

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cimzia 200 mg solution injectable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 200 mg de certolizumab pegol dans un ml.

Le certolizumab pegol est un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant, dirigé contre le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ), exprimé dans *Escherichia coli*, et conjugué à du polyéthylène glycol (PEG).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution claire à opalescente, incolore à jaune. Le pH de la solution est d'environ 4,7.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Polyarthrite rhumatoïde

Cimzia, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le MTX, est inadéquate. Cimzia peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs).

Il a été montré que Cimzia ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX.

#### Spondyloarthrite axiale

Cimzia est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant:

##### *Spondylarthrite ankylosante (SA)*

Spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

##### *Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA*

Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et/ou un taux élevé de protéine C réactive (CRP), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.

#### Rhumatisme psoriasique

Cimzia, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs) est inadéquate.

Cimzia peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

Pour plus de détails sur les effets thérapeutiques, voir rubrique 5.1.

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Cimzia doit être initié et contrôlé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des pathologies dans lesquelles Cimzia est indiqué. Une Carte Spéciale de Surveillance devra être remise aux patients traités par Cimzia.

### Posologie

#### Dose de charge

La dose initiale recommandée de Cimzia chez l'adulte est de 400 mg (2 injections sous-cutanées de 200 mg chacune) aux semaines 0, 2 et 4. Pour la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique, lorsque cela est approprié, l'administration de MTX devra être poursuivie pendant le traitement par Cimzia.

#### Dose d'entretien

##### *Polyarthrite rhumatoïde*

Après la dose initiale, la dose d'entretien recommandée de Cimzia chez l'adulte ayant une polyarthrite rhumatoïde est de 200 mg toutes les 2 semaines. Après confirmation de la réponse clinique, une dose d'entretien alternative de 400 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée.

Lorsque cela est approprié, l'administration de MTX devra être poursuivie pendant le traitement par Cimzia.

##### *Spondyloarthrite axiale*

Après la dose initiale, la dose d'entretien recommandée de Cimzia chez l'adulte ayant une spondyloarthrite axiale est de 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines.

##### *Rhumatisme psoriasique*

Après la dose initiale, la dose d'entretien recommandée de Cimzia chez l'adulte ayant un rhumatisme psoriasique est de 200 mg toutes les 2 semaines. Après confirmation de la réponse clinique, une dose d'entretien alternative de 400 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée.

Lorsque cela est approprié, l'administration de MTX devra être poursuivie pendant le traitement par Cimzia.

Pour les indications mentionnées ci-dessus, les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue au cours des 12 premières semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée avec attention chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été observé à l'issue des 12 premières semaines de traitement.

#### Oubli d'une dose

Il faut recommander aux patients qui ont oublié une dose, d'injecter celle-ci dès qu'ils s'en aperçoivent puis, de s'injecter les doses suivantes aux dates initialement prévues.

#### Populations particulières

##### *Population pédiatrique (< 18 ans)*

La sécurité et l'efficacité de Cimzia chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

##### *Patient âgé (≥ 65 ans)*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucun effet de l'âge (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisant rénal et insuffisant hépatique*

Cimzia n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite (voir rubrique 5.2).

### Mode d'administration

Le contenu total (1 ml) de la seringue préremplie doit être injecté, par voie sous-cutanée uniquement. Les sites d'injection adaptés sont la cuisse ou l'abdomen.

Après une formation adaptée à la technique d'injection et avec un suivi médical adéquat, les patients peuvent s'auto-injecter Cimzia avec la seringue préremplie, si leur médecin le juge approprié. La seringue préremplie à aiguille rétractable est réservée à l'usage hospitalier.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis ou infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA, classes III/IV) (voir rubrique 4.4).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Infections

Les patients doivent être surveillés étroitement afin de détecter les signes et symptômes d'infections, dont la tuberculose, avant, pendant et après le traitement par certolizumab pegol. L'élimination du certolizumab pegol pouvant durer jusqu'à 5 mois, la surveillance devra être poursuivie pendant toute cette période (voir rubrique 4.3).

Le traitement par Cimzia ne doit pas être initié chez les patients ayant des infections évolutives, cliniquement importantes, y compris des infections chroniques ou localisées, tant que celles-ci ne sont pas contrôlées (voir rubrique 4.3).

Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par Cimzia doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave, l'administration de Cimzia doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. Le médecin devra faire preuve de prudence avant d'utiliser Cimzia chez des patients ayant des antécédents d'infections récidivantes ou opportunistes ou des conditions sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections, y compris un traitement concomitant par des médicaments immunosuppresseurs.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde peuvent ne pas présenter de symptômes caractéristiques d'une infection, dont la fièvre, en raison de leur maladie et des traitements médicamenteux concomitants. La détection précoce de toute infection, en particulier les tableaux cliniques atypiques d'infection grave, est donc essentielle pour minimiser les retards de diagnostic et d'initiation d'un traitement.

Des infections graves, incluant sepsis et tuberculose (miliaire, disséminée et extra-pulmonaire), et des infections opportunistes (par ex. : histoplasmosse, nocardiose, candidose) ont été rapportées chez des patients traités par Cimzia. Certains de ces événements ont eu une issue fatale.

### Tuberculose

Avant l'initiation du traitement par Cimzia, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche de tuberculose active ou inactive (latente). Ce bilan doit comprendre un interrogatoire médical complet avec recherche d'antécédents personnels de tuberculose, de contacts antérieurs éventuels avec des personnes atteintes de tuberculose active et d'exposition à des traitements immunosuppresseurs antérieurs et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés, tels qu'une intradermo-réaction à la tuberculine et une radiographie pulmonaire, devront être réalisés chez tous les patients (en tenant

compte des recommandations nationales). Il est recommandé de reporter la date de réalisation de ces tests sur la Carte de Surveillance du Patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test intradermique à la tuberculine peut donner des faux-négatifs, en particulier chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

En cas de diagnostic d'une tuberculose active avant ou pendant le traitement, Cimzia ne doit pas être initié ou doit être interrompu (voir rubrique 4.3).

En cas de suspicion d'une tuberculose inactive (« latente »), un médecin ayant une expertise dans le traitement de la tuberculose doit être consulté. Dans toutes les situations décrites ci-dessous, le rapport bénéfice/risque du traitement par Cimzia devra être très soigneusement évalué.

En cas de diagnostic d'une tuberculose latente, un traitement antituberculeux adapté doit être mis en œuvre avant de commencer le traitement par Cimzia, en tenant compte des recommandations nationales.

Un traitement antituberculeux doit également être envisagé avant l'initiation de Cimzia chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active, pour lesquels l'administration d'un traitement antituberculeux approprié n'a pu être confirmée, ainsi que chez les patients à risque significatif de tuberculose malgré un test négatif pour une tuberculose latente. En cas de suspicion d'une tuberculose latente, des tests biologiques de dépistage de la tuberculose devront être envisagés avant de commencer le traitement par Cimzia, que le patient ait ou non été vacciné par le BCG.

Malgré la prise d'un traitement prophylactique ou concomitant pour la tuberculose, des cas de réactivation de la tuberculose ont été observés chez des patients traités par anti-TNF, y compris Cimzia. Certains patients qui avaient été traités avec succès pour une tuberculose active ont développé à nouveau la maladie pendant le traitement par Cimzia.

Les patients devront être informés qu'il leur faudra consulter leur médecin en cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une tuberculose (par ex. : toux persistante, cachexie/amaigrissement, fébricule, apathie), pendant ou après le traitement par Cimzia.

#### Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

Une réactivation de l'hépatite B est survenue chez des patients porteurs chroniques de ce virus (c'est-à-dire, positifs pour l'antigène de surface) qui ont reçu un antagoniste du TNF, y compris le certolizumab pegol. Certains cas ont eu une issue fatale.

Une infection par VHB doit être recherchée avant d'initier un traitement par Cimzia. Pour les patients dont le test d'infection par le VHB est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B.

Chez les porteurs du VHB nécessitant un traitement par Cimzia, une surveillance étroite des signes et des symptômes d'infection active par le VHB doit être mise en place et maintenue tout au long du traitement et pendant plusieurs mois après son arrêt. Aucune donnée pertinente n'est disponible sur le traitement des patients porteurs du VHB par un antiviral en association avec un anti-TNF afin de prévenir une réactivation du VHB. En cas de réactivation du VHB, Cimzia doit être interrompu et un traitement antiviral efficace associé à un traitement complémentaire adapté doit être initié.

#### Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Le rôle potentiel des anti-TNF dans le développement de cancers n'est pas connu. Des précautions doivent être prises quand un traitement par anti-TNF est envisagé chez des patients ayant des antécédents de cancer ou lorsqu'on choisit de poursuivre le traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

En l'état actuel des connaissances, un risque possible de développer des lymphomes, leucémies ou autres tumeurs malignes chez les patients traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Lors des études cliniques avec Cimzia et d'autres anti-TNF, plus de cas de lymphomes et autres cancers ont été rapportés chez les patients traités par un anti-TNF que chez les patients du groupe contrôle recevant un placebo (voir rubrique 4.8). Depuis la commercialisation, des cas de leucémies ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes du TNF. Il existe un risque accru de lymphome et de leucémie chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde ancienne, très active et inflammatoire, rendant difficile l'estimation du risque.

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de tumeurs malignes ou poursuivant Cimzia après le développement d'un cancer.

#### *Cancers cutanés*

Des mélanomes et des carcinomes à cellules de Merkel ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF, y compris le certolizumab pegol (voir rubrique 4.8). Un examen cutané régulier est recommandé, en particulier pour les patients ayant des facteurs de risque de cancer cutané.

#### *Population pédiatrique*

Depuis la commercialisation, des cas de tumeurs malignes, certains d'issue fatale, ont été rapportés chez des enfants, des adolescents et des adultes jeunes (jusqu'à l'âge de 22 ans) traités par des anti-TNF (âge d'initiation du traitement  $\leq 18$  ans). La moitié environ de ces cas était des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes et incluaient des cancers rares, habituellement associés à une immunosuppression. Le risque de développement de tumeurs malignes chez les enfants et adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Depuis la commercialisation, de rares cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Cette forme rare de lymphome à lymphocytes T a une évolution très agressive et une issue généralement fatale. La majorité des cas rapportés avec les anti-TNF sont survenus chez des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique. Presque tous ces patients avaient reçu un traitement immunosuppresseur par azathioprine et/ou 6-mercaptopurine de façon concomitante à un anti-TNF au moment du diagnostic ou avant celui-ci. Le risque de développement d'un lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par Cimzia ne peut être exclu.

#### Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation d'un autre anti-TNF, l'infliximab, chez des patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), modérée à sévère, plus de cancers, majoritairement du poumon et de la tête et du cou, ont été rapportés chez les patients traités par infliximab que chez ceux du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important. En conséquence, des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un anti-TNF chez les patients souffrant de BPCO ainsi que chez les patients présentant un risque accru de cancer du fait d'un tabagisme important.

#### Insuffisance cardiaque congestive

Cimzia est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (voir rubrique 4.3). Lors d'une étude clinique réalisée avec un autre anti-TNF, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité par insuffisance cardiaque congestive ont été observées. Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont aussi été rapportés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Cimzia. Cimzia doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA, classes I/II). Le traitement par Cimzia doit être arrêté chez les patients présentant de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque congestive.

#### Réactions hématologiques

De rares cas de pancytopenie, y compris d'anémie aplasique, ont été rapportés avec les anti-TNF. Des effets indésirables hématologiques comprenant des cytopénies médicalement significatives (par ex. : leucopénie, pancytopenie, thrombocytopénie) ont été rapportés avec Cimzia (voir rubrique 4.8). Il doit être conseillé à tous les patients traités par Cimzia de demander immédiatement un avis médical s'ils ont des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins ou une infection (par ex. : fièvre

persistante, ecchymoses, saignements, pâleur). L'arrêt du traitement par Cimzia devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies hématologiques significatives seront confirmées.

#### Evènements neurologiques

L'utilisation des anti-TNF a été associée, dans de rares cas, à l'apparition ou l'exacerbation des symptômes cliniques et/ou des signes radiologiques de maladies démyélinisantes, y compris de sclérose en plaques. Chez les patients ayant une maladie démyélinisante, préexistante ou de survenue récente, les bénéfices et risques d'un traitement par anti-TNF doivent être soigneusement évalués avant l'initiation d'un traitement par Cimzia. De rares cas de troubles neurologiques, y compris des troubles convulsifs, des névrites et des neuropathies périphériques, ont été rapportés chez des patients traités par Cimzia.

#### Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves ont été rarement rapportées après administration de Cimzia. Certaines de ces réactions sont survenues après la première administration de Cimzia. En cas de survenue d'une réaction grave, l'administration de Cimzia doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

Peu de données sont disponibles sur l'utilisation de Cimzia chez des patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité grave à d'autres anti-TNF ; la prudence est nécessaire chez ces patients.

#### Immunosuppression

Le facteur de nécrose tumorale (TNF) étant un médiateur de l'inflammation et un modulateur des réponses immunitaires cellulaires, il est possible que les anti-TNF, y compris Cimzia, provoquent une immunosuppression affectant les défenses du patient contre les infections et les cancers.

#### Processus auto-immuns

Le traitement par Cimzia peut entraîner la formation d'anticorps antinucléaires (AAN) et, peu fréquemment, le développement d'un syndrome lupique (voir rubrique 4.8). L'impact d'un traitement à long terme par Cimzia sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu. Si un patient développe des symptômes évocateurs d'un syndrome lupique à la suite d'un traitement par Cimzia, le traitement doit être interrompu. Cimzia n'a pas été spécifiquement étudié dans une population atteinte de lupus (voir rubrique 4.8).

#### Vaccinations

Les patients traités par Cimzia peuvent être vaccinés excepté avec des vaccins vivants. Il n'y a pas de données disponibles sur la réponse aux vaccins vivants ou sur la transmission secondaire d'infections par des vaccins vivants chez les patients recevant Cimzia. L'administration de vaccins vivants n'est pas recommandée pendant le traitement par Cimzia.

Au cours d'un essai clinique contrôlé *versus* placebo chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, une réponse immunitaire similaire a été observée dans les groupes Cimzia et placebo lors de l'administration simultanée du vaccin pneumococcique polysidique et du vaccin grippal et de Cimzia. Les patients traités par Cimzia et méthotrexate ont eu une réponse immunitaire humorale plus faible que les patients recevant Cimzia seul. La signification clinique de cette observation n'est pas connue.

#### Utilisation concomitante avec d'autres substances biologiques

Des infections graves et des neutropénies ont été rapportées au cours des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra (antagoniste de l'interleukine 1) ou d'abatacept (modulateur du CD28) et d'un autre anti-TNF, l'étanercept, sans bénéfice clinique supérieur comparé à l'anti-TNF utilisé seul. En raison de la nature des effets indésirables observés lors du traitement par l'association d'un autre anti-TNF avec, soit l'abatacept, soit l'anakinra, des effets néfastes similaires peuvent aussi résulter de l'association d'anakinra ou d'abatacept et d'autres anti-TNF. Par conséquent, l'utilisation du certolizumab pegol en association avec l'anakinra ou l'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

### Chirurgie

L'expérience concernant la tolérance au cours d'interventions chirurgicales chez les patients traités par Cimzia est limitée. La demi-vie de 14 jours du certolizumab pegol doit être prise en considération si une intervention chirurgicale est programmée. Un patient traité par Cimzia, nécessitant une intervention chirurgicale, doit être étroitement surveillé afin de détecter toute infection et des actions appropriées mises en œuvre.

### Détermination du temps de céphaline activé (TCA)

Une interférence avec certains tests de la coagulation a été détectée chez des patients traités par Cimzia. Cimzia peut entraîner des valeurs du TCA faussement élevées chez des patients sans anomalie de la coagulation. Cet effet a été observé avec les tests PTT-Lupus Anticoagulant (LA) et Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate de Diagnostica Stago ainsi que les tests APTT-SP silice liquide HemosIL et silice lyophilisée HemosIL d'Instrumentation Laboratories. D'autres tests de détermination du TCA pourraient également être affectés. Aucune donnée ne prouve que le traitement par Cimzia ait un effet sur la coagulation *in vivo*. Au cours du traitement par Cimzia, l'interprétation de résultats anormaux des tests de la coagulation devra être prudente. Aucune interférence avec la détermination du temps de thrombine (TT) et du taux de prothrombine (TP) n'a été observée.

### Patients âgés

Lors des études cliniques, il a été observé une incidence apparemment plus élevée d'infections chez les patients âgés de 65 ans et plus par rapport aux plus jeunes ; cependant, l'expérience est limitée. Le traitement des patients âgés devra être envisagé avec prudence et une attention particulière portée au risque d'infections.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le traitement concomitant avec le méthotrexate, les corticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antalgiques n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique du certolizumab pegol lors d'une analyse pharmacocinétique de population.

L'association du certolizumab pegol et d'anakinra ou d'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

La co-administration de Cimzia et de méthotrexate n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du méthotrexate. Lors de la comparaison entre études, la pharmacocinétique du certolizumab pegol apparaît similaire à celle précédemment observée chez le volontaire sain.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge d'avoir des enfants

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace et la poursuivre pendant au moins 5 mois après la dernière administration de Cimzia.

### Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de Cimzia chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal, utilisant un anti-TNF $\alpha$  de rat chez le rongeur, n'ont révélé aucun signe évocateur d'une altération de la fertilité ou d'une fœtotoxicité. Cependant, ces données sont insuffisantes au regard d'une toxicité sur la reproduction humaine (voir rubrique 5.3). En raison de son effet inhibiteur sur le TNF $\alpha$ , Cimzia, administré pendant la grossesse, pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. En conséquence, Cimzia n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Les études précliniques suggèrent que le taux de transfert placentaire d'un homologue Fab-fragment du certolizumab pegol (sans fragment Fc) est faible ou négligeable (voir rubrique 5.3). Des données cliniques limitées montrent un faible taux de certolizumab pegol dans le plasma d'un enfant né d'une

femme traitée. Par conséquent, ces enfants pourraient présenter un risque accru d'infections. L'administration de vaccins vivants aux enfants exposés *in utero* au certolizumab pegol n'est pas recommandée pendant au minimum 5 mois après la dernière dose administrée à la mère pendant sa grossesse (voir rubrique 4.4).

#### Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du certolizumab pegol dans le lait maternel humain ou animal. Les immunoglobulines humaines étant excrétées dans le lait maternel, le risque pour l'enfant ne peut être exclu. La décision doit être prise, soit de poursuivre/d'arrêter l'allaitement, soit de poursuivre/d'arrêter le traitement par Cimzia, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Cimzia pour la mère.

#### Fertilité

Des effets sur la motilité des spermatozoïdes et une tendance à une diminution du nombre de spermatozoïdes ont été observés chez des rongeurs mâles, sans effet apparent sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

Lors d'une étude clinique évaluant les effets du certolizumab pegol sur la qualité du sperme, 20 hommes adultes volontaires sains ont été randomisés pour recevoir une dose unique de 400 mg de certolizumab pegol par voie sous-cutanée ou un placebo. Pendant la période de suivi de 14 semaines, aucun effet du traitement par certolizumab pegol n'a été observé sur la qualité du sperme par rapport au placebo.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Cimzia peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses (incluant vertiges, troubles de la vision et fatigue) peuvent survenir après administration de Cimzia (voir rubrique 4.8).

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

##### Polyarthrite rhumatoïde

Cimzia a été étudié chez 4 049 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, dans des études contrôlées et en ouvert d'une durée maximale de 92 mois. Les données du Tableau 1 sont principalement issues des études contrôlées *versus* placebo portant sur 2 965 patients ayant reçu Cimzia et 1 137 patients ayant reçu un placebo pendant la phase contrôlée.

Dans les études contrôlées *versus* placebo, les patients traités par Cimzia ont eu une durée d'exposition environ 4 fois supérieure à celle des patients du groupe placebo. Cette différence d'exposition est principalement due aux sorties prématurées d'étude, plus fréquentes chez les patients ayant reçu le placebo. Par ailleurs, les études RA-I et RA-II prévoyaient une sortie obligatoire à la semaine 16 pour les non-répondeurs ; la majorité de ces derniers avait reçu du placebo.

Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables au cours des études contrôlées a été de 4,4 % chez les patients traités par Cimzia et de 2,7 % chez les patients recevant le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été observés dans les classes de systèmes d'organes "Infections et infestations", chez 14,4 % des patients traités par Cimzia et 8,0 % des patients recevant le placebo, "Troubles généraux et anomalies au site d'administration", chez 8,8 % des patients traités par Cimzia et 7,4 % des patients recevant le placebo et "Affections de la peau et du tissu sous-cutané" chez 7,0 % des patients traités par Cimzia et 2,4 % des patients recevant le placebo.

### Spondyloarthrite axiale

Cimzia a été étudié chez 325 patients ayant une spondyloarthrite axiale active dans une étude clinique contrôlée versus placebo (AS001) d'une durée maximale de 30 mois. Le profil de sécurité chez les patients ayant une spondyloarthrite axiale traités par Cimzia a été cohérent avec le profil de sécurité observé dans la polyarthrite rhumatoïde et lors de l'utilisation antérieure de Cimzia.

### Rhumatisme psoriasique

Cimzia a été étudié chez 409 patients ayant un rhumatisme psoriasique dans une étude clinique contrôlée versus placebo (PsA001) d'une durée maximale de 30 mois. Le profil de sécurité chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique traités par Cimzia a été cohérent avec le profil de sécurité observé dans la polyarthrite rhumatoïde et lors de l'utilisation antérieure de Cimzia.

### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques et depuis la commercialisation dans la polyarthrite rhumatoïde et au moins possiblement liés à Cimzia sont listés dans le Tableau 1 ci-dessous, par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 Effets indésirables au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant zona, infections à papillomavirus, à influenza virus)
	Peu fréquent	sepsis (incluant défaillance multiviscérale, choc septique), tuberculose (y compris tuberculose miliaire, disséminée et extra-pulmonaire), infections fongiques (incluant infections opportunistes),
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	Peu fréquent	cancers du sang et du système lymphatique (incluant lymphome et leucémie), tumeurs solides, carcinomes cutanés hors mélanomes, lésions pré-cancéreuses (incluant leucoplasie orale, naevus mélanocytaire), tumeurs bénignes et kystes (incluant papillome cutané)
	Rare	tumeur gastro-intestinale, mélanome
	Indéterminée	carcinome à cellules de Merkel*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	troubles des éosinophiles, leucopénie (incluant neutropénie, lymphopénie)
	Peu fréquent	anémie, lymphadénopathie, thrombocytopénie, thrombocytose
	Rare	pancytopénie, splénomégalie, érythrocytose, anomalies morphologiques des globules blancs
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	vasculite, lupus érythémateux, hypersensibilité médicamenteuse (incluant choc anaphylactique), manifestations allergiques, auto-anticorps
	Rare	œdème angioneurotique, sarcoïdose, maladie sérique, panniculite (incluant érythème noueux)
Affections endocriniennes	Rare	affections de la thyroïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	déséquilibre électrolytique, dyslipidémie, troubles de l'appétit, modification du poids
	Rare	hémossidérose

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Affections psychiatriques	Peu fréquent	anxiété et troubles de l'humeur (y compris symptômes associés)
	Rare	tentative de suicide, délire, altération mentale
Affections du système nerveux	Fréquent	céphalées (incluant migraine), anomalies sensorielles
	Peu fréquent	neuropathie périphérique, sensations vertigineuses, tremblements
	Rare	convulsion, inflammation des nerfs crâniens, altération de la coordination ou de l'équilibre
	Indéterminée	sclérose en plaques*, syndrome de Guillain-Barré*
Affections oculaires	Peu fréquent	troubles visuels (incluant baisse de la vision), inflammation oculaire et palpébrale, troubles de la sécrétion lacrymale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	acouphènes, vertige
Affections cardiaques	Peu fréquent	cardiomyopathie (incluant insuffisance cardiaque), coronaropathie ischémique, arythmie (incluant fibrillation auriculaire), palpitations
	Rare	péricardite, bloc auriculo-ventriculaire
Affections vasculaires	Fréquent	hypertension
	Peu fréquent	hémorragie ou saignement (toute localisation), hypercoagulabilité (incluant thrombophlébite, embolie pulmonaire), syncope, œdème (incluant œdème périphérique, facial), ecchymoses (incluant hématome, pétéchies)
	Rare	accident vasculaire cérébral, artériosclérose, phénomène de Raynaud, livedo réticulaire, télangiectasie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	asthme et symptômes apparentés, épanchement et symptômes pleuraux, congestion et inflammation des voies respiratoires, toux
	Rare	pneumopathie interstitielle, pneumonie
Affections gastro-intestinales	Fréquent	nausées
	Peu fréquent	ascite, ulcération et perforation gastro-intestinale, inflammation du tractus digestif (toute localisation), stomatite, dyspepsie, distension abdominale, sécheresse oropharyngée
	Rare	odynophagie, hypermotilité
Affections hépatobiliaires	Fréquent	hépatite (incluant élévation des enzymes hépatiques)
	Peu fréquent	hépatopathie (incluant cirrhose), cholestase, hyperbilirubinémie
	Rare	cholélithiase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	éruption
	Peu fréquent	alopécie, nouvelle poussée ou aggravation de psoriasis (incluant psoriasis palmoplantaire pustuleux) et manifestations apparentées, dermatite et eczéma, affection des glandes sudoripares, ulcère cutané, photosensibilité, acné, décoloration de la peau, sécheresse de la peau, des ongles et affections du lit unguéal
	Rare	exfoliation et desquamation cutanées, affections bulleuses, anomalie de la texture des cheveux
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	troubles musculaires, élévation de la créatine phosphokinase sérique

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	insuffisance rénale, hématurie, symptômes vésicaux et urétraux
	Rare	néphropathie (incluant néphrite)
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	troubles du cycle menstruel et saignements utérins (incluant aménorrhée), symptômes mammaires
	Rare	troubles de la fonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	pyrexie, douleur (toute localisation), asthénie, prurit (toute localisation), réactions au site d'injection
	Peu fréquent	frissons, syndrome pseudo-grippal, altération de la perception de la température, sueurs nocturnes, bouffées vasomotrices
	Rare	fistule (toute localisation)
Investigations	Peu fréquent	élévation des phosphatases alcalines sériques, allongement du temps de coagulation
	Rare	hyperuricémie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	lésions cutanées, retard à la cicatrisation

\* Ces événements indésirables sont liés à la classe des anti-TNF ; cependant, leur fréquence avec le certolizumab pegol est inconnue.

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été observés peu fréquemment avec Cimzia dans d'autres indications : sténose et obstruction gastro-intestinales, altération de l'état général, avortement spontané et azoospermie.

#### Description des effets indésirables sélectionnés

##### Infections

Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo dans la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence des cas d'infections a été de 1,03 par patient-année pour tous les patients traités par Cimzia et de 0,92 par patient-année pour les patients recevant le placebo. Les infections étaient essentiellement des infections des voies respiratoires hautes, des infections urinaires, des infections des voies respiratoires basses et des infections à herpès virus, (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo, il y a eu plus de nouveaux cas d'infections graves dans les groupes de traitement par Cimzia (0,07 par patient-année ; toutes doses confondues) que dans les groupes placebo (0,02 par patient-année). Les infections graves les plus fréquentes incluaient des pneumonies et des tuberculoses. Les infections graves incluaient également des infections opportunistes invasives (par ex. : pneumocystose, œsophagite fongique, nocardiose et zona disséminé). Il n'y a pas de preuve d'une augmentation du risque d'infections en cas d'exposition prolongée dans le temps (voir rubrique 4.4).

##### Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

En dehors des carcinomes cutanés non mélanomes, 121 cancers, dont 5 cas de lymphomes, ont été observés lors des études cliniques de Cimzia dans la PR au cours desquelles 4 049 patients au total ont été traités, représentant 9 277 patients-année. Le taux d'incidence des lymphomes a été de 0,05 pour 100 patients-année et le taux d'incidence des mélanomes de 0,08 pour 100 patients-année lors des études cliniques de Cimzia dans la polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4). Un cas de lymphome a également été observé lors de l'étude clinique de phase III dans le rhumatisme psoriasique.

##### Processus auto-immuns

Au cours des études pivots, parmi les sujets qui étaient AAN négatifs à l'inclusion, 16,7 % de ceux traités par Cimzia et 12,0 % des patients sous placebo sont devenus AAN positifs. Parmi les sujets anticorps anti-ADNdb négatifs à l'inclusion, 2,2 % de ceux traités par Cimzia et 1,0 % des patients

sous placebo, sont devenus anticorps anti-ADNdb positifs. Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo et des études d'extension en ouvert dans la polyarthrite rhumatoïde, des cas de syndrome lupique ont été rapportés peu fréquemment. De rares cas de maladies à médiation immunitaire ont été rapportés; leur imputabilité au traitement par Cimzia n'est pas connue. L'impact du traitement à long terme par Cimzia sur le développement de maladies auto-immunes n'est pas connu.

#### Réactions au site d'injection

Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo dans la polyarthrite rhumatoïde, 5,8 % des patients traités par Cimzia ont présenté des réactions au site d'injections telles qu'érythème, prurit, hématome, douleur, gonflement ou ecchymoses contre 4,8 % des patients recevant le placebo. Des douleurs au site d'injection ont été observées chez 1,5 % des patients traités par Cimzia, aucun cas n'ayant nécessité l'arrêt du médicament.

#### Élévation de la créatine phosphokinase

La fréquence des élévations de la créatine phosphokinase (CPK) était généralement plus importante chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale (axSpA) que chez ceux présentant une polyarthrite rhumatoïde (PR). La fréquence était augmentée à la fois chez les patients recevant du placebo (2,8 % *vs* 0,4 % dans les populations axSpA et PR, respectivement) et ceux traités par Cimzia (4,7 % *vs* 0,8 % dans les populations axSpA et PR, respectivement). Dans l'étude axSpA, les élévations de CPK ont été de nature transitoire, essentiellement faibles à modérées, sans signification clinique connue et n'ont pas entraîné de sortie d'étude.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Aucune toxicité dose dépendante n'a été observée au cours des études cliniques. Des doses répétées allant jusqu'à 800 mg par voie sous-cutanée et jusqu'à 20 mg/kg par voie intraveineuse ont été administrées. En cas de surdosage, il est recommandé d'instaurer une surveillance étroite des patients à la recherche de réactions ou effets indésirables et de débiter immédiatement un traitement symptomatique approprié.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ), code ATC : L04AB05

#### Mécanisme d'action

Cimzia a une affinité élevée pour le TNF $\alpha$  humain auquel il se lie avec une constante de dissociation (Kd) de 90 pmol. Le TNF $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire clé qui joue un rôle central dans les processus inflammatoires. Cimzia neutralise de manière sélective le TNF $\alpha$  (CI90 de 4 ng/ml pour l'inhibition du TNF $\alpha$  humain dans le test de cytotoxicité *in vitro* sur cellules de fibrosarcome murin L929) mais ne neutralise pas la lymphotoxine  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

Il a été montré que Cimzia neutralise le TNF $\alpha$  humain membranaire et soluble de manière dose-dépendante. L'incubation de monocytes humains avec Cimzia a entraîné une inhibition dose-dépendante de la production de TNF $\alpha$  induit par les lipopolysaccharides (LPS) et d'IL1 $\beta$ .

Cimzia ne contient pas la région du fragment cristallisable (Fc), normalement présente dans un anticorps complet. C'est pourquoi, *in vitro*, il ne fixe pas le complément et ne provoque pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. Il n'induit, *in vitro*, ni apoptose des monocytes ou des lymphocytes du sang périphérique humain, ni dégranulation des neutrophiles.

## Efficacité clinique

### Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité et la sécurité de Cimzia ont été évaluées lors de 2 études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, chez des patients âgés  $\geq 18$  ans ayant une polyarthrite rhumatoïde active diagnostiquée selon les critères de l'*American College of Rheumatology* (ACR), RA-I (RAPID 1) et RA-II (RAPID 2). Les patients avaient  $\geq 9$  articulations gonflées et douloureuses et ils avaient une PR active depuis au moins 6 mois avant le début de l'étude. Au cours des deux études, Cimzia a été administré par voie sous-cutanée, en association avec le MTX par voie orale, préalablement administré pendant au moins 6 mois et à des doses stables d'au moins 10 mg par semaine pendant 2 mois. Il n'y a aucune expérience de l'administration de Cimzia en association avec des DMARDs autres que le MTX.

L'efficacité et la sécurité de Cimzia ont été évaluées chez des patients adultes, naïfs de DMARDs, ayant une PR active lors d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (C-EARLY). Dans cette étude, les patients étaient âgés  $\geq 18$  ans, avaient  $\geq 4$  articulations gonflées et  $\geq 4$  articulations douloureuses et un diagnostic de PR active, modérée à sévère et évolutive depuis moins d'1 an (tel que défini par les critères de classification de l'ACR / *European League Against Rheumatism* [EULAR] de 2010). A l'inclusion, la durée de la maladie depuis le diagnostic était en moyenne de 2,9 mois et les patients étaient naïfs de traitement par DMARDs (y compris MTX). Pour les deux bras Cimzia et placebo, le MTX a été initié à la semaine 0 (10 mg/semaine), augmenté jusqu'à la dose maximale tolérée jusqu'à la semaine 8 (dose autorisée : min 15 mg/semaine, max 25 mg/semaine), et maintenu tout au long de l'étude (la dose moyenne de MTX après la semaine 8 pour les bras placebo et Cimzia étaient de 22,3 mg/semaine et 21,1 mg/semaine, respectivement).

**Tableau 2 Description des essais cliniques**

Numéro de l'étude	Nombre de patients	Posologie	Objectifs de l'étude
RA-I (52 semaines)	982	400 mg (Semaines 0, 2, 4) avec MTX 200 mg ou 400 mg toutes les 2 semaines avec MTX	Evaluation du traitement des signes et symptômes et de l'inhibition des dommages structuraux. Co-critères principaux d'évaluation : ACR 20 à la semaine 24 et modification du mTSS à la semaine 52 par rapport au score initial
RA-II (24 semaines)	619	400 mg (Semaines 0, 2, 4) avec MTX 200 mg ou 400 mg toutes les 2 semaines avec MTX	Evaluation du traitement des signes et symptômes et de l'inhibition des dommages structuraux. Critère principal d'évaluation : ACR 20 à la semaine 24.
C-EARLY (jusqu'à la semaine 52)	879	400 mg (Semaines 0, 2, 4) avec MTX 200 mg toutes les 2 semaines avec MTX	Evaluation du traitement des signes et symptômes et de l'inhibition des dommages structuraux chez les patients naïfs de DMARDs. Critère principal d'évaluation : pourcentage de patients en rémission persistante* à la semaine 52

mTSS : score total de Sharp modifié

\*La rémission persistante à la semaine 52 est définie par un DAS28(VS) < 2,6 aux semaines 40 et 52.

### Signes et symptômes

Les résultats des études cliniques RA-I et RA-II sont présentés dans le Tableau 3. Des réponses ACR 20 et ACR 50 supérieures de façon statistiquement significative par rapport au placebo ont été obtenues, respectivement, à partir de la semaine 1 et de la semaine 2, dans les deux études cliniques. Les réponses se sont maintenues jusqu'à la semaine 52 (RA-I) et 24 (RA-II). Sur les 783 patients initialement randomisés dans RA-I, 508 ont terminé les 52 semaines de la phase de traitement contrôlée *versus* placebo et sont entrés dans l'étude d'extension en ouvert. Parmi ceux-ci, 427 ont terminé les 2 années de l'étude d'extension en ouvert et ont donc eu une exposition à Cimzia de 148 semaines au total. La réponse ACR 20 à cette échéance était de 91 %. La réduction du DAS28 (VS) par rapport à la valeur initiale a également été significativement plus importante ( $p < 0,001$ ) à la semaine 52 (RA-I) et à la semaine 24 (RA-II) par rapport au placebo, et s'est maintenue jusqu'à 2 ans dans l'étude d'extension en ouvert de l'étude RA-I.

**Tableau 3 Réponse ACR dans les études cliniques RA-I et RA-II**

Réponse	Etude RA-I Association avec le méthotrexate (24 et 52 semaines)		Etude RA-II Association avec le méthotrexate (24 semaines)	
	Placebo + MTX  N = 199	Cimzia 200 mg + MTX toutes les 2 semaines  N = 393	Placebo + MTX  N = 127	Cimzia 200 mg + MTX toutes les 2 semaines  N = 246
<b>ACR 20</b>				
Semaine 24	14 %	59 %**	9 %	57 %**
Semaine 52	13 %	53 %**	N/A	N/A
<b>ACR 50</b>				
Semaine 24	8 %	37 %**	3 %	33 %**
Semaine 52	8 %	38 %**	N/A	N/A
<b>ACR 70</b>				
Semaine 24	3 %	21 %**	1 %	16 %*
Semaine 52	4 %	21 %**	N/A	N/A
Réponse clinique majeure <sup>a</sup>	1 %	13 %**		

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

<sup>a</sup> La réponse clinique majeure est définie comme l'obtention d'une réponse ACR 70 lors de chaque évaluation sur une période continue de 6 mois.

Les valeurs de p (test de Wald) sont citées pour la comparaison des traitements en utilisant une régression logistique avec le traitement et la région comme facteurs.

Pourcentage de réponse basé sur le nombre de sujets pour lesquels des données sont disponibles (n) concernant ce critère d'évaluation et cette échéance et qui peut différer de N.

Les critères principaux et secondaires majeurs de l'étude C-EARLY ont été atteints. Les principaux résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 4.

**Tableau 4 Etude C-EARLY : pourcentage de patients en rémission persistante et en faible activité de la maladie persistante à la semaine 52**

Réponse	Placebo+MTX N = 213	Cimzia 200 mg+MTX N = 655
<b>Rémission persistante*</b> (DAS28[VS] < 2,6 aux semaines 40 et 52)	15,0 %	28,9 %**
<b>Faible activité de la maladie persistante</b> (DAS28[VS] ≤ 3,2 aux semaines 40 et 52)	28,6 %	43,8 %**

\*Critère principal de l'étude C-EARLY (jusqu'à la semaine 52)

Population totale d'analyse, imputation des non-répondeurs.

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

La valeur de p est estimée par un modèle de régression logistique avec le traitement, la région et la durée depuis le diagnostic de PR ( $\leq 4$  mois *vs*  $> 4$  mois) comme variables.

Une diminution plus importante du DAS28(VS) par rapport à l'inclusion a été observée chez les patients du groupe Cimzia+MTX par rapport au groupe placebo+MTX, dès la semaine 2 et jusqu'à la semaine 52 ( $p < 0,001$  à chaque visite). Les taux de rémission (DAS28[VS]  $< 2,6$ ), la faible activité de la maladie (DAS28[VS]  $\leq 3,2$ ), les réponses ACR50 et ACR70 à chaque visite ont démontré que le traitement par Cimzia+MTX a permis d'obtenir des réponses plus rapides et plus importantes que le traitement par placebo+MTX. Ces résultats ont été maintenus pendant les 52 semaines de traitement chez des patients naïfs de DMARDs.

#### Réponse radiographique

Dans l'étude RA-I, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en termes de modification du mTSS et de ses composantes, le score d'érosion et le score de pincement articulaire, à la semaine 52 par rapport aux scores initiaux. La progression des signes radiographiques a été significativement moindre chez les patients traités par Cimzia par rapport à ceux recevant le placebo, aux semaines 24 et 52 (voir tableau 5). Dans le groupe placebo, 52 % des patients n'ont pas présenté de progression radiographique (mTSS  $\leq 0,0$ ) à la semaine 52 *versus* 69 % dans le groupe Cimzia 200 mg.

**Tableau 5 Modifications sur 12 mois dans l'étude RA-I**

	<b>Placebo + MTX N = 199 Moyenne (DS)</b>	<b>Cimzia 200 mg + MTX N = 393 Moyenne (DS)</b>	<b>Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Différence moyenne</b>
mTSS			
Semaine 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Score d'érosion			
Semaine 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
Score de pincement articulaire			
Semaine 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

Les valeurs de p ont été  $< 0,001$  à la fois pour le mTSS et pour le score d'érosion et  $\leq 0,01$  pour le score de pincement articulaire. Une analyse ANCOVA a été réalisée sur la variation du score par rapport à la valeur initiale pour chaque mesure, avec la région et le traitement comme facteurs et la valeur initiale du score comme covariable.

DS : déviation standard

Sur les 783 patients initialement randomisés dans RA-I, 508 ont terminé les 52 semaines de la phase de traitement contrôlée *versus* placebo et sont entrés dans la phase d'extension en ouvert. Le maintien de l'inhibition de la progression des dommages structuraux a été démontré dans un sous-groupe de 449 de ces patients qui ont été traités pendant au moins 2 ans par Cimzia (RA-I et étude d'extension en ouvert) et avaient des données évaluables à l'échéance des 2 ans.

Dans C-EARLY, l'inhibition de la progression radiographique a été plus importante dans le bras Cimzia+MTX par rapport au bras placebo+MTX à la semaine 52 (voir tableau 6). A la semaine 52, 49,7 % des patients du groupe placebo+MTX n'ont présenté aucune progression radiographique (variation du mTSS  $\leq 0,5$ ) *versus* 70,3 % dans le groupe Cimzia+MTX ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 6 Evolution radiographique à la semaine 52 dans l'étude C-EARLY**

	<b>Placebo +MTX</b> N = 163 Moyenne (DS)	<b>Cimzia 200 mg + MTX</b> N = 528 Moyenne (DS)	<b>Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX</b> Différence*
<b>mTSS</b> Semaine 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	0,978 (-1, 005 ; -0,500)
<b>Score d'érosion</b> Semaine 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	0,500 (-0,508 ; -0,366)
<b>Score de pincement articulaire</b> Semaine 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000; 0,000)

Population radiographique, extrapolation linéaire.

\*Estimateur ponctuel de Hodges-Lehmann et intervalle de confiance asymptotique (Moses) à 95 %

\*\*Cimzia+MTX vs placebo+MTX p < 0,001.

La valeur de p a été estimée par analyse ANCOVA avec le traitement, la région et la durée depuis le diagnostic de PR ( $\leq 4$  mois vs  $> 4$  mois) à l'inclusion comme variables et le niveau de la valeur initiale du score comme covariable.

#### *Capacité fonctionnelle et qualité de vie*

Dans les études RA-I et RA-II, les patients traités par Cimzia ont rapporté des améliorations significatives, par rapport au placebo, de leurs capacités fonctionnelles évaluées par le questionnaire d'évaluation de l'état de santé – indice d'incapacité (HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire – Disability Index) et de la fatigue évaluée par l'échelle d'évaluation de la fatigue (FAS - Fatigue Assessment Scale), à partir de la semaine 1 et jusqu'à la fin des études. Dans les deux études cliniques, les patients traités par Cimzia ont rapporté des améliorations significativement plus importantes du SF-36, scores résumés des composantes physique et mentale (Physical and Mental Component Summaries) et du score de toutes les dimensions. L'amélioration des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie liée à l'état de santé (HRQoL – health related quality of life) a été maintenue pendant 2 ans dans l'étude d'extension en ouvert de l'étude RA-I. Les patients traités par Cimzia ont rapporté des améliorations statistiquement significatives du Work Productivity Survey (questionnaire de productivité au travail) par rapport au placebo.

Dans l'étude C-EARLY, les patients traités par Cimzia+MTX ont rapporté une amélioration significative de la douleur, évaluée par le PAAP (Patient Assessment of Arthritis Pain), par rapport au placebo+MTX à la semaine 52, - 48,5 *versus* - 44,0 (moyenne des moindres carrés) (p < 0,05).

#### *Etude clinique DoseFlex*

L'efficacité et la sécurité de 2 schémas d'administration de Cimzia *versus* placebo (200 mg toutes les 2 semaines et 400 mg toutes les 4 semaines) ont été évaluées lors d'une étude clinique avec une période initiale en ouvert de 18 semaines suivie d'une période randomisée de 16 semaines, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo chez des adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active selon les critères de l'ACR et n'ayant pas répondu de manière adéquate au MTX.

Les patients ont reçu une dose de charge de Cimzia 400 mg aux semaines 0, 2 et 4, suivie de Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines au cours de la période initiale en ouvert. Les répondeurs (réponse ACR 20) à la semaine 16 ont été randomisés à la semaine 18 pour recevoir Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines ou un placebo, en association avec le MTX, pendant 16 semaines supplémentaires (durée totale de l'étude : 34 semaines). Ces 3 groupes étaient bien équilibrés en termes de réponse clinique après la période initiale (ACR 20 : 83-84 % à la semaine 18).

Le critère primaire d'évaluation de l'étude était le taux de répondeurs ACR 20 à la semaine 34. Les résultats à la semaine 34 sont présentés dans le Tableau 7. Les deux schémas d'administration de Cimzia ont montré une réponse clinique prolongée et statistiquement significative par rapport au placebo à la semaine 34. Le critère d'évaluation ACR 20 a été atteint à la fois avec Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et avec Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines.

**Tableau 7 Réponse ACR dans l'étude clinique DoseFlex à la semaine 34**

Schéma d'administration de la semaine 0 à la semaine 16	Cimzia 400 mg + MTX aux semaines 0, 2 et 4, suivis de Cimzia 200 mg + MTX toutes les 2 semaines		
Schéma d'administration de la semaine 18 à la semaine 34, période randomisée, en double aveugle	Placebo + MTX  N = 69	Cimzia 200 mg + MTX toutes les 2 semaines  N = 70	Cimzia 400 mg + MTX toutes les 4 semaines  N = 69
ACR 20 <i>p</i> *	45 % N/A	67 % 0,009	65 % 0,017
ACR 50 <i>p</i> *	30 % N/A	50 % 0,020	52 % 0,010
ACR 70 <i>p</i> *	16 % N/A	30 % 0,052	38 % 0,005

N/A : Non Applicable

\*Les valeurs de *p* (test de Wald) pour la comparaison des traitements entre Cimzia 200 mg *versus* placebo et Cimzia 400 mg *versus* placebo sont estimées en utilisant un modèle de régression logistique avec le traitement comme variable

### Spondyloarthrite axiale

L'efficacité et la sécurité de Cimzia ont été évaluées lors d'une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (AS001), chez 325 patients âgés  $\geq 18$  ans ayant une spondyloarthrite axiale active de l'adulte depuis au moins 3 mois, définie selon les critères ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*) pour les spondyloarthrites axiales. La population totale de patients ayant une spondyloarthrite axiale incluait des sous-populations avec et sans signes radiographiques (spondyloarthrite axiale non radiographique [nr-axSpA]) de spondyloarthrite ankylosante (SA). Les patients avaient une maladie active, définie par un score d'activité de la maladie [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)]  $\geq 4$ , un score de douleurs rachidiennes  $\geq 4$  sur une échelle numérique de 0 à 10 et un taux de CRP élevé ou des signes de sacro-iliite à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les patients devaient avoir eu une intolérance ou une réponse inadéquate à au moins un AINS. Au total, 16 % des patients avaient été précédemment exposés à un anti-TNF. Les patients ont été traités par une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4 (dans les deux bras de traitement) ou par un placebo, suivi(e) de 200 mg de Cimzia toutes les 2 semaines ou de 400 mg de Cimzia toutes les 4 semaines ou d'un placebo. 87,7 % des patients ont reçu des AINS concomitants. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse ASAS20 à la semaine 12.

### Principaux résultats d'efficacité

Dans l'étude clinique AS001, la réponse ASAS20 a été obtenue à la semaine 12 chez 58 % des patients traités par Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et chez 64 % des patients traités par Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines *versus* 38 % des patients recevant le placebo ( $p < 0,01$ ). Dans l'ensemble de la population, le pourcentage de répondeurs ASAS20 était cliniquement pertinent et significativement plus élevé à chaque visite, de la semaine 1 à la semaine 24 dans les groupes de traitement par Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines *versus* le groupe placebo ( $p \leq 0,001$  à chaque visite). Aux semaines 12 et 24, le pourcentage de patients répondeurs ASAS40 a été plus élevé dans les groupes traités par Cimzia que dans le groupe placebo.

Des résultats comparables ont été obtenus dans les sous-populations de patients ayant une spondyloarthrite ankylosante et de patients ayant une spondyloarthrite axiale non radiographique. Chez la femme, la réponse ASAS20 *versus* placebo n'était statistiquement significative qu'après la semaine 12.

L'amélioration de la réponse ASAS 5/6, de la rémission partielle et du score BASDAI-50 a été statistiquement significative aux semaines 12 et 24 et elle s'est maintenue jusqu'à la semaine 48 dans l'ensemble de la population ainsi que dans les sous-populations. Les principaux résultats d'efficacité de l'étude clinique AS001 sont présentés dans le Tableau 8.

**Tableau 8 Principaux résultats d'efficacité de l'étude clinique AS001 (pourcentage de patients)**

Paramètres	Spondylarthrite ankylosante		Spondyloarthrite axiale non radiographique		Spondyloarthrite axiale Population totale	
	Placebo N = 57	Cimzia tous schémas d'administration <sup>(a)</sup> N = 121	Placebo N = 50	Cimzia tous schémas d'administration <sup>(a)</sup> N = 97	Placebo N = 107	Cimzia tous schémas d'administration <sup>(a)</sup> N = 218
<b>ASAS20<sup>(b,c)</sup></b>						
Semaine 12	37 %	60 %*	40 %	61 %*	38 %	61 %**
Semaine 24	33 %	69 %**	24 %	68 %**	29 %	68 %**
<b>ASAS40<sup>(c,d)</sup></b>						
Semaine 12	19 %	45 %**	16 %	47 %**	18 %	46 %**
Semaine 24	16 %	53 %**	14 %	51 %**	15 %	52 %**
<b>ASAS 5/6<sup>(c,d)</sup></b>						
Semaine 12	9 %	42 %**	8 %	44 %**	8 %	43 %**
Semaine 24	5 %	40 %**	4 %	45 %**	5 %	42 %**
<b>Rémission partielle<sup>(c,d)</sup></b>						
Semaine 12	2 %	20 %**	6 %	29 %**	4 %	24 %**
Semaine 24	7 %	28 %**	10 %	33 %**	9 %	30 %**
<b>BASDAI 50<sup>(c,d)</sup></b>						
Semaine 12	11 %	41 %**	16 %	49 %**	13 %	45 %**
Semaine 24	16 %	49 %**	20 %	57 %**	18 %	52 %**

<sup>(a)</sup> Cimzia tous schémas d'administration = Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, précédé d'une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4, plus Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, précédé d'une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4

<sup>(b)</sup> Population randomisée

<sup>(c)</sup> Les *p* (test de Wald) sont calculés pour la comparaison des traitements en utilisant une régression logistique avec le traitement et la région comme variables

<sup>(d)</sup> Population totale d'analyse

ND = non disponible

\**p* ≤ 0,05, Cimzia *versus* placebo

\*\**p* < 0,001, Cimzia *versus* placebo

#### Mobilité rachidienne

La mobilité rachidienne a été évaluée à l'inclusion, à la semaine 12 et à la semaine 24 au moyen du BASMI. Des différences cliniquement importantes et statistiquement significatives ont été observées à chaque visite chez les patients traités par Cimzia *versus* les patients ayant reçu le placebo. Une tendance à une différence *versus* placebo plus importante dans la sous-population de patients atteints de nr-axSpA que dans celle de patients atteints de SA a été observée ; ceci pourrait être dû aux moindres dommages structuraux chroniques des patients atteints de nr-axSpA.

#### Capacité fonctionnelle et qualité de vie

Dans l'étude clinique AS001, les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative par rapport au placebo de leur capacité fonctionnelle évaluée par le BASFI et de la douleur évaluée par les scores de douleurs dorsales totales et nocturnes (échelle numérique). Les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative par rapport au placebo de la fatigue évaluée par l'item « fatigue » du BASDAI ainsi que de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par l'échelle de qualité de vie spécifique de la spondylarthrite ankylosante (ASQoL) et par les scores résumés des composantes physique et mentale et le score total du SF-36. Les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative de la productivité associée à l'axSpA, au travail et au domicile, mesurée par le questionnaire de productivité au travail (*Work Productivity Survey*) par rapport au placebo. Ces améliorations ont été maintenues jusqu'à la semaine 48.

### *Inhibition de l'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM)*

Dans une sous-étude d'imagerie conduite chez 153 patients, les signes d'inflammation ont été évalués par IRM à la semaine 12 et exprimés par la variation par rapport à l'inclusion du score SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pour les articulations sacro-iliaques et du score ASSpiMRI-a modifié (score de Berlin) pour le rachis. Une inhibition significative des signes d'inflammation dans les articulations sacro-iliaques ainsi que dans le rachis a été observée dans le groupe de patients traités par Cimzia (toutes doses), dans l'ensemble de la population de patients atteints de spondyloarthrite axiale comme dans les sous-populations de patients atteints de spondylarthrite ankylosante et de spondyloarthrite axiale non radiographique.

### *Rhumatisme psoriasique*

L'efficacité et la sécurité de Cimzia ont été évaluées lors d'une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (PsA001), chez 409 patients âgés  $\geq 18$  ans et présentant un rhumatisme psoriasique actif de l'adulte depuis au moins 6 mois, défini selon les critères CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*). Les patients présentaient  $\geq 3$  articulations gonflées et douloureuses et une augmentation des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation. Les patients présentaient également des lésions cutanées de psoriasis actif ou des antécédents documentés de psoriasis et ils étaient en échec à au moins 1 DMARD. Un traitement antérieur par un anti-TNF était autorisé et 20 % des patients avaient été précédemment traités par anti-TNF. Les patients ont reçu une dose de charge de Cimzia 400 mg aux semaines 0, 2 et 4 (dans les deux groupes de traitement) ou un placebo, suivi(e) soit de Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines soit d'un placebo toutes les 2 semaines. Les patients traités de manière concomitante par des AINS ou des DMARDs conventionnels représentaient respectivement 72,6 % et 70,2 % des patients. Les deux critères primaires d'évaluation étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 12 et la modification du score total de Sharp modifié (mTSS) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion. L'efficacité et la sécurité de Cimzia chez les patients ayant un RhPso dont les symptômes prédominants étaient une sacro-iliite ou une spondylarthrite ankylosante n'ont pas été analysées séparément.

### *Réponse ACR*

Les patients traités par Cimzia ont présenté un taux de réponse ACR 20 significativement plus élevé à la semaine 12 et à la semaine 24 par rapport aux patients recevant le placebo ( $p < 0,001$ ). Le pourcentage de répondeurs ACR 20 était cliniquement pertinent dans les groupes de traitement par Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines par rapport au groupe placebo à chaque visite après l'inclusion jusqu'à la semaine 24 (valeur nominale de  $p \leq 0,001$  à chaque visite). Aux semaines 12 et 24, une amélioration des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique du rhumatisme psoriasique (tels que : nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses/sensibles, dactylite et enthésite) a été observée chez les patients traités par Cimzia (valeur nominale de  $p < 0,01$ ). Parmi les 273 patients initialement randomisés pour recevoir Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, 237 (86,8 %) recevaient toujours ce traitement à la semaine 48. Parmi les 138 patients randomisés pour recevoir Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, 92, 68 et 48 ont obtenu une réponse ACR 20/50/70, respectivement. Parmi les 135 patients randomisés pour recevoir Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, 89, 62 et 41 patients ont obtenu une réponse ACR 20/50/70, respectivement. Les patients traités par Cimzia avaient également une amélioration significative des taux de réponse ACR 50 et 70. Les principaux résultats d'efficacité de l'essai clinique PsA001 sont présentés dans le tableau 9.

**Tableau 9 Principaux résultats d'efficacité de l'étude clinique PsA001 (pourcentage de patients)**

Réponse	Placebo N = 136	Cimzia <sup>(a)</sup> 200 mg toutes les 2 semaines N = 138	Cimzia <sup>(b)</sup> 400 mg toutes les 4 semaines N = 135
<b>ACR 20</b>			
Semaine 12	24 %	58 %**	52 %**
Semaine 24	24 %	64 %**	56 %**
<b>ACR 50</b>			
Semaine 12	11 %	36 %**	33 %**
Semaine 24	13 %	44 %**	40 %**
<b>ACR 70</b>			
Semaine 12	3 %	25 %**	13 %*
Semaine 24	4 %	28 %**	24 %**
Réponse	Placebo N = 86	Cimzia <sup>(a)</sup> 200 mg toutes les 2 semaines N = 90	Cimzia <sup>(b)</sup> 400 mg toutes les 4 semaines N = 76
<b>PASI 75<sup>(c)</sup></b>			
Semaine 12	14 %	47 %***	47 %***
Semaine 24	15 %	62 %***	61 %***
Semaine 48	N/A	67 %	62 %

<sup>a)</sup> Administration toutes les 2 semaines, précédée d'une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4

<sup>b)</sup> Administration toutes les 4 semaines, précédée d'une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4

<sup>c)</sup> Pour les patients ayant un psoriasis 3 % de la surface corporelle à l'inclusion

\* $p < 0,01$ , Cimzia *versus* placebo

\*\* $p < 0,001$ , Cimzia *versus* placebo

\*\*\* $p < 0,001$  (valeur nominale), Cimzia *versus* placebo

Ces résultats concernent la population randomisée. Les différences de pourcentage de patients entre les groupes : Cimzia 200 mg–placebo, Cimzia 400 mg–placebo (et l'IC bilatéral à 95 % et la valeur de  $p$  correspondants) sont estimées par le test de Wald bilatéral d'erreur standard asymptotique. Pour les patients en échappement thérapeutique ou ayant des données manquantes, la méthode d'imputation des non-répondeurs (NRI) a été utilisée.

#### Réponse radiographique

Dans l'étude clinique PsA001, l'inhibition de la progression des dommages structuraux a été évaluée par radiographie et exprimée par la variation du score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composantes, le score d'érosion (ES) et le score de pincement articulaire (JSN), à la semaine 24, par rapport à l'inclusion. Pour le rhumatisme psoriasique, le mTSS a été modifié par addition des articulations interphalangiennes distales de la main. Le traitement par Cimzia a inhibé la progression radiographique par rapport au placebo à la semaine 24, mesurée par la variation du mTSS par rapport à l'inclusion (moyennes calculées par la méthode des moindres carrés [ $\pm$  ET] des scores de 0,28 [ $\pm$  0,07] dans le groupe placebo *versus* 0,06 [ $\pm$  0,06] dans le groupe Cimzia toutes doses ;  $p = 0,007$ ).

L'inhibition de la progression radiographique a été maintenue dans le groupe Cimzia jusqu'à la semaine 48 dans la sous-population de patients à risque plus élevé de progression radiographique (patients ayant un mTSS > 6 à l'inclusion).

#### Capacité fonctionnelle et qualité de vie

Dans l'étude clinique PsA001, les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative, par rapport au placebo, de leurs capacités fonctionnelles évaluées par le questionnaire d'évaluation de l'état de santé – indice d'incapacité (HAQ-DI – *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*), de la douleur évaluée par le PAAP (*Patient Assessment of Arthritis Pain*) et de la fatigue évaluée par l'échelle d'évaluation de la fatigue (FAS – *Fatigue Assessment Scale*). Les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative de la qualité de vie liée à l'état de santé

évaluée par l'échelle de qualité de vie spécifique du rhumatisme psoriasique (PsAQoL) et par les scores des composantes physique et mentale (*Physical and Mental Component*) du SF-36, ainsi que de la productivité associée au rhumatisme psoriasique, au travail et au domicile, mesurée par le questionnaire de productivité au travail (*Work Productivity Survey*), par rapport au placebo. Ces améliorations ont été maintenues jusqu'à la semaine 48.

### Immunogénicité

#### *Polyarthrite rhumatoïde*

Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion a été de 9,6 % dans les études contrôlées *versus* placebo dans la PR. Environ un tiers des patients anticorps positifs avait des anticorps ayant une activité neutralisante *in vitro*. Les patients traités simultanément par immunosuppresseurs (MTX) ont présenté un taux de formation d'anticorps plus faible que les patients ne prenant pas d'immunosuppresseurs à l'inclusion. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament et, chez certains patients, à une réduction de l'efficacité.

Dans deux études à long terme (jusqu'à 5 ans d'exposition), en ouvert, le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion était de 13 % (8,4 % des patients ont présenté des anticorps anti-Cimzia de manière transitoire et 4,7 % supplémentaires de manière persistante). Le pourcentage total de patients ayant des anticorps et une baisse persistante de la concentration plasmatique du médicament a été estimé à 9,1 %. Comme pour les études contrôlées *versus* placebo, la présence d'anticorps a été associée à une réduction de l'efficacité chez certains patients.

Un modèle pharmacodynamique basé sur les données des études de phase III prévoit qu'environ 15 % des patients traités à la posologie recommandée (200 mg toutes les 2 semaines après une dose de charge) et sans traitement concomitant par MTX, développeront des anticorps à 6 mois. Ce chiffre diminue avec l'augmentation de la dose de MTX associé. Ces données sont cohérentes avec les données observées.

#### *Spondyloarthrite axiale*

Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion avant la semaine 24 a été de 4,4 % dans l'étude de phase III contrôlée *versus* placebo chez des patients ayant une spondyloarthrite axiale. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament.

#### *Rhumatisme psoriasique*

Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion jusqu'à la semaine 24 a été de 11,7 % dans l'étude de phase III contrôlée *versus* placebo chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament.

#### *Pour toutes les indications*

Les données reflètent le pourcentage de patients pour lesquels les résultats ont été considérés comme positifs pour les anticorps anti-Cimzia dosés par technique ELISA et elles dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage. Par ailleurs, le taux d'anticorps observé lors d'un dosage peut être influencé par plusieurs facteurs, tels que la manipulation de l'échantillon, l'heure du recueil, les traitements concomitants et une maladie sous-jacente. C'est pourquoi, la comparaison du taux d'anticorps anti-Cimzia avec le taux d'anticorps dirigés contre d'autres anti-TNF n'est pas appropriée.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol ont généralement été proportionnelles à la dose. La pharmacocinétique observée chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde a été cohérente avec celle observée chez le volontaire sain.

### Absorption

Après administration sous-cutanée, les concentrations plasmatiques maximales de certolizumab pegol ont été atteintes entre 54 et 171 heures après l'injection. Le certolizumab pegol a une biodisponibilité (F) d'approximativement 80 % (de 76 % à 88 %) après une administration sous-cutanée par rapport à une administration intraveineuse.

### Distribution

Le volume apparent de distribution (Vd/F) a été estimé à 8,01 l lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde.

### Métabolisme et élimination

La PEGylation, fixation de polymères de PEG aux peptides par liaison covalente, retarde l'élimination de ces molécules de la circulation par plusieurs mécanismes incluant une diminution de la clairance rénale, une diminution de la protéolyse et une diminution de l'immunogénicité. Ainsi, le certolizumab pegol est un fragment Fab' d'anticorps qui a été conjugué au PEG afin d'allonger la demi-vie plasmatique d'élimination terminale du fragment Fab' jusqu'à une valeur comparable à celle d'un anticorps complet. La demi-vie d'élimination terminale ( $t_{1/2}$ ) a été approximativement de 14 jours pour toutes les doses étudiées.

Après administration sous-cutanée, la clairance a été estimée à 21,0 ml/h lors d'une analyse pharmacocinétique de population atteinte de polyarthrite rhumatoïde, avec une variabilité interindividuelle de 30,8 % (CV) et une variabilité intra-individuelle de 22,0 %. La présence d'anticorps anti-certolizumab pegol a entraîné une augmentation de la clairance d'environ trois fois. Par rapport à une personne de 70 kg, un patient ayant une PR, a une clairance de 29 % inférieure et de 38 % supérieure, respectivement, pour un poids de 40 kg et 120 kg.

Le fragment Fab' contient des composés protéiques et devrait être dégradé en peptides et en acides aminés par protéolyse. Le composant PEG déconjugué est rapidement éliminé du plasma et est excrété par voie rénale dans une proportion inconnue.

### Populations particulières

#### *Insuffisant rénal*

Aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques du certolizumab pegol ou de sa fraction PEG. Cependant, une analyse pharmacocinétique de population chez des patients ayant une insuffisance rénale légère n'a pas montré d'effet de la clairance de la créatinine. Les données sont insuffisantes pour recommander des posologies dans l'insuffisance rénale modérée ou sévère. La pharmacocinétique de la fraction PEG du certolizumab pegol devrait dépendre de la fonction rénale mais n'a pas été évaluée chez l'insuffisant rénal.

#### *Insuffisant hépatique*

Aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du certolizumab pegol.

#### *Patient âgé ( $\geq 65$ ans)*

Aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée chez le patient âgé. Aucun effet de l'âge n'a toutefois été observé lors d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, parmi lesquels 78 (13,2 % de la population) étaient âgés de 65 ans et plus, et dont le plus âgé avait 83 ans.

### Sexe

Le sexe n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du certolizumab pegol. La clairance diminuant avec la diminution du poids corporel, les femmes peuvent généralement avoir une exposition systémique au certolizumab pegol légèrement plus élevée.

### Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Sur la base des données des études cliniques de phase II et de phase III, une relation exposition/réponse a été établie entre la concentration plasmatique moyenne du certolizumab pegol entre deux administrations ( $C_{moy}$ ) et l'efficacité (répondeur ACR 20). La  $C_{moy}$  produisant la moitié de la probabilité maximale de réponse ACR 20 (CE50) a été de 17  $\mu\text{g/ml}$  (IC 95 % : 10-23  $\mu\text{g/ml}$ ).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études pivots de sécurité préclinique ont été conduites chez le singe Cynomolgus. Chez le rat et le singe, à des doses supérieures à celles administrées chez l'homme, l'histopathologie a révélé une vacuolisation cellulaire, principalement dans les macrophages, dans un certain nombre de sites (ganglions lymphatiques, sites d'injection, rate, surrénales, utérus, col utérin, plexus choroïde cérébral et cellules épithéliales des plexus choroïdes). Il est vraisemblable que cette observation soit due à la capture cellulaire de la fraction PEG. Les études fonctionnelles *in vitro* de macrophages humains vacuolisés ont indiqué que toutes les fonctions étudiées étaient conservées. Les études chez le rat ont indiqué que > 90 % du PEG administré étaient éliminés dans les 3 mois suivant l'administration d'une dose unique, l'urine étant la principale voie d'excrétion.

Le certolizumab pegol n'a pas de réactivité croisée avec le TNF de rongeur. C'est pourquoi, les études de toxicologie sur la reproduction ont été réalisées avec un réactif homologue reconnaissant le TNF de rat. L'intérêt de ces données pour l'évaluation du risque humain pourrait être limité. Aucun effet indésirable n'a été observé sur le bien-être maternel ou la fertilité des femelles, les indices de développement embryon-fœtal, péri- et post-natal chez le rat, en utilisant un fragment Fab' de rongeur anti-TNF $\alpha$  de rat PEGylé (cTN3 PF), après suppression prolongée du TNF $\alpha$ . Chez les rats mâles, une réduction de la motilité des spermatozoïdes et une tendance à la réduction du nombre de spermatozoïdes ont été observées.

Les études de distribution ont démontré que le passage transplacentaire ainsi que le passage dans le lait maternel du cTN3 PF sont négligeables. Les données issues d'un modèle humain de transfert placentaire en circuit fermé *in vitro* suggèrent que le transfert au compartiment fœtal est faible ou négligeable (voir rubrique 4.6).

Les études précliniques n'ont mis en évidence aucun effet mutagène ou clastogène. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec certolizumab pegol.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acétate de sodium  
Chlorure de sodium  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres.

### **6.3 Durée de conservation**

18 mois.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).  
Ne pas congeler.  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Seringue préremplie (verre de type I) de un ml munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle), contenant 200 mg de certolizumab pegol.

Boîte de 2 seringues préremplies et 2 tampons alcoolisés.

Multipack contenant 6 (3 boîtes de 2) seringues préremplies et 6 (3 packs de 2) tampons alcoolisés.

Multipack contenant 10 (5 boîtes de 2) seringues préremplies et 10 (5 packs de 2) tampons alcoolisés.

Boîte de 2 seringues préremplies à aiguille rétractable et 2 tampons alcoolisés (réservé à l'usage hospitalier).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Des instructions détaillées pour la préparation et l'administration de Cimzia en seringues préremplies sont données dans la notice d'information des patients.

Ce médicament est à usage unique.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/544/001

EU/1/09/544/002

EU/1/09/544/003

EU/1/09/544/004

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 01 octobre 2009.

Date du dernier renouvellement : 16 May 2014

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## ANNEXE II

### A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

#### Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Austria

Lonza Biopharma AG  
Lonzastraße  
CH-3930 Visp  
Switzerland

#### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

### B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2)

### C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

### D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfique/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Si les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit s'assurer, avant le lancement, que tous les médecins susceptibles de prescrire ou d'utiliser Cimzia ont reçu les documents d'information suivants :

- Le résumé des caractéristiques du produit
- Le matériel d'information destiné aux médecins
- La Carte de Surveillance du Patient.

Le matériel d'information destiné aux médecins doit contenir les éléments importants suivants :

- Le risque d'infections graves, y compris les infections opportunistes, bactériennes, virales et fongiques chez les patients traités par Cimzia
- La nécessité de rechercher une tuberculose active ou inactive chez les patients avant de débiter le traitement, y compris en réalisant les tests de dépistage appropriés
- La contre-indication de Cimzia chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA, classes III/IV) et le risque potentiel d'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive par Cimzia
- Le risque de réactions aiguës liées à l'injection et de réaction d'hypersensibilité systémique grave retardée, la nécessité de former les patients aux techniques d'administration, et des recommandations pour les professionnels de santé sur la façon de signaler les erreurs d'administration
- Le rôle et l'utilisation de la Carte de Surveillance du Patient

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****Emballage extérieur (boîtes de 2 seringues préremplies et 2 tampons alcoolisés)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Cimzia 200 mg solution injectable  
certolizumab pegol

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 200 mg de certolizumab pegol dans un ml.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : acétate de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.  
Consulter la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
2 seringues préremplies à usage unique  
2 tampons alcoolisés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/544/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**Multipack de 6 (3 boîtes de 2 seringues préremplies et 2 tampons alcoolisés)  
(avec blue box)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Cimzia 200 mg solution injectable  
certolizumab pegol

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 200 mg de certolizumab pegol dans un ml.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : acétate de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.  
Consulter la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Multipack : 6 (3 boîtes de 2) seringues préremplies et 6 (3 packs de 2) tampons alcoolisés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/544/002

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**Multipack de 10 (5 boîtes de 2 seringues préremplies et 2 tampons alcoolisés)  
(avec blue box)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Cimzia 200 mg solution injectable  
certolizumab pegol

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 200 mg de certolizumab pegol dans un ml.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : acétate de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.  
Consulter la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Multipack : 10 (5 boîtes de 2) seringues préremplies et 10 (5 packs de 2) tampons alcoolisés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/544/004

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**Emballage extérieur (boîtes de 2 seringues préremplies à aiguille rétractable et 2 tampons alcoolisés)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Cimzia 200 mg solution injectable  
certolizumab pegol

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 200 mg de certolizumab pegol dans un ml.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : acétate de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.  
Consulter la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
2 seringues préremplies à aiguille rétractable, à usage unique  
2 tampons alcoolisés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Réservé à l'usage hospitalier.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/544/003

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMEDIAIRE**

**Boîte carton contenue dans le Multipack de 6 (pour 2 seringues préremplies et 2 tampons alcoolisés) (sans blue box)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Cimzia 200 mg solution injectable  
certolizumab pegol

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 200 mg de certolizumab pegol dans un ml.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : acétate de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.  
Consulter la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
2 seringues préremplies  
2 tampons alcoolisés  
Les éléments du multipack ne peuvent pas être vendus séparément

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/544/002

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMEDIAIRE**

**Boîte carton contenue dans le Multipack de 10 (pour 2 seringues préremplies et 2 tampons alcoolisés) (sans blue box)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Cimzia 200 mg solution injectable  
certolizumab pegol

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 200 mg de certolizumab pegol dans un ml.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : acétate de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.  
Consulter la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
2 seringues préremplies  
2 tampons alcoolisés  
Les éléments du multipack ne peuvent pas être vendus séparément

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
1070 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/09/544/004

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cimzia 200 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**BLISTER DE LA SERINGUE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cimzia 200 mg solution injectable  
certolizumab pegol

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

UCB

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lire la notice avant utilisation.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE DE LA SERINGUE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Cimzia 200 mg solution injectable  
certolizumab pegol  
Voie SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

1 ml

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

### Cimzia 200 mg solution injectable certolizumab pegol

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Cimzia et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cimzia
3. Comment utiliser Cimzia
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Cimzia
6. Contenu de l'emballage et autres informations

Votre médecin doit également vous remettre une Carte de Surveillance du Patient, qui contient des informations importantes de sécurité que vous devez connaître avant et pendant votre traitement par Cimzia. Conservez cette carte avec vous.

#### 1. Qu'est-ce que Cimzia et dans quel cas est-il utilisé ?

La substance active de Cimzia est le certolizumab pegol, un fragment d'anticorps humain. Les anticorps sont des protéines qui reconnaissent et se lient spécifiquement à d'autres protéines. Cimzia se lie à une protéine spécifique appelée facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Ce TNF $\alpha$  est ainsi bloqué par Cimzia, ce qui diminue l'inflammation liée à la polyarthrite rhumatoïde, à la spondyloarthrite axiale et au rhumatisme psoriasique. Les médicaments qui se lient au TNF $\alpha$  sont également appelés anti-TNF.

Cimzia est utilisé chez l'adulte pour les maladies inflammatoires suivantes :

- **polyarthrite rhumatoïde,**
- **spondyloarthrite axiale** (incluant la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante),
- **rhumatisme psoriasique.**

#### **Polyarthrite rhumatoïde**

Cimzia est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde. La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations. Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, d'autres traitements de fond ont pu vous être prescrits en première intention, généralement le méthotrexate. Si ces traitements ne sont pas suffisants, Cimzia peut vous être prescrit en association au méthotrexate pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Cimzia peut être administré seul.

Cimzia en association au méthotrexate peut également être utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive sans traitement antérieur par le méthotrexate ou d'autres médicaments.

Cimzia en association au méthotrexate est utilisé pour :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie,
- ralentir les dommages provoqués par la maladie au niveau du cartilage et des os de vos articulations,
- améliorer votre capacité physique et votre performance lors des activités quotidiennes.

### **Spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante**

Cimzia est utilisé pour traiter la spondylarthrite ankylosante active sévère et la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante (parfois appelée spondyloarthrite axiale non radiographique). Ces maladies sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale. Si vous avez une spondylarthrite ankylosante ou une spondyloarthrite axiale non radiographique, d'autres médicaments vous seront prescrits en première intention. Si ces traitements ne sont pas suffisants, Cimzia peut vous être prescrit pour :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie,
- améliorer votre capacité physique et votre performance lors des activités quotidiennes.

### **Rhumatisme psoriasique**

Cimzia est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique actif. Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations, habituellement accompagné de psoriasis. Si vous avez un rhumatisme psoriasique actif, d'autres médicaments vous seront prescrits en première intention, généralement le méthotrexate. Si ces traitements ne sont pas suffisants, Cimzia peut vous être prescrit en association au méthotrexate pour :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie,
- améliorer votre capacité physique et votre performance lors des activités quotidiennes.

Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Cimzia peut être administré seul.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cimzia ?**

### **N'utilisez jamais Cimzia**

- Si vous êtes **ALLERGIQUE** (hypersensible) au certolizumab pegol ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- Si vous avez une infection grave, notamment une **TUBERCULOSE (TB)** active ;
- Si vous souffrez d'**INSUFFISANCE CARDIAQUE** modérée à sévère. Il est important d'informer votre médecin si vous avez ou vous avez eu une maladie cardiaque grave.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmière avant d'utiliser Cimzia.

Informez votre médecin, avant de débiter votre traitement par Cimzia, si vous êtes dans l'une des situations suivantes :

#### *Réactions allergiques*

- Si vous avez des **MANIFESTATIONS ALLERGIQUES** telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses, un gonflement ou une éruption cutanée, arrêtez les injections de Cimzia et contactez votre médecin **IMMEDIATEMENT**. Certaines de ces réactions pourraient survenir après la première administration de Cimzia.

#### *Infections*

- Si vous avez des antécédents d'**INFECTIONS RECURRENTES** ou **OPPORTUNISTES** ou d'autres facteurs de risque d'infection (comme un traitement par immunosuppresseurs qui sont des médicaments susceptibles de réduire votre capacité à lutter contre les infections).

- Si vous avez une infection ou si vous développez des symptômes tels que de la fièvre, si vous avez des plaies, une sensation de fatigue ou des problèmes dentaires. Vous pourriez être plus facilement sujet à des infections pendant votre traitement par Cimzia. Ces infections peuvent être graves et, dans de rares cas, menacer votre pronostic vital.
- Des cas de **TUBERCULOSE (TB)** ont été rapportés chez des patients traités par Cimzia, votre médecin contrôlera la présence éventuelle de signes ou symptômes de tuberculose avant de débiter le traitement par Cimzia. Ce contrôle comprend le recueil de tous vos antécédents médicaux, une radiographie des poumons et un test tuberculinique. La réalisation de ces tests devra être enregistrée sur votre Carte de Surveillance. Si une tuberculose latente (inactive) est diagnostiquée, il peut être nécessaire que vous receviez un traitement antituberculeux avant de commencer Cimzia. Dans de rares cas, la tuberculose peut se développer pendant le traitement, même si vous avez reçu un traitement préventif de la tuberculose. Il est très important que vous informiez votre médecin si vous avez déjà eu la tuberculose ou si vous avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, manque d'énergie, fièvre peu élevée) ou de toute autre infection apparaissent durant ou après le traitement par Cimzia, prévenez votre médecin immédiatement.
- Si vous présentez un risque de contamination par le **VIRUS DE L'HEPATITE B (VHB)** ou si vous êtes porteur de ce virus ou si vous avez une hépatite B active, Cimzia peut accroître le risque de réactivation du VHB chez les patients qui sont porteurs de ce virus. Dans ce cas, il est recommandé d'arrêter l'utilisation de Cimzia. Votre médecin doit rechercher la présence du VHB avant de vous prescrire Cimzia.

#### *Insuffisance cardiaque*

- Si vous avez une **INSUFFISANCE CARDIAQUE** légère et que vous êtes traité par Cimzia, l'état de votre insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. Il est important d'informer votre médecin si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques graves. Si vous développez de nouveaux symptômes ou si vos symptômes s'aggravent (par ex. essoufflement ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement votre médecin. Votre médecin peut décider d'arrêter le traitement par Cimzia.

#### *Cancer*

- Peu fréquemment, certains types de **CANCERS** ont été rapportés chez des patients traités par Cimzia ou par d'autres anti-TNF. Les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde plus sévère et évoluant depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne de développer un cancer affectant le système lymphatique appelé lymphome. Si vous prenez Cimzia, ce risque de développer un lymphome ou d'autres cancers peut augmenter. De plus, des cas peu fréquents de cancers de la peau, hors mélanomes, ont été observés chez des patients prenant Cimzia. Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement par Cimzia, ou si des lésions préexistantes changent d'aspect, signalez-le à votre médecin.
- Il y a eu des cas de cancers, y compris de types inhabituels, chez des enfants et des jeunes patients prenant des anti-TNF, qui ont parfois entraîné la mort (voir « Enfants et adolescents » ci-dessous).

#### *Autres affections*

- Le risque de cancer peut être augmenté chez les patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou un tabagisme important et traités par Cimzia. Si vous avez une BPCO ou un tabagisme important, vous devez discuter avec votre médecin qui déterminera si un traitement par anti-TNF est approprié pour vous.
- Si vous avez une affection du système nerveux telle qu'une sclérose en plaques, votre médecin évaluera si vous pouvez recevoir Cimzia.
- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui aident votre organisme à lutter contre les infections ou à arrêter les saignements. Si vous avez une fièvre persistante, si vous avez des ecchymoses ou saignez très facilement, si vous êtes très pâle, contactez immédiatement votre médecin. Celui-ci peut décider d'arrêter le traitement par Cimzia.

- Dans des cas peu fréquents, les symptômes d'une maladie appelée lupus (par ex. éruption cutanée persistante, fièvre, douleurs articulaires et fatigue) peuvent apparaître. Si vous présentez ces symptômes, contactez votre médecin. Celui-ci peut décider d'arrêter le traitement par Cimzia.

#### *Vaccinations*

- Informez votre médecin si vous avez été ou devez être vacciné. Certains vaccins (vivants) ne sont pas recommandés pendant votre traitement par Cimzia.
- Certaines vaccinations peuvent provoquer des infections. Si vous êtes traitée par Cimzia alors que vous êtes enceinte, le risque pour votre bébé d'avoir une telle infection peut être augmenté pendant environ 5 mois après la dernière dose administrée pendant votre grossesse. Il est important que vous informiez les médecins et les autres professionnels de santé qui s'occupent de votre bébé de votre traitement par Cimzia afin qu'ils puissent décider quand votre bébé doit être vacciné.

#### *Interventions chirurgicales ou soins dentaires*

- Informez votre médecin si vous devez avoir une intervention chirurgicale ou des soins dentaires. Informez le chirurgien ou le dentiste qui réalisera l'intervention ou les soins que vous êtes traité par Cimzia en leur montrant votre Carte de Surveillance du Patient.

#### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de Cimzia n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

#### **Autres médicaments et Cimzia**

Vous ne devez **PAS** utiliser Cimzia en association avec les médicaments suivants utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde :

- anakinra
- abatacept

Si vous avez des questions, demandez plus d'informations à votre médecin.

Cimzia peut être pris en association avec :

- le méthotrexate,
- les corticoïdes, ou
- les médicaments contre la douleur, y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (également appelés AINS).

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.

#### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Les effets de Cimzia chez la femme enceinte ne sont pas connus. C'est pourquoi, l'utilisation de Cimzia n'est pas recommandée pendant la grossesse. Les femmes susceptibles d'avoir des enfants doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Cimzia et pendant au moins 5 mois après son arrêt.

Si vous êtes traitée par Cimzia pendant votre grossesse, le risque pour votre bébé d'avoir une infection peut être augmenté. Il est important que vous informiez les médecins et les autres professionnels de santé qui s'occupent de votre bébé de votre traitement par Cimzia avant que votre bébé ne soit vacciné (pour plus d'information, voir la rubrique vaccinations).

On ignore si Cimzia passe dans le lait maternel. Pendant le traitement par Cimzia, vous devrez discuter avec votre médecin avant de commencer à allaiter.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Cimzia peut avoir un effet mineur sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements (incluant des sensations vertigineuses, une vision trouble et une fatigue) peuvent survenir après l'injection de Cimzia.

### **Cimzia contient de l'acétate de sodium et du chlorure de sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) pour 400 mg, et est donc pratiquement « sans sodium ».

## **3. Comment utiliser Cimzia**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Polyarthrite rhumatoïde**

La **dose de charge** pour les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde est de 400 mg, administrés aux **semaines 0, 2 et 4**. Elle est suivie d'une **dose d'entretien** de 200 mg toutes les 2 semaines. Si vous répondez au médicament, votre médecin peut vous prescrire **une dose d'entretien alternative** de 400 mg toutes les 4 semaines. Le méthotrexate est poursuivi pendant le traitement par Cimzia. Si votre médecin juge que le méthotrexate n'est pas adapté, Cimzia peut être donné seul.

### **Spondyloarthrite axiale**

La **dose de charge** pour les adultes atteints de spondyloarthrite axiale est de 400 mg, administrés aux **semaines 0, 2 et 4**. Elle est suivie d'une **dose d'entretien** de 200 mg toutes les 2 semaines (à partir de la semaine 6) ou de 400 mg toutes les 4 semaines (à partir de la semaine 8), selon la prescription de votre médecin.

### **Rhumatisme psoriasique**

La **dose de charge** pour les adultes atteints de rhumatisme psoriasique est de 400 mg administrés aux **semaines 0, 2 et 4**. Elle est suivie d'une **dose d'entretien** de 200 mg toutes les 2 semaines. Si vous répondez au médicament, votre médecin peut vous prescrire **une dose d'entretien alternative** de 400 mg toutes les 4 semaines. Le méthotrexate est poursuivi pendant le traitement par Cimzia. Si votre médecin juge que le méthotrexate n'est pas adapté, Cimzia peut être donné seul.

Cimzia vous sera habituellement administré par un médecin spécialiste ou un autre professionnel de santé. Vous recevrez Cimzia sous forme, soit d'une seule injection (dose de 200 mg) soit de deux injections (dose de 400 mg), sous la peau (voie sous-cutanée, abréviation : SC). Cimzia est habituellement injecté dans la cuisse ou le ventre.

### **Instructions pour la préparation et l'injection de Cimzia**

Après un entraînement approprié, votre médecin pourra vous autoriser à vous injecter vous-même Cimzia. Veuillez lire attentivement les instructions données à la fin de cette notice sur la façon d'injecter Cimzia.

Si votre médecin vous a autorisé à effectuer vous-même les injections, vous devrez prendre contact avec lui avant l'injection de la 7<sup>ème</sup> dose afin qu'il puisse déterminer si le traitement par Cimzia est efficace ou s'il faut envisager un autre traitement.

### **Si vous avez utilisé plus de Cimzia que vous n'auriez dû**

Si votre médecin vous a autorisé à effectuer vous-même les injections et que vous vous êtes injecté accidentellement Cimzia plus souvent que votre médecin ne l'avait prescrit, vous devez en informer votre médecin. Gardez toujours avec vous la Carte de Surveillance du Patient et la boîte du médicament, même si elle est vide.

### **Si vous oubliez d'utiliser Cimzia**

Si votre médecin vous a autorisé à effectuer vous-même les injections et que vous oubliez de vous faire une injection, vous devez vous injecter Cimzia dès que vous vous en souvenez. Puis, injectez-vous les doses suivantes aux dates initialement prévues.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Cimzia**

N'arrêtez pas d'utiliser Cimzia sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.

## **4. Effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez votre médecin **IMMEDIATEMENT** si vous constatez un des effets suivants :

- Eruption cutanée sévère, urticaire, ou tout autre signe de réaction allergique
- Gonflement du visage, des mains, des pieds (angioedème)
- Gêne respiratoire, difficultés à avaler (ces symptômes peuvent avoir des causes multiples)
- Essoufflement lors d'un effort ou en vous allongeant ou gonflement des pieds (insuffisance cardiaque)
- Symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, ecchymoses, saignement, pâleur (pancytopénie, anémie, diminution du nombre de plaquettes, diminution du nombre de globules blancs).

Informez votre médecin **DES QUE POSSIBLE** si vous constatez un des effets suivants :

- Signes d'infection tels que fièvre, malaise, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant
- Sensation de faiblesse ou fatigue
- Toux
- Fourmillements
- Engourdissement
- Vision double
- Faiblesse des bras ou des jambes
- Bouton ou plaie ouverte ne cicatrisant pas.

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être dus à certains des effets indésirables listés ci-dessous, qui ont été observés avec Cimzia :

### **Fréquent (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 10) :**

- infections bactériennes, toute localisation (collection de pus)
- infections virales (incluant boutons de fièvre, zona et grippe)
- fièvre
- pression artérielle élevée
- éruption ou démangeaison
- maux de tête (incluant migraines)
- troubles sensoriels tels qu'engourdissement, fourmillements, sensation de brûlure
- sensation de faiblesse et mal-être général
- douleur
- anomalies sanguines
- affections du foie
- réactions au site d'injection
- nausées.

**Peu fréquent (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 100) :**

- allergies, incluant rhinite allergique et réactions allergiques au médicament (y compris choc anaphylactique)
- anticorps dirigé contre les tissus sains
- cancers du sang et du système lymphatique tels que lymphome et leucémie
- cancers des organes solides
- cancers de la peau, lésions de la peau pré-cancéreuses
- tumeurs bénignes (non cancéreuses) et kystes (y compris cutanés)
- problèmes cardiaques, y compris faiblesse cardiaque, insuffisance cardiaque, crise cardiaque, gêne thoracique ou pression dans la poitrine, troubles du rythme cardiaque y compris battements cardiaques irréguliers
- œdème (gonflement du visage ou des jambes)
- symptômes (douleurs articulaires, éruptions cutanées, photosensibilité et fièvre) de lupus (maladie auto-immune du tissu conjonctif)
- inflammation des vaisseaux sanguins
- sepsis (infection grave pouvant entraîner la défaillance d'un organe, un choc ou le décès)
- tuberculose
- mycoses (surviennent quand la capacité à lutter contre les infections est diminuée)
- troubles respiratoires et inflammation (incluant asthme, essoufflement, toux, sinus bouchés, pleurésie ou difficulté à respirer)
- affections gastro-intestinales telles qu'une accumulation de liquide dans l'abdomen, ulcères (incluant ulcérations buccales), perforation, distension, inflammation, brûlures d'estomac, mauvaise digestion, sécheresse de la bouche
- affections biliaires
- affections musculaires y compris élévation des enzymes musculaires
- modification des taux sanguins de différents sels minéraux
- modification des taux de cholestérol et de graisses dans le sang
- caillots de sang dans les veines ou les poumons
- saignement ou ecchymose
- modification du nombre de cellules sanguines, y compris diminution du nombre de globules rouges (anémie), diminution ou augmentation du nombre de plaquettes
- gonflement des ganglions lymphatiques
- symptômes pseudo-grippaux, frissons, altération de la perception de la température, sueurs nocturnes, bouffées de chaleur
- anxiété et troubles de l'humeur tels que dépression, troubles de l'appétit, modification du poids
- bourdonnements d'oreilles
- vertige (sensations vertigineuses)
- sensation de malaise, y compris perte de connaissance
- troubles nerveux au niveau des extrémités, incluant engourdissement, fourmillements, sensation de brûlure, sensations vertigineuses, tremblements
- affections de la peau telles que nouvelle poussée ou aggravation d'un psoriasis, inflammation de la peau (comme l'eczéma), affections des glandes sudoripares, ulcères, photosensibilité, acné, chute des cheveux, décoloration, décollement des ongles, sécheresse et lésions de la peau
- cicatrisation altérée
- affections des reins et des voies urinaires, y compris altération de la fonction rénale, sang dans les urines et troubles urinaires
- perturbation du cycle menstruel (règles), y compris absence de règles ou règles abondantes ou irrégulières
- affections du sein
- inflammation de l'œil et de la paupière, troubles de la vision, douleur oculaire, troubles de la sécrétion des larmes
- augmentations de certains paramètres sanguins (phosphatase alcaline sanguine augmentée)
- allongement du temps de coagulation

**Rare (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 1 000) :**

- cancer gastro-intestinal, mélanome
- inflammation pulmonaire (pneumopathie interstitielle, pneumonie)
- accident vasculaire cérébral, obstruction des vaisseaux sanguins (artériosclérose), mauvaise circulation sanguine rendant les orteils et les doigts pâles et engourdis (Phénomène de Raynaud), décoloration de la peau avec marbrures violacées, petites veines devenant visibles à la surface de la peau
- inflammation du péricarde
- arythmie cardiaque
- augmentation du volume de la rate
- augmentation de la masse des globules rouges
- anomalies morphologiques des globules blancs
- calculs biliaires
- problèmes rénaux (y compris inflammation d'un rein)
- troubles de l'immunité tels que sarcoïdose (éruption cutanée, douleurs articulaires, fièvre), maladie sérique, inflammation du tissu graisseux, œdème angioneurotique (gonflement des lèvres, du visage, de la gorge)
- affections de la thyroïde (goitre, fatigue, perte de poids)
- surcharge en fer de l'organisme
- augmentation du taux sanguin d'acide urique
- tentative de suicide, altération mentale, délire
- inflammation des nerfs auditif, optique ou de la face, altération de la coordination ou de l'équilibre
- augmentation de la motilité gastro-intestinale
- fistule (communication entre deux organes) (toute localisation)
- affections buccales, y compris douleur en avalant
- desquamation cutanée, bulles, anomalie de la texture des cheveux
- troubles de la fonction sexuelle
- convulsion

**Indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :**

- sclérose en plaques\*
- syndrome de Guillain-Barré\*
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau)\*

\*Ces effets indésirables ont été reliés à la classe des anti-TNF mais la fréquence avec Cimzia n'est pas connue.

Autres effets indésirables

Lorsque Cimzia a été utilisé pour traiter d'autres maladies, les effets indésirables suivants sont survenus peu fréquemment :

- sténose gastro-intestinale (rétrécissement d'une partie du tube digestif)
- obstruction gastro-intestinale (obstruction du tube digestif)
- détérioration de l'état général
- avortement spontané
- azoospermie (absence de production de spermatozoïdes).

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Cimzia

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur la seringue après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si la solution est décolorée, trouble ou si vous pouvez voir des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Que contient Cimzia

- La substance active est le certolizumab pegol. Chaque seringue préremplie contient 200 mg de certolizumab pegol dans 1 ml.
- Les autres composants sont : acétate de sodium, chlorure de sodium et eau pour préparations injectables (voir « Cimzia contient de l'acétate de sodium et du chlorure de sodium » en rubrique 2.

### Qu'est-ce que Cimzia et contenu de l'emballage extérieur

Cimzia est une solution injectable (injection) fournie avec une seringue pré-remplie prête à l'emploi. La solution est limpide à opalescente, incolore à jaune.

Une boîte de Cimzia contient :

- deux seringues préremplies de solution et
- deux tampons alcoolisés (pour nettoyer les zones choisies pour les injections).

Des boîtes de 2 seringues et 2 tampons alcoolisés, un multipack contenant 6 (3 boîtes de 2) seringues et 6 (3 packs de 2) tampons alcoolisés et un multipack contenant 10 (5 boîtes de 2) seringues et 10 (5 packs de 2) tampons alcoolisés sont disponibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgique

### Fabricant

UCB Pharma S.A.

Chemin du Foriest

B-1420 Braine l'Alleud

Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

**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 10 234 6800

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

**Lietuva**  
UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 10 234 6800

**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 (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 România 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 10 234 6800

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

**Latvija**  
UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 10 234 6800

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

---

## **INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION ET L'INJECTION DE CIMZIA**

Après un entraînement approprié, vous pourrez faire l'injection vous-même ou la faire faire par une autre personne, membre de votre famille ou ami. Les instructions suivantes expliquent comment injecter Cimzia. Veuillez lire attentivement ces instructions et les suivre étape par étape. Votre médecin ou autre professionnel de santé vous indiquera comment effectuer vous-même l'injection. Ne faites pas l'injection si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la méthode de préparation et d'injection de Cimzia.

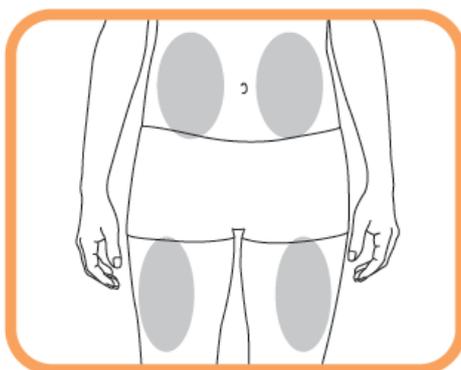
Cette solution injectable ne doit pas être mélangée avec un autre médicament dans la même seringue.

### **1. Préparation**

- Lavez-vous soigneusement les mains.
- Retirez les éléments suivants de la boîte de Cimzia et posez-les sur une surface propre :
  - Une seringue préremplie
  - Un tampon alcoolisé
- Vérifiez la date de péremption sur la seringue et la boîte. Ne pas utiliser Cimzia après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur la seringue après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- Laissez la seringue préremplie revenir à température ambiante. Cela prendra 30 minutes. N'essayez pas de réchauffer la seringue.

### **2. Choix et préparation du site d'injection**

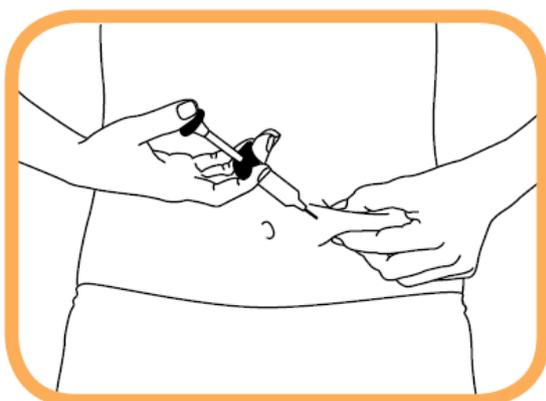
- Choisissez un endroit sur votre cuisse ou votre ventre.



- Chaque nouvelle injection doit être effectuée dans un site différent de celui de la dernière injection.
  - N'injectez pas à un endroit où la peau est rouge, contusionnée ou dure.
  - Nettoyez l'endroit de l'injection avec le tampon alcoolisé présent dans la boîte, par un mouvement circulaire, de l'intérieur vers l'extérieur.
  - Ne touchez plus cet endroit avant l'injection.

### 3. Injection

- Ne secouez PAS la seringue.
- Enlevez le capuchon de l'aiguille en prenant bien soin de ne pas toucher l'aiguille et de ne pas la mettre au contact d'une surface étrangère. Ne pliez pas l'aiguille.
- Vérifiez le produit dans le corps de la seringue. Ne pas utiliser si la solution n'est pas incolore à jaune pâle et sans particule. Une bulle d'air peut être visible. Cela est normal. Il n'est pas nécessaire d'éliminer les bulles d'air avant l'injection. L'injection par voie sous-cutanée d'une solution contenant des bulles d'air est inoffensive.
- Avec une main, pincez doucement la peau désinfectée et maintenez fermement le pli.



- Avec l'autre main, tenez la seringue à 45° par rapport à la peau.
- D'un mouvement rapide et bref, poussez toute l'aiguille dans la peau.
- Poussez le piston pour injecter la solution. Cela peut prendre 10 secondes pour vider la seringue.
- Quand la seringue est vide, retirez délicatement l'aiguille de la peau, en respectant le même angle d'inclinaison qu'au moment de l'introduction.
- Relâchez la peau que vous teniez avec la première main.
- Comprimez le site d'injection pendant quelques secondes à l'aide d'une compresse. Ne frottez pas le site d'injection. Si nécessaire, vous pouvez recouvrir la zone d'injection avec un petit pansement.

### 4. Elimination du matériel

- Les seringues de Cimzia ne doivent JAMAIS être réutilisées. Ne recapuchonnez JAMAIS une aiguille.
- Après l'injection de Cimzia, jetez immédiatement la seringue utilisée dans un récipient spécial comme indiqué par votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- Tenez ce récipient hors de la vue et de la portée des enfants.

## Notice : information de l'utilisateur

### **Cimzia 200 mg solution injectable** **Seringue préremplie à aiguille rétractable** certolizumab pegol

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Cimzia et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cimzia
3. Comment sera administré Cimzia
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Cimzia
6. Contenu de l'emballage et autres informations

Votre médecin doit également vous remettre une Carte de Surveillance du Patient, qui contient des informations importantes de sécurité que vous devez connaître avant et pendant votre traitement par Cimzia. Conservez cette carte avec vous.

#### **1. Qu'est-ce que Cimzia et dans quel cas est-il utilisé ?**

La substance active de Cimzia est le certolizumab pegol, un fragment d'anticorps humain. Les anticorps sont des protéines qui reconnaissent et se lient spécifiquement à d'autres protéines. Cimzia se lie à une protéine spécifique appelée facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Ce TNF $\alpha$  est ainsi bloqué par Cimzia, ce qui diminue l'inflammation liée à la polyarthrite rhumatoïde, à la spondylarthrite axiale et au rhumatisme psoriasique. Les médicaments qui se lient au TNF $\alpha$  sont également appelés anti-TNF.

Cimzia est utilisé chez l'adulte pour les maladies inflammatoires suivantes :

- **polyarthrite rhumatoïde,**
- **spondyloarthrite axiale** (incluant la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante)
- **rhumatisme psoriasique.**

#### **Polyarthrite rhumatoïde**

Cimzia est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde. La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations. Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, d'autres médicaments de fond ont pu vous être prescrits en première intention, généralement le méthotrexate. Si ces traitements ne sont pas suffisants, Cimzia peut vous être prescrit en association au méthotrexate pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde. Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Cimzia peut être administré seul.

Cimzia en association au méthotrexate peut également être utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive sans traitement antérieure par le méthotrexate ou d'autres médicaments.

Cimzia en association au méthotrexate est utilisé pour :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie,
- ralentir les dommages provoqués par la maladie au niveau du cartilage et des os de vos articulations,
- améliorer votre capacité physique et votre performance lors des activités quotidiennes.

### **Spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondyloarthrite ankylosante**

Cimzia est utilisé pour traiter la spondylarthrite ankylosante active sévère et la spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante (parfois appelée spondyloarthrite axiale non radiographique). Ces maladies sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale. Si vous avez une spondylarthrite ankylosante ou une spondyloarthrite axiale non radiographique, d'autres médicaments vous seront prescrits en première intention. Si, ces traitements ne sont pas suffisants, Cimzia peut vous être prescrit pour :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie,
- améliorer votre capacité physique et votre performance lors des activités quotidiennes.

### **Rhumatisme psoriasique**

Cimzia est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique actif. Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations, habituellement accompagné de psoriasis. Si vous avez un rhumatisme psoriasique actif, d'autres médicaments vous seront prescrits en première intention, généralement le méthotrexate. Si ces traitements ne sont pas suffisants, Cimzia peut vous être prescrit en association au méthotrexate pour :

- réduire les signes et symptômes de votre maladie,
- améliorer votre capacité physique et votre performance lors des activités quotidiennes.

Si votre médecin juge que le méthotrexate est inapproprié, Cimzia peut être administré seul.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cimzia ?**

### **N'utilisez jamais Cimzia**

- Si vous êtes **ALLERGIQUE** (hypersensible) au certolizumab pegol ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- Si vous avez une infection grave, notamment une **TUBERCULOSE (TB)** active ;
- Si vous souffrez d'**INSUFFISANCE CARDIAQUE** modérée à sévère. Il est important d'informer votre médecin si vous avez ou vous avez eu une maladie cardiaque grave.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmière avant d'utiliser Cimzia.

Informez votre médecin, avant de débuter votre traitement par Cimzia, si vous êtes dans l'une des situations suivantes :

#### *Réactions allergiques*

- Si vous avez des **MANIFESTATIONS ALLERGIQUES** telles qu'une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses, un gonflement ou une éruption cutanée, arrêtez les injections de Cimzia et contactez votre médecin **IMMEDIATEMENT**. Certaines de ces réactions pourraient survenir après la première administration de Cimzia.

#### *Infections*

- Si vous avez des antécédents d'**INFECTIONS RECURRENTES** ou **OPPORTUNISTES** ou d'autres facteurs de risque d'infection (comme un traitement par immunosuppresseurs qui sont des médicaments susceptibles de réduire votre capacité à lutter contre les infections).
- Si vous avez une infection ou si vous développez des symptômes tels que de la fièvre, si vous avez des plaies, une sensation de fatigue ou des problèmes dentaires. Vous pourriez être plus facilement sujet à des infections pendant votre traitement par Cimzia. Ces infections peuvent être graves et, dans de rares cas, menacer votre pronostic vital.

- Des cas de **TUBERCULOSE** (TB) ont été rapportés chez des patients traités par Cimzia, votre médecin contrôlera la présence éventuelle de signes ou symptômes de tuberculose avant de débiter le traitement par Cimzia. Ce contrôle comprend le recueil de tous vos antécédents médicaux, une radiographie des poumons et un test tuberculinique. La réalisation de ces tests devra être enregistrée sur votre Carte de Surveillance. Si une tuberculose latente (inactive) est diagnostiquée, il peut être nécessaire que vous receviez un traitement antituberculeux avant de commencer Cimzia. Dans de rares cas, la tuberculose peut se développer pendant le traitement, même si vous avez reçu un traitement préventif de la tuberculose. Il est très important que vous informiez votre médecin si vous avez déjà eu la tuberculose ou si vous avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, manque d'énergie, fièvre peu élevée) ou de toute autre infection apparaissent durant ou après le traitement par Cimzia, prévenez votre médecin immédiatement.
- Si vous présentez un risque de contamination par le **VIRUS DE L'HEPATITE B** (VHB) ou si vous êtes porteur de ce virus ou si vous avez une hépatite B active, Cimzia peut accroître le risque de réactivation du VHB chez les patients qui sont porteurs de ce virus. Dans ce cas, il est recommandé d'arrêter l'utilisation de Cimzia. Votre médecin doit rechercher la présence du VHB avant de vous prescrire Cimzia.

#### *Insuffisance cardiaque*

- Si vous avez une **INSUFFISANCE CARDIAQUE** légère et que vous êtes traité par Cimzia, l'état de votre insuffisance cardiaque doit être étroitement surveillé par votre médecin. Il est important d'informer votre médecin si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques graves. Si vous développez de nouveaux symptômes ou si vos symptômes s'aggravent (par ex. essoufflement ou gonflement des pieds), vous devez contacter immédiatement votre médecin. Votre médecin peut décider d'arrêter le traitement par Cimzia.

#### *Cancer*

- Peu fréquemment, certains types de **CANCERS** ont été rapportés chez des patients traités par Cimzia ou par d'autres anti-TNF. Les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde plus sévère et évoluant depuis longtemps ont un risque plus élevé que la moyenne de développer un cancer affectant le système lymphatique appelé lymphome. Si vous prenez Cimzia, ce risque de développer un lymphome ou d'autres cancers peut augmenter. De plus, des cas peu fréquents de cancers de la peau, hors mélanomes, ont été observés chez des patients prenant Cimzia. Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement par Cimzia, ou si des lésions préexistantes changent d'aspect, signalez-le à votre médecin.
- Il y a eu des cas de cancers, y compris de types inhabituels, chez des enfants et des jeunes patients prenant des anti-TNF, qui ont parfois entraîné la mort (voir « Enfants et adolescents » ci-dessous).

#### *Autres affections*

- Le risque de cancer peut être augmenté chez les patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou un tabagisme important et traités par Cimzia. Si vous avez une BPCO ou un tabagisme important, vous devez discuter avec votre médecin qui déterminera si un traitement par anti-TNF est approprié pour vous.
- Si vous avez une affection du système nerveux telle qu'une sclérose en plaques, votre médecin évaluera si vous pouvez recevoir Cimzia.
- Chez certains patients, l'organisme peut ne pas parvenir à fabriquer assez de cellules sanguines qui aident votre organisme à lutter contre les infections ou à arrêter les saignements. Si vous avez une fièvre persistante, si vous avez des ecchymoses ou saignez très facilement, si vous êtes très pâle, contactez immédiatement votre médecin. Celui-ci peut décider d'arrêter le traitement par Cimzia.
- Dans des cas peu fréquents, les symptômes d'une maladie appelée lupus (par ex. éruption cutanée persistante, fièvre, douleurs articulaires et fatigue) peuvent apparaître. Si vous présentez ces symptômes, contactez votre médecin. Celui-ci peut décider d'arrêter le traitement par Cimzia.

### *Vaccinations*

- Informez votre médecin si vous avez été ou devez être vacciné. Certains vaccins (vivants) ne sont pas recommandés pendant votre traitement par Cimzia.
- Certaines vaccinations peuvent provoquer des infections. Si vous êtes traitée par Cimzia alors que vous êtes enceinte, le risque pour votre bébé d'avoir une telle infection peut être augmenté pendant environ 5 mois après la dernière dose administrée pendant votre grossesse. Il est important que vous informiez les médecins et les autres professionnels de santé qui s'occupent de votre bébé de votre traitement par Cimzia afin qu'ils puissent décider quand votre bébé doit être vacciné.

### *Interventions chirurgicales ou soins dentaires*

- Informez votre médecin si vous devez avoir une intervention chirurgicale ou des soins dentaires. Informez le chirurgien ou le dentiste qui réalisera l'intervention ou les soins que vous êtes traitée par Cimzia en leur montrant votre Carte de Surveillance du Patient.

### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de Cimzia n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Cimzia**

Vous ne devez **PAS** utiliser Cimzia en association avec les médicaments suivants utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde :

- anakinra
- abatacept

Si vous avez des questions, demandez plus d'informations à votre médecin.

Cimzia peut être pris en association avec :

- le méthotrexate,
- les corticoïdes, ou
- les médicaments contre la douleur, y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (également appelés AINS).

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Les effets de Cimzia chez la femme enceinte ne sont pas connus. C'est pourquoi, l'utilisation de Cimzia n'est **pas** recommandée pendant la grossesse. Les femmes susceptibles d'avoir des enfants doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Cimzia et pendant au moins 5 mois après son arrêt.

Si vous êtes traitée par Cimzia pendant votre grossesse, le risque pour votre bébé d'avoir une infection peut être augmenté. Il est important que vous informiez les médecins et les autres professionnels de santé qui s'occupent de votre bébé de votre traitement par Cimzia avant que votre bébé ne soit vacciné (pour plus d'information, voir la rubrique vaccinations).

On ignore si Cimzia passe dans le lait maternel. Pendant le traitement par Cimzia, vous devrez discuter avec votre médecin avant de commencer à allaiter.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Cimzia peut avoir un effet mineur sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements (incluant des sensations vertigineuses, une vision trouble et une fatigue) peuvent survenir après l'injection de Cimzia.

### **Cimzia contient de l'acétate de sodium et du chlorure de sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) pour 400 mg, et est donc pratiquement « sans sodium ».

### **3. Comment sera administré Cimzia**

Cimzia vous sera administré par votre médecin ou par une infirmière, à l'hôpital ou dans une clinique.

#### **Polyarthrite rhumatoïde**

La **dose de charge** pour les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde est de 400 mg, administrés aux **semaines 0, 2 et 4**. Elle est suivie d'une **dose d'entretien** de 200 mg toutes les 2 semaines. Si vous répondez au médicament, votre médecin peut vous prescrire **une dose d'entretien alternative** de 400 mg toutes les 4 semaines. Le méthotrexate est poursuivi pendant le traitement par Cimzia. Si votre médecin juge que le méthotrexate n'est pas adapté, Cimzia peut être donné seul.

#### **Spondyloarthrite axiale**

La **dose de charge** pour les adultes atteints de spondyloarthrite axiale est de 400 mg, administrés aux **semaines 0, 2 et 4**. Elle est suivie d'une **dose d'entretien** de 200 mg toutes les 2 semaines (à partir de la semaine 6) ou de 400 mg toutes les 4 semaines (à partir de la semaine 8), selon la prescription de votre médecin.

#### **Rhumatisme psoriasique**

La **dose de charge** pour les adultes atteints de rhumatisme psoriasique est de 400 mg administrés aux **semaines 0, 2 et 4**. Elle est suivie d'une **dose d'entretien** de 200 mg toutes les 2 semaines. Si vous répondez au médicament, votre médecin peut vous prescrire **une dose d'entretien alternative** de 400 mg toutes les 4 semaines. Le méthotrexate est poursuivi pendant le traitement par Cimzia. Si votre médecin juge que le méthotrexate n'est pas adapté, Cimzia peut être donné seul.

Cimzia vous sera administré par un médecin spécialiste ou un autre professionnel de santé. Vous recevrez Cimzia sous forme, soit d'une seule injection (dose de 200 mg) soit de deux injections (dose de 400 mg), sous la peau (voie sous-cutanée). Cimzia est habituellement injecté dans la cuisse ou le ventre.

#### **Si vous avez reçu plus de Cimzia que vous n'auriez dû**

Etant donné que ce médicament doit être administré par un médecin ou une infirmière, il est peu probable qu'une dose trop importante vous soit administrée. Gardez toujours avec vous la Carte de Surveillance du Patient.

#### **Si vous oubliez d'utiliser Cimzia**

Si vous avez oublié ou manqué un rendez-vous pour recevoir Cimzia, prenez un nouveau rendez-vous le plus rapidement possible.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.

### **4. Effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez votre médecin **IMMEDIATEMENT** si vous constatez un des effets suivants :

- Eruption cutanée sévère, urticaire, ou tout autre signe de réaction allergique
- Gonflement du visage, des mains, des pieds (angioedème)
- Gêne respiratoire, difficultés à avaler (ces symptômes peuvent avoir des causes multiples)

- Essoufflement lors d'un effort ou en vous allongeant ou gonflement des pieds (insuffisance cardiaque)
- Symptômes évocateurs de troubles sanguins tels que fièvre persistante, ecchymoses, saignement, pâleur (pancytopénie, anémie, diminution du nombre de plaquettes, diminution du nombre de globules blancs).

Informez votre médecin **DES QUE POSSIBLE** si vous constatez un des effets suivants :

- Signes d'infection tels que fièvre, malaise, plaies, problèmes dentaires, brûlures en urinant
- Sensation de faiblesse ou fatigue
- Toux
- Fourmillements
- Engourdissement
- Vision double
- Faiblesse des bras ou des jambes
- Bouton ou plaie ouverte ne cicatrisant pas.

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être dus à certains des effets indésirables listés ci-dessous, qui ont été observés avec Cimzia :

**Fréquent (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 10) :**

- infections bactériennes, toute localisation (collection de pus)
- infections virales (incluant boutons de fièvre, zona et grippe)
- fièvre
- pression artérielle élevée
- éruption ou démangeaison
- maux de tête (incluant migraines)
- troubles sensoriels tels qu'engourdissement, fourmillements, sensation de brûlure
- sensation de faiblesse et mal-être général
- douleur
- anomalies sanguines
- affections du foie
- réactions au site d'injection
- nausées.

**Peu fréquent (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 100) :**

- allergies, incluant rhinite allergique et réactions allergiques au médicament (y compris choc anaphylactique)
- anticorps dirigé contre les tissus sains
- cancers du sang et du système lymphatique tels que lymphome et leucémie
- cancers des organes solides
- cancers de la peau, lésions de la peau pré-cancéreuses
- tumeurs bénignes (non cancéreuses) et kystes (y compris cutanés)
- problèmes cardiaques, y compris faiblesse cardiaque, insuffisance cardiaque, crise cardiaque, gêne thoracique ou pression dans la poitrine, troubles du rythme cardiaque y compris battements cardiaques irréguliers
- œdème (gonflement du visage ou des jambes)
- symptômes (douleurs articulaires, éruptions cutanées, photosensibilité et fièvre) de lupus (maladie auto-immune du tissu conjonctif)
- inflammation des vaisseaux sanguins
- sepsis (infection grave pouvant entraîner la défaillance d'un organe, un choc ou le décès)
- tuberculose
- mycoses (surviennent quand la capacité à lutter contre les infections est diminuée)
- troubles respiratoires et inflammation (incluant asthme, essoufflement, toux, sinus bouchés, pleurésie ou difficulté à respirer)

- affections gastro-intestinales telles qu'une accumulation de liquide dans l'abdomen, ulcères (incluant ulcérations buccales), perforation, distension, inflammation, brûlures d'estomac, mauvaise digestion, sécheresse de la bouche
- affections biliaires
- affections musculaires y compris élévation des enzymes musculaires
- modification des taux sanguins de différents sels minéraux
- modification des taux de cholestérol et de graisses dans le sang
- caillots de sang dans les veines ou les poumons
- saignement ou ecchymose
- modification du nombre de cellules sanguines, y compris diminution du nombre de globules rouges (anémie), diminution ou augmentation du nombre de plaquettes
- gonflement des ganglions lymphatiques
- symptômes pseudo-grippaux, frissons, altération de la perception de la température, sueurs nocturnes, bouffées de chaleur
- anxiété et troubles de l'humeur tels que dépression, troubles de l'appétit, modification du poids
- bourdonnements d'oreilles
- vertige (sensations vertigineuses)
- sensation de malaise, y compris perte de connaissance
- troubles nerveux au niveau des extrémités, incluant engourdissement, fourmillements, sensation de brûlure, sensations vertigineuses, tremblements
- affections de la peau telles que nouvelle poussée ou aggravation d'un psoriasis, inflammation de la peau (comme l'eczéma), affections des glandes sudoripares, ulcères, photosensibilité, acné, chute des cheveux, décoloration, décollement des ongles, sécheresse et lésions de la peau
- cicatrisation altérée
- affections des reins et des voies urinaires, y compris altération de la fonction rénale, sang dans les urines et troubles urinaires
- perturbation du cycle menstruel (règles), y compris absence de règles ou règles abondantes ou irrégulières
- affections du sein
- inflammation de l'œil et de la paupière, troubles de la vision, douleur oculaire, troubles de la sécrétion des larmes
- augmentations de certains paramètres sanguins (phosphatase alcaline sanguine augmentée)
- allongement du temps de coagulation

**Rare (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 1 000) :**

- cancer gastro-intestinal, mélanome
- inflammation pulmonaire (pneumopathie interstitielle, pneumonie)
- accident vasculaire cérébral, obstruction des vaisseaux sanguins (artériosclérose), mauvaise circulation sanguine rendant les orteils et les doigts pâles et engourdis (Phénomène de Raynaud), décoloration de la peau avec marbrures violacées, petites veines devenant visibles à la surface de la peau
- inflammation du péricarde
- arythmie cardiaque
- augmentation du volume de la rate
- augmentation de la masse des globules rouges
- anomalies morphologiques des globules blancs
- calculs biliaires
- problèmes rénaux (y compris inflammation d'un rein)
- troubles de l'immunité tels que sarcoïdose (éruption cutanée, douleurs articulaires, fièvre), maladie sérique, inflammation du tissu graisseux, œdème angioneurotique (gonflement des lèvres, du visage, de la gorge)
- affections de la thyroïde (goitre, fatigue, perte de poids)
- surcharge en fer de l'organisme
- augmentation du taux sanguin d'acide urique
- tentative de suicide, altération mentale, délire

- inflammation des nerfs auditif, optique ou de la face, altération de la coordination ou de l'équilibre
- augmentation de la motilité gastro-intestinale
- fistule (communication entre deux organes) (toute localisation)
- affections buccales, y compris douleur en avalant
- desquamation cutanée, bulles, anomalie de la texture des cheveux
- troubles de la fonction sexuelle
- convulsion

**Indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :**

- sclérose en plaques\*
- syndrome de Guillain-Barré\*
- carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau)\*

\*Ces effets indésirables ont été reliés à la classe des anti-TNF mais la fréquence avec Cimzia n'est pas connue.

Autres effets indésirables

Lorsque Cimzia a été utilisé pour traiter d'autres maladies, les effets indésirables suivants sont survenus peu fréquemment :

- sténose gastro-intestinale (rétrécissement d'une partie du tube digestif)
- obstruction gastro-intestinale (obstruction du tube digestif)
- détérioration de l'état général
- avortement spontané
- azoospermie (absence de production de spermatozoïdes).

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Cimzia**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur la seringue après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si la solution est décolorée, trouble ou si vous pouvez voir des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Que contient Cimzia

- La substance active est le certolizumab pegol. Chaque seringue préremplie contient 200 mg de certolizumab pegol dans 1 ml.
- Les autres composants sont : acétate de sodium, chlorure de sodium et eau pour préparations injectables (voir « Cimzia contient de l'acétate de sodium et du chlorure de sodium » en rubrique 2.

### Qu'est-ce que Cimzia et contenu de l'emballage extérieur

Cimzia est une solution injectable (injection) fournie avec une seringue pré-remplie prête à l'emploi. La solution est limpide à opalescente, incolore à jaune.

Une boîte de Cimzia contient :

- deux seringues à aiguille rétractable préremplies de solution et
- deux tampons alcoolisés (pour nettoyer les zones choisies pour les injections).

Boîte de 2 seringues et 2 tampons alcoolisés.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgique

### Fabricant

UCB Pharma SA  
Chemin du Foriest  
B-1420 Braine l'Alleud  
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

#### **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

#### **Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 10 234 6800

#### **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 10 234 6800

**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 10 234 6800

**Norge**

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

**Österreich**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 43 (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 România 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 10 234 6800

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

---

**Les informations ci-dessous sont destinées aux professionnels de santé uniquement :**

**INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION ET L'INJECTION DE CIMZIA**

Les instructions suivantes expliquent comment injecter Cimzia. Veuillez lire attentivement ces instructions et les suivre étape par étape.

Cette solution injectable ne doit PAS être mélangée avec un autre médicament dans la même seringue.

Ci-dessous le schéma de la seringue préremplie avec aiguille rétractable.

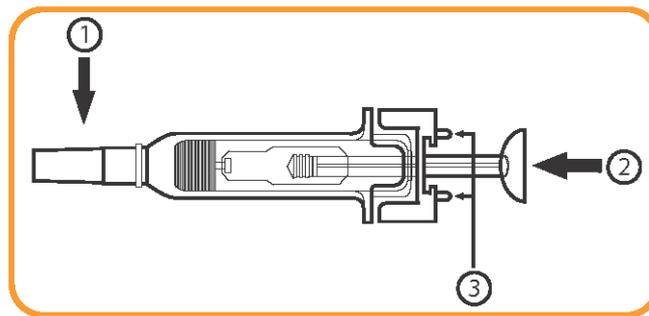


Figure 1  
1 : protège aiguille  
2 : piston  
3 : clips de déclenchement

Pour chaque injection vous aurez besoin :

- 1 seringue préremplie avec aiguille rétractable
- 1 tampon alcoolisé

### 1. Préparation

- Lavez-vous soigneusement les mains.
- Sortez la boîte du réfrigérateur.
- Vérifiez la date de péremption sur la seringue et le blister. N'utilisez pas Cimzia après la date de péremption indiquée sur la boîte et le blister après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.
- En fonction de la dose, retirez 1 ou 2 blisters contenant les seringues préremplies et tampons alcoolisés de la boîte et posez-les sur une surface propre.
- S'il reste un blister et un tampon dans la boîte, remettez celle-ci au réfrigérateur.
- Laissez la seringue préremplie revenir à température ambiante. Cela prendra 30 minutes. N'essayez pas de réchauffer la seringue.
- Sortez la seringue préremplie du blister en l'attrapant par le corps de la seringue comme montré en figure 2. **Ne touchez PAS les clips de déclenchement (indiqués en 3 sur la figure 1) lors de cette opération** (voir figure 3) afin d'éviter le déclenchement prématuré de l'aiguille rétractable.

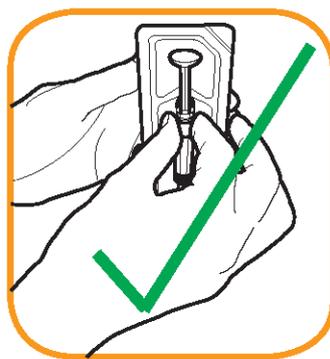


Figure 2



Figure 3

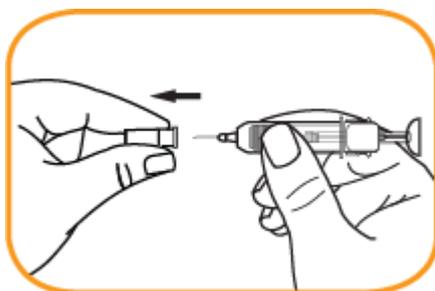
- N'utilisez pas la seringue si elle est tombée accidentellement après avoir été sortie du blister.
- Contrôlez la date de péremption sur la seringue. Ne pas utiliser Cimzia après la date de péremption.
- Vérifiez le produit dans le corps de la seringue. Ne pas utiliser si la solution n'est pas incolore à jaune pâle et sans particule. Une bulle d'air peut être visible. Cela est normal. **Il n'est PAS nécessaire d'éliminer les bulles d'air avant l'injection.** L'injection par voie sous-cutanée d'une solution contenant des bulles d'air est inoffensive.
- Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille jusqu'à ce que vous soyez prêt pour l'injection.

## 2. Choix et préparation du site d'injection

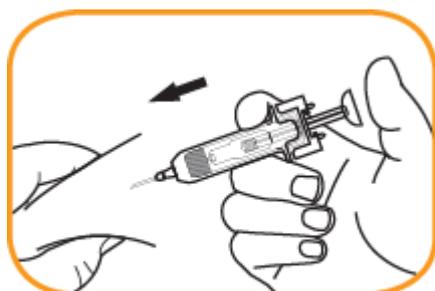
- Choisissez un endroit sur la cuisse ou l'abdomen.
- Chaque nouvelle injection doit être effectuée dans un site différent de celui de la dernière injection.
- N'injectez pas à un endroit où la peau est rouge, contusionnée ou indurée.
- Nettoyez le site de l'injection avec le tampon alcoolisé présent dans la boîte, par un mouvement circulaire, de l'intérieur vers l'extérieur.
- Ne touchez plus cette zone avant l'injection.
- Ne pas injecter tant que la peau n'est pas sèche.

## 3. Injection

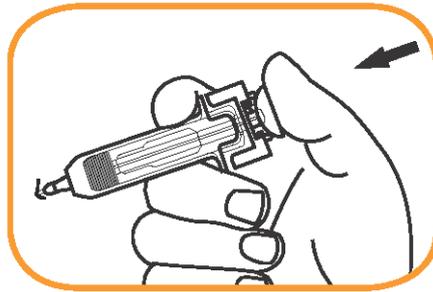
- Ne secouez PAS la seringue.
- Enlevez le capuchon de l'aiguille. Faites attention à ne pas toucher l'aiguille et de ne pas la mettre au contact d'une surface étrangère. **Ne PAS toucher les clips de déclenchement (indiqués en 3 sur la figure 1) lors de cette opération afin d'éviter le déclenchement de l'aiguille rétractable.**
- Injecter dans les 5 minutes après le retrait du capuchon.



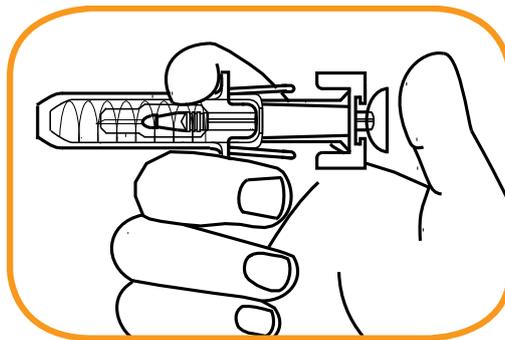
- Avec une main, pincez doucement la peau désinfectée et maintenez fermement le pli.
- Avec l'autre main, tenez la seringue à 45° par rapport à la peau.
- D'un mouvement rapide et bref, poussez toute l'aiguille dans la peau.



- Relâchez la peau avec la première main.
- Poussez le piston jusqu'à ce que la **dose entière** soit administrée et que la tête du piston se trouve entre les clips de déclenchement. Cela peut prendre jusqu'à 10 secondes pour vider la seringue.



- Quand la seringue est vide, retirez délicatement l'aiguille de la peau, en respectant le même angle d'inclinaison qu'au moment de l'introduction.
- Retirez votre pouce de la tête du piston. La seringue vide et l'aiguille rentreront automatiquement dans le cylindre et seront verrouillées dedans.
- Le dispositif de sécurité ne s'activera que si la totalité de la dose a été administrée.



- Comprimez le site d'injection pendant quelques secondes à l'aide d'une compresse. Ne frottez pas le site d'injection. Si nécessaire, vous pouvez recouvrir la zone d'injection avec un petit pansement.

#### 4. **Élimination du matériel**

- La seringue ne doit PAS être réutilisée.
- Les produits inutilisés ou les déchets doivent être éliminés selon la réglementation locale en vigueur.