sau în cazuri rare, infecțiile vă pot pune viața în pericol.
- S-au raportat cazuri de **TUBERCULOZĂ (TB)** la pacienți tratați cu Cimzia; medicul dumneavoastră vă va examina, dacă aveți semne și simptome de tuberculoză înainte de a începe tratamentul cu Cimzia. Această examinare va include un istoric medical amănunțit, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor teste trebuie înregistrată pe Cardul dumneavoastră de reamintire. Dacă se diagnostichează tuberculoză latentă (inactivă), este posibil să trebuiască să primiți profilactic medicamente adecvate împotriva tuberculozei înainte de începerea tratamentului cu Cimzia. În rare cazuri, tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după terminarea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice alte infecții, comunicați imediat acest lucru medicului dumneavoastră.
- Dacă aveți un risc crescut sau sunteți purtătorul sau aveți infecție activă cu **VIRUSUL HEPATITEI B (VHB)**, Cimzia poate crește riscul de reactivare la pacienții purtători ai acestui virus. Dacă acesta apare, va trebui să opriți utilizarea Cimzia. Medicul dumneavoastră va trebui să vă testeze pentru VHB înainte de începerea tratamentului cu Cimzia.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți **INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ** ușoară și sunteți tratat cu Cimzia, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dumneavoastră dacă ați avut sau aveți o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravate de insuficiența cardiacă (de exemplu senzație de lipsă de aer sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului cu Cimzia.

Cancer

- Este mai puțin frecvent, dar au fost raportate cazuri de anumite forme de **CANCER** la pacienții tratați cu Cimzia sau alte blocante ale TNF. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă, care au avut afecțiunea timp îndelungat, pot avea un risc mai mare decât media în dezvoltarea unei forme de cancer care afectează sistemul limfatic, denumit limfom. Dacă luați Cimzia riscul de a dezvolta limfom sau alte cancere poate crește. În plus, au fost observate cazuri mai puțin frecvente de cancer cutanat de tip non-melanom la pacienții care utilizează Cimzia. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar leziuni noi ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente ale pielii în timpul tratamentului sau după tratamentul cu Cimzia. La pacienții copii și adolescenți cărora li s-au administrat blocante ale TNF, s-au întâlnit cazuri de cancer, inclusiv tipuri neobișnuite, care au dus uneori la deces (vezi mai jos "Copii și adolescenți").

Alte tulburări

- Pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) sau care sunt mari fumători, pot avea un risc crescut de a dezvolta cancer, în cazul tratamentului cu Cimzia. Dacă aveți BPOC sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocante ale TNF este adecvat pentru dumneavoastră.
- Dacă aveți o tulburare a sistemului nervos, cum este scleroza multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să utilizați Cimzia.
- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau sângerări foarte ușor sau sunteți foarte palid, anunțați imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.
- În cazuri mai puțin frecvente, pot să vă apară simptome ale unei boli denumită lupus (de exemplu, erupție persistentă, febră, durere articulară și oboseală). Dacă apar aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.

Vaccinări

- Discutați cu medicul dumneavoastră, dacă ați avut sau aveți de făcut un vaccin. Nu trebuie să faceți anumite vaccinuri (cu virusuri vii) în timpul tratamentului cu Cimzia.
- Anumite vaccinări pot cauza infecții. Dacă v-a fost administrat Cimzia în timp ce erați gravidă, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare de a face o asemenea infecție timp de aproximativ cinci luni de la ultima doză care v-a fost administrată în cursul sarcinii. Este important să spuneți medicilor copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre faptul că ați utilizat Cimzia, astfel încât ei să poată decide când trebuie să i se administreze vreun vaccin copilului dumneavoastră.

Operații sau intervenții dentare

- Discutați cu medicul dumneavoastră, dacă sunteți pe cale să fiți supus oricărei operații sau intervenții dentare. Informați-l pe chirurgul sau dentistul care efectuează intervenția că sunteți sub tratament cu Cimzia arătându-i Cardul dumneavoastră de reamintire.

Copii și adolescenți

Cimzia nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Cimzia împreună cu alte medicamente

NU trebuie să luați Cimzia împreună cu următoarele medicamente utilizate pentru tratamentul poliartritei reumatoide:

- anakinra
- abatacept

Dacă aveți întrebări, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

Cimzia se poate utiliza împreună cu:

- metotrexat,
- corticosteroizi sau
- medicamente pentru durere, inclusiv medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (denumite, de asemenea, AINS).

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Există o experiență limitată în ceea ce privește administrarea Cimzia la gravide.

Cimzia trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar. În cazul în care sunteți o femeie cu potențial fertil, discutați cu medicul dumneavoastră cu privire la utilizarea măsurilor corespunzătoare de contracepție în perioada în care luați Cimzia. Pentru femeile care intenționează să rămână gravide, măsurile contraceptive pot fi avute în vedere timp de 5 luni după ultima doză de Cimzia.

Dacă v-a fost administrat Cimzia în cursul sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc mai mare de a face o infecție. Este important să spuneți medicilor copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre faptul că ați utilizat Cimzia înainte de administrarea oricărui vaccin copilului (pentru mai multe informații vezi secțiunea despre vaccinări).

Cimzia poate fi utilizat în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Cimzia poate influența în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea Cimzia poate apărea amețeală (inclusiv senzația că se învârtă casa, tulburări de vedere și oboseală).

Cimzia conține acetat de sodiu și clorură de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 400 mg, adică, practic "nu conține sodiu".

3. Cum să utilizați Cimzia

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Poliartrită reumatoidă

- **Doza de început** pentru adulții cu poliartrită reumatoidă este de 400 mg, administrată la **săptămânile 0, 2 și 4**.
- Aceasta este urmată de o **doză de întreținere** de 200 mg administrată din două în două săptămâni. Dacă răspundeți la tratament, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o **doză de menținere alternativă**, de 400 mg o dată la patru săptămâni.
- Metotrexatul este continuat în timpul tratamentului cu Cimzia. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Cimzia poate fi utilizat și singur.

Spondilartrită axială

- **Doza de început** pentru adulții cu spondilartrită axială este de 400 mg administrate în **săptămânile 0, 2 și 4**.
- Aceasta este urmată de o **doză de întreținere** de 200 mg o dată la două săptămâni (din săptămâna a șasea) sau 400 mg o dată la 4 săptămâni (din săptămâna a opta), după cum vă va instrui medicul dumneavoastră. Dacă vi s-a administrat Cimzia timp de cel puțin 1 an și răspundeți la medicament, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză de întreținere redusă, de 200 mg o dată la 4 săptămâni.

Artrita psoriazică

- **Doza de început** pentru adulții cu artrită psoriazică este de 400 mg, administrată la săptămânile 0, 2 și 4. Aceasta este urmată de o **doză de întreținere** de 200 mg administrată o dată la două săptămâni.
- Dacă răspundeți la tratament, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o **doză de menținere alternativă**, de 400 mg o dată la patru săptămâni.
- Metotrexatul este continuat în timpul tratamentului cu Cimzia. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Cimzia poate fi utilizat și singur.

Psoriazis în plăci

- Doza de început pentru adulții cu psoriazis în plăci este de 400 mg la fiecare 2 săptămâni, administrată la săptămânile 0, 2 și 4.
- După aceea urmează o doză de întreținere de 200 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 400 mg la fiecare 2 săptămâni, după cum vă prescrie medicul dumneavoastră.

Cum se administrează Cimzia De obicei, Cimzia vă va fi administrat de către un medic specialist sau un profesionist din domeniul sănătății. Cimzia se administrează sub piele (administrare subcutanată, abreviere: SC) ca o injecție (doza de 200 mg) sau două injecții (doza de 400 mg). De obicei, este injectată la nivelul coapsei sau abdomenului. Cu toate acestea, nu injectați în zone în care pielea este înroșită, învinețită sau întărită.

Instrucțiunile pentru auto-injectarea Cimzia

Cimzia soluție injectabilă în cartuș dozator (cunoscut și sub numele „medicație“) este destinat pentru o singură utilizare împreună cu dispozitivul de injectare electromecanic numit *ava*. După o pregătire corespunzătoare, medicul dumneavoastră vă poate permite, de asemenea, să vă autoadministrați Cimzia. Vă rugăm să citiți instrucțiunile de la sfârșitul acestui prospect cu privire la modul de a injecta Cimzia și din manualul de utilizare furnizat împreună cu dispozitivul de injectare, *ava*. Vă rugăm să urmați aceste instrucțiuni cu atenție.

Dacă medicul dumneavoastră v-a permis să vă auto-administrați injecția, trebuie să vă consultați cu medicul dumneavoastră înainte de a continua auto-injectarea:

- după 12 săptămâni, dacă aveți poliartrită reumatoidă, spondilartrită axială sau artrită psoriazică, sau
- după 16 săptămâni dacă aveți psoriazis în plăci.

Aceasta pentru ca medicul dumneavoastră să poată stabili dacă Cimzia funcționează pentru dumneavoastră sau dacă trebuie luat în considerare alt tratament.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Cimzia

Dacă medicul dumneavoastră v-a permis să vă autoinjectați și dacă vă administrați accidental Cimzia mai des decât v-a prescris medicul dumneavoastră, vă rugăm să vă contactați medicul. Purtați mereu Cardul dumneavoastră de reamintire și ambalajul exterior de carton al cutiei de Cimzia, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Cimzia

Dacă medicul dumneavoastră v-a permis să vă autoinjectați și dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de Cimzia imediat ce vă aduceți aminte și să contactați doctorul dvs. pentru informare. Apoi administrați-vă următoarea doză așa cum ați fost instruiți. Apoi discutați cu medicul dumneavoastră și injectați următoarele doze, conform instrucțiunilor.

Dacă încetați să utilizați Cimzia

Nu întrerupeți tratamentul cu Cimzia înainte să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă **IMEDIAT** medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- erupție severă pe piele, urticarie sau alte semne de reacție alergică (urticarie)
- umflarea feței, mâinilor, picioarelor (edem angioneurotic)
- dificultăți la respirație, la înghițire (cauze multiple pentru aceste simptome)
- senzație de lipsă de aer la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor (insuficiență cardiacă)
- simptome de tulburări sanguine, cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare (pancitopenie, anemie, număr scăzut de trombocite, număr scăzut de leucocite)
- erupții cutanate grave. Acestea pot apărea ca niște macule roșii, sau pete circulare, adesea cu bășici centrale pe trunchi, descuamare a pielii, ulcerări ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor și pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei. (Sindromul Stevens-Johnson).

Adresați-vă **CÂT MAI REPEDE** medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- semne de infecție, cum sunt febră, stare generală de rău, răni, probleme dentare, senzație de arsură la urinare

- senzație de slăbiciune sau de oboseală
- tuse
- zgomote în urechi
- amorțeală
- vedere dublă
- slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor
- o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea Cimzia:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții bacteriene localizate la orice nivel (o colecție de puroi)
- infecții virale (inclusiv herpes simplex, zona Zoster și gripă)
- febră
- hipertensiune arterială (creșterea tensiunii arteriale)
- erupții pe piele sau mâncărime
- dureri de cap (inclusiv migrene)
- anomalii senzoriale, cum sunt amorțeala, furnicăturile, senzația de arsură
- senzație de slăbiciune și de rău, în general
- durere
- tulburări sanguine
- probleme cu ficatul
- reacții la locul injectării
- greață

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- alergii, inclusiv rinită alergică și reacții alergice la medicament (incluzând șocul anafilactic)
- anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal
- cancere la nivelul sistemului limfatic și sanguine cum sunt limfomul și leucemia
- cancere solide ale organelor
- cancere de piele, leziuni ale pielii pre-canceroase
- tumori benigne (necanceroase) și chisturi (inclusiv cele ale pielii)
- probleme cardiace, inclusiv musculatura inimii slăbită, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, disconfort sau presiune în piept, bătăi neregulate ale inimii
- edeme (umflarea feței sau a picioarelor)
- simptome de lupus (boli ale țesutului conjunctiv sau ale sistemului imunitar) cum sunt durerile articulare, erupții ale pielii, fotosensibilitatea și febra
- inflamația vaselor de sânge
- sepsis (infecții grave care pot duce la insuficiență de organe, șoc sau deces)
- tuberculoză
- infecții fungice (apar atunci când capacitatea organismului de a lupta împotriva infecției este redusă)
- inflamație și tulburări respiratorii (inclusiv astm bronșic, senzație de lipsă de aer, tuse, sinusuri blocate, pleurezie sau dificultatea de a respira)
- probleme cu stomacul, inclusiv colectare de lichid abdominal, ulcere (inclusiv ulcere la nivelul gurii), perforație, balonare, inflamație, arsuri în capul pieptului, deranjament la stomac, uscăciune a gurii
- probleme biliare
- probleme musculare, inclusiv creșterea enzimelor musculare
- modificarea cantității diferitelor săruri în sânge
- modificarea valorilor colesterolului în sânge și modificarea valorilor grăsimii din sânge
- cheaguri de sânge în vene sau plămâni
- sângerări sau vânătăi

- modificări ale numărului celulelor din sânge, inclusiv scăderea numărului de globule roșii din sânge (anemie), scăderea numărului de trombocite, creșterea numărului de trombocite
- inflamația nodulilor limfatici
- simptome asemănătoare gripei, frisoane, percepție modificată a temperaturii, transpirații nocturne, înroșirea feței
- anxietate și tulburări ale dispoziției cum este depresia, tulburări ale apetitului alimentar, modificări ale greutății corporale
- zgomote în urechi
- vertij (amețeli)
- senzație de slăbiciune (leșin), inclusiv pierderea conștienței
- afecțiuni ale nervilor la nivelul extremităților, inclusiv simptome de amorțeală, furnicături, senzație de arsură, amețeală, tremor
- afecțiuni ale pielii, cum este apariția sau agravarea psoriazisului, inflamații ale pielii (cum este eczema), afecțiuni ale glandelor sudoripare, ulcer al pielii, fotosensibilitate, acnee, căderea părului, modificări de culoare ale pielii, exfoliere a unghiilor, piele uscată și leziuni ale pielii
- tulburări de vindecare
- probleme renale și urinare, inclusiv insuficiență renală, sânge în urină (hematurie), tulburări urinare
- tulburări ale ciclului menstrual (ciclu lunar), inclusiv lipsa sângerării sau sângerări masive sau neregulate
- afecțiuni ale sânilor
- inflamație a ochilor și a ploapelor, tulburări vizuale, tulburări lacrimale
- creșterea unor parametri în sânge (creșterea fosfatazei alcaline în sânge)
- prelungirea timpului de coagulare

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- cancer gastro-intestinal, melanom
- inflamații ale plămânilor (boală pulmonară interstițială, pneumonie)
- accident vascular cerebral, obstrucția unui vas de sânge (arteroscleroza), circulație redusă a sângelui care face ca degetele de la mâni și de la picioare să fie amorțite și palide (fenomenul Raynaud), decolorarea pielii, purpuriu-pestriță, venele mici din apropierea suprafeței pielii pot deveni vizibile
- inflamația pericardului
- tulburări ale ritmului de bătaie al inimii
- splină mărită
- creșterea numărului de celule roșii din sânge
- morfologie neobișnuită a celulelor albe din sânge
- formarea de pietre la vezica biliară
- probleme renale (inclusiv nefrită)
- tulburări de imunitate, cum sunt sarcoidoză (erupții pe piele, dureri articulare, febră), boala serului, inflamații ale țesutului gras, edem angioneurotic (umflare a buzelor, feței, gâtului)
- tulburări tiroidiene (gușă, oboseală, pierdere în greutate)
- creșterea valorilor fierului din organism
- creșterea valorilor acidului uric în sânge
- tentativă de suicid, handicap mental, delir
- inflamarea nervilor auditiv, vizual sau al feței, insuficiență de coordonare sau de echilibru
- creșterea motilității gastrointestinale
- fistule (legătură de la un organ la altul) (la orice nivel)
- afecțiuni bucale, inclusiv durere la înghițire
- descuamări ale pielii, piele cu vezicule, afectarea texturii părului
- disfuncție sexuală
- convulsie
- agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (văzută ca o erupție cutanată ce însoțește slăbiciunea musculară)

- sindrom Stevens-Johnson (o afecțiune gravă a pielii la care simptomele precoce includ stare generală de rău, febră, cefalee și erupții cutanate)
- erupție cutanată inflamatorie (eritem multiform)
- reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărimi și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- scleroza multiplă*
- sindromul Guillain-Barré*
- carcinomul cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)*
- sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele.

*Aceste evenimente au fost legate de această clasă de medicamente, dar incidența în cazul folosirii Cimzia nu este cunoscută.

Alte reacții adverse

Atunci când Cimzia a fost utilizat pentru tratarea altor boli, au fost observate următoarele reacții adverse mai puțin frecvente:

- stenoză gastro-intestinală (îngustarea unei părți a aparatului digestiv).
- obstrucții gastro-intestinale (blocaje ale aparatului digestiv).
- deteriorare fizică generală a sănătății.
- avort spontan.
- azoospermie (lipsă completă a spermatozoizilor din spermă).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Cimzia

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe cartușul dozator după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra cartușul dozator în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Cartușele dozatoare pot fi păstrate la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă unică de maximum 10 zile, protejându-le de lumină. La sfârșitul acestei perioade, cartușele dozatoare **trebuie utilizate sau eliminate**.

Nu utilizați acest medicament dacă soluția este decolorată, tulbure sau dacă puteți vedea particule în ea.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Cimzia

- Substanța activă este certolizumab pegol. Fiecare cartuș dozator conține certolizumab pegol 200 mg într-un ml.
- Celelalte componente sunt: acetat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile (vezi „Cimzia conține acetat de sodiu și clorură de sodiu“ la pct. 2).

Cum arată Cimzia și conținutul ambalajului

Cimzia este furnizat ca o soluție injectabilă în cartuș dozator, gata de utilizare. Cartușul dozator este utilizat împreună cu dispozitivul de injectare electromecanic numit ava. Dispozitivul este furnizat separat. Soluția este limpede până la opalescentă, incoloră până la galben.

O cutie de Cimzia conține:

- două cartușe dozatoare cu soluție și
- două tamponane cu alcool (pentru curățarea zonei alese pentru injectare).

Cimzia este disponibil în cutii cu câte 2 cartușe dozatoare și 2 tamponane cu alcool, în ambalaj multiplu care conține 6 cartușe dozatoare (3 cutii a câte 2 cartușe) și 6 tamponane cu alcool (3 cutii a câte 2 tamponane) și în ambalaj multiplu care conține 10 cartușe dozatoare (5 cutii a câte 2 cartușe) și 10 tamponane cu alcool (5 cutii a câte 2 tamponane).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NVTel/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

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

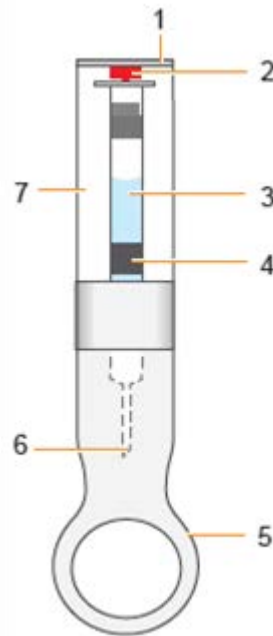
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE PENTRU INJECTAREA CIMZIA CU AJUTORUL UNUI CARTUȘ DOZATOR**Informații importante**

Citiți cu atenție instrucțiunile de mai jos - acestea explică modul în care trebuie injectată Cimzia cu ajutorul unui cartuș dozator. Cartușul dozator este, de asemenea, menționat ca „Recipient pentru medicament“.

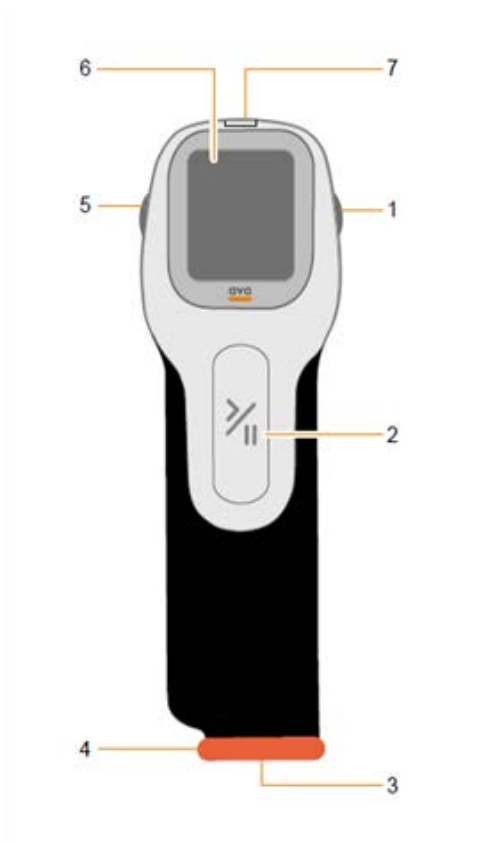
- Recipientul pentru medicament este utilizat cu dispozitivul electromecanic de injectare numit „ava“, care este furnizat separat.
- **De asemenea, trebuie să citiți cu atenție instrucțiunile complete din manualul de utilizare ava.**
 Puteți să vă autoinjectați sau injecția poate fi administrată de o altă persoană (persoana care are grijă de dumneavoastră).
 Dacă medicul dumneavoastră spune că puteți să vă autoinjectați singur, trebuie să fiți pe deplin pregătit mai întâi.
- Veți fi instruit de către medicul dumneavoastră sau de o asistentă medicală cum să injectați medicamentul.
- Dacă ceva nu este clar - vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.



Recipient pentru medicament: cartuș dozator



1. Capăt capac
2. Indicator al cantității de medicament din recipient
3. Seringă
4. Cip (dispozitiv electronic) care oferă informații despre administrarea medicamentului din recipient
5. Capacul acului
6. Ac (capac interior)
7. Corp recipient

Dispozitiv de injectare: ava



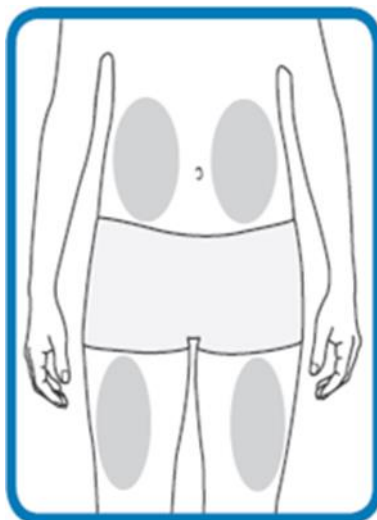
1.  Buton On/Off
2.  Buton Start/Pauză
3. Portul pentru cartuș/injectare
4. Senzor de piele (senzorul de piele detectează momentul în care portul de injectare este în totalitate în contact cu pielea).
5. Rotiță de derulare (pentru reglarea vitezei de injectare)
6. Ecran de informații
7. Port micro-USB

1. Pregătirea

- Scoateți cutia de Cimzia din frigider.
 - Dacă sigiliul lipsește sau este rupt - nu utilizați cutia și contactați farmacistul.
- Scoateți următoarele articole din cutia de Cimzia și puneți-le pe o suprafață plată curată:
 - Unul sau două cartușe cu medicament, în funcție de doza prescrisă dvs.
 - Unul sau două tampoane cu alcool
- Uitați-vă la data de expirare de pe recipientul pentru medicament și de pe cutie. Nu utilizați Cimzia după data de expirare înscrisă pe cutie și pe recipientul pentru medicament după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Lăsați recipientul pentru medicament să ajungă la temperatura camerei. Aceasta poate dura 30 până la 45 de minute. Acest lucru va ajuta la reducerea disconfortului la injectare.
 - Nu încălziți recipientul pentru medicament – lăsați-l să se încălzească de la sine.
 - Folosiți o cârpă curată și uscată pentru a șterge orice condens de pe exteriorul cartușului.
- Nu scoateți capacul acului până când dispozitivul ava vă instruește să faceți acest lucru.
- Spălați-vă bine pe mâini.


2. Alegerea și pregătirea locului pentru injectare

- Alegeți un loc pe coapsă sau abdomen.



- Fiecare nouă injecție trebuie efectuată într-un loc diferit de locul ultimei injecții.
 - Nu injectați într-o zonă în care pielea este înroșită, prezintă vânătăi sau este tare.
 - Ștergeți locul injectării cu tamponul cu alcool, efectuând o mișcare circulară de la interior spre exterior.
 - Nu atingeți din nou zona respectivă înainte de injectare.

3. Injecția

- Dacă vă simțiți nesigur cu privire la procesul de injecție, adresați-vă medicului sau farmacistului.
- Nu agitați pen-ul preumplut.
- Nu utilizați recipientul pentru medicament dacă l-ați scăpat pe jos după scoaterea din ambalaj.
- Activați ava:
 - Apăsăți  (butonul pornit/oprit) timp de 1 secundă sau până când ecranul se aprinde și auziți sunetul
 - "Hello" se afișează timp de 2 secunde - aceasta înseamnă că ava este pornită.
- Ava arată apoi:
 - Doza curentă și cât de des trebuie să o injectați,
 - Acesta este apoi urmat de mesajul "Inspectați și apoi introduceți recipientul pentru medicament".



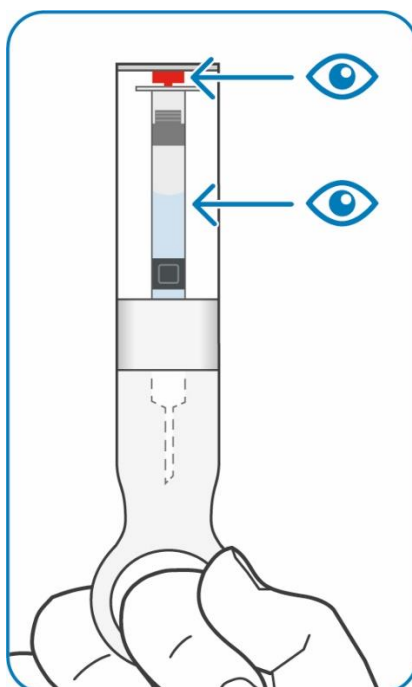
Verificați medicamentul prin corpul recipientului.

- Nu utilizați dacă soluția prezintă modificări de culoare, este tulbure sau dacă vedeți particule în ea.
- Puteți vedea bule de aer - acest lucru este normal. Injecția subcutanată a soluției ce conține bule de aer este inofensivă.

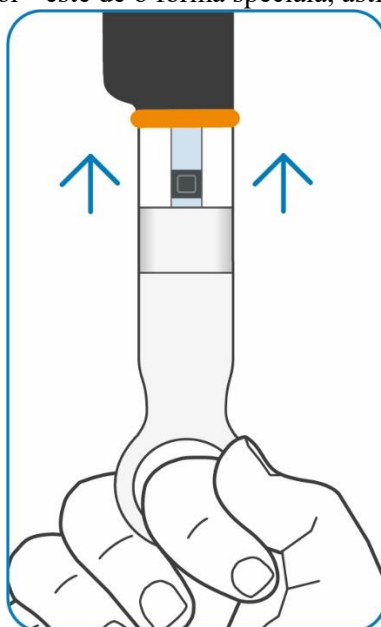


Verificați dacă indicatorul roșu pentru cantitatea de medicament se află în partea superioară a cartușului.

- recipientul pentru medicament conține 1 ml de Cimzia și nu este complet plin - este normal.
- Nu scoateți încă capacul acului recipientului pentru medicament.

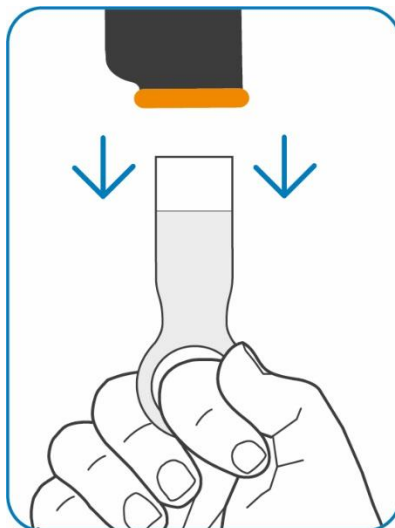



- Împingeți cu fermitate capătul capacului plat în orificiul de administrare/injectare din partea de jos a dispozitivului Ava - apăsați până când auziți un clic.
 - Nu răsuciți cartușul dozator - este de o formă specială, astfel încât să se potrivească exact.

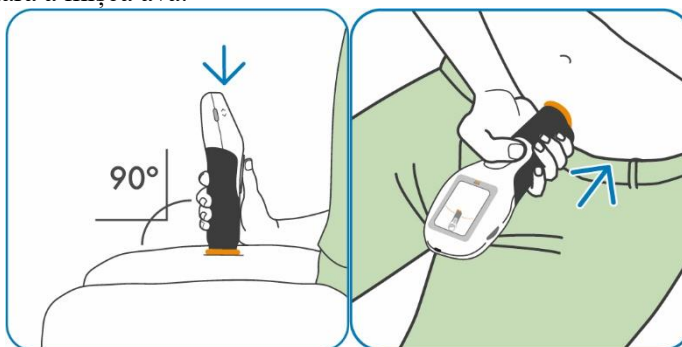




- Eliberați capacul acului - acest lucru permite dispozitivului Ava să verifice dacă recipientul pentru medicament este utilizabil. Nu scoateți capacul acului.
 - Este afișat „Recipientul pentru medicament acceptat“ dacă este corect.
 - După o scurtă pauză, Ava va trage în continuare automat cartușul.
- Este afișată viteza curentă de injecție (debitul medicamentului).
 - Puteți schimba această viteză utilizând "roțița de derulare" de pe partea laterală a dispozitivului Ava.
 - Puteți alege "cel mai lent", "lent", "rapid" sau "cel mai rapid" - acesta controlează cât de repede se injectează medicamentul și trebuie selectat (și ajustat) conform preferințelor personale de confort. Medicul dumneavoastră vă poate sfătui.
- Este afișat mesajul "Scoateți și salvați capacul acului".
 - Scoateți capacul acului numai când sunteți gata să vă injectați medicamentul.
- Când sunteți pregătit, scoateți capacul acului tragându-l ferm în jos.

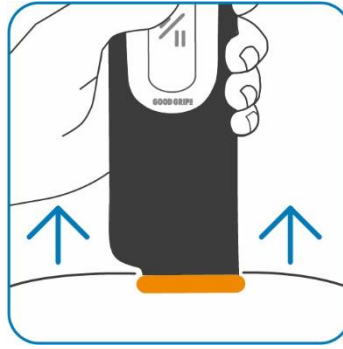
- Odată ce capacul acului a fost înlăturat, trebuie să administrați injecția în 5 minute. Nu este nevoie să grăbiți injectarea - 5 minute vă oferă timp suficient. Timpul rămas este afișat pe ecran.
- **Păstrați capacul acului** - veți avea nevoie de el pentru a elimina mai târziu recipientul pentru medicament utilizat din avă.




- Găsiți o poziție confortabilă și stați jos pentru injectare.
 - Încercați să vă relaxați, deoarece acest lucru va face injecția mai confortabilă.
- Așezați senzorul de piele portocaliu pe locul injectării în care intenționați să vă injectați.
 - Poziționați avă la un unghi drept pe piele, cu ecranul orientat către dvs. Acest lucru vă va face să administrați corect injecția.
- Poziționați avă așa cum se arată astfel încât să puteți ajunge confortabil la  (butonul start /pauză) fără a mișca avă.

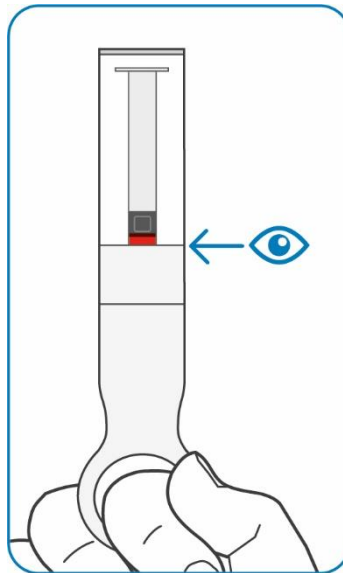


- Odată ce avă este plasată ferm pe piele este afișat "Când sunteți pregătit apăsați o dată".
- Apăsați  (butonul start/pauză).
 - În timp ce se administrează injecția, mențineți avă ferm pe piele.
 - Evitați îndepărtarea avă de pe piele în timpul injectării pentru a vă asigura că v-ați administrat întreaga doză.
 - Dacă avă este îndepărtată accidental de pe piele în timpul injectării, injecția se va opri automat și acul va reveni în avă. Pentru a finaliza injecția:
 - o Repetați pasul 2 (Alegerea și pregătirea unui loc de injectare), alegând un alt loc de injectare
 - o Apăsați Ava ferm pe piele pentru a începe din nou injectarea, apoi
 - o Apăsați  (butonul start/pauză).
- În cazul în care vă simțiți nesigur în legătură cu procesul de injectare, vă rugăm să contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul. Nu încercați să repetați procesul de injectare fără să discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul.
- Când injectarea este finalizată, pe ecranul avă se afișează un mesaj care spune "Injectarea este finalizată. Scoateți-o din piele" - puteți îndepărta avă de pe piele.



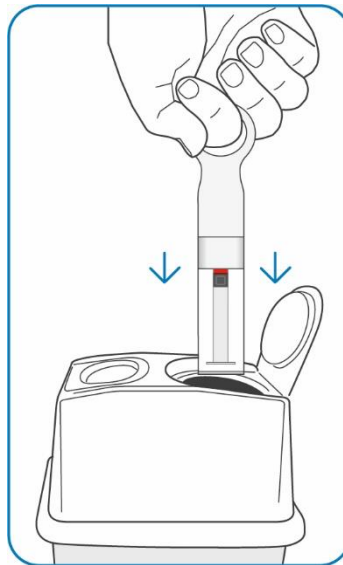
- Cu ajutorul unei bucăți de tifon, exercitați presiune pe locul injectării timp de câteva secunde.
 - Nu masați locul injectării.
 - Dacă este necesar, puteți acoperi locul injectării cu un mic bandaj adeziv.
- Mesajele "Ac neacoperit! Manipulați cu grijă!" și „Vă rugăm să înlocuiți capacul acului” sunt afișate până când capacul acului este pus din nou.
- Înlocuiți capacul acului
- Eliberați capacul acului astfel încât acesta să împingă medicația utilizată.
- Când se afișează "Scoateți și eliminați recipientul pentru medicament folosit", scoateți recipientul pentru medicament și repuneți la loc capacul acului.

 Verificați dacă indicatorul roșu pentru cantitatea de medicament este în partea de jos a cartușului - acest lucru arată ați administrat toată doza. Dacă indicatorul nu se află în partea inferioară, contactați farmacistul.



4. Aruncarea materialelor

- Nu refolosiți cartușul. Nu este necesar să înlocuiți capacul.
- După injectare, aruncați imediat cartușul(e) utilizat(e) într-un container special, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.
- Nu lăsați acest container la îndemână și vederea copiilor.
- Dacă trebuie administrată a doua injecție, așa cum a prescris medicul dumneavoastră:
 - Pe ecran va fi afișat mesajul "Aveți 1 injecție restantă".
 - Repetați procesul de injecție începând de la etapa 2.



- Păstrați ava în cutie după utilizare.